

# Změny v dg. kritériích a kritériích léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu

**Vladimír Maisnar**

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

**Setkání České myelomové skupiny  
Velké Bílovice, 21. 4. 2007**



# Vývoj diagnostiky MM (>150 let)

- 1844-50** popsán 1. případ nemocného s močovým nálezem a „soft and fragile bones“
- 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  $\beta_2$ - $\mu$
- 2001** Drayson a Bradwell zavádějí FLC
- 2003** nová klasifikace monoklon. gamapatií
- 2005** nová kritéria léčebné odpovědi u MM
- 2006** nová prognostická klasifikace MGUS

# Diagnostická kritéria MM (*SWOG, 1975*)

A. Velká kritéria	B. Malá kritéria
<p data-bbox="102 468 929 515">1. Plasmocytom z histologie tkáně</p> <p data-bbox="102 586 971 634">2. &gt; 30% plasmocytů v kostní dřeni</p> <p data-bbox="102 705 691 752">3. Kvantita paraproteinu</p> <p data-bbox="291 782 596 829">IgG &gt; 35 g/l</p> <p data-bbox="291 859 596 906">IgA &gt; 20 g/l</p> <p data-bbox="291 936 823 983">BJ v moči ≥ 1g/24 hod.</p> <p data-bbox="330 1013 977 1061">(není-li současně amyloidóza)</p>	<p data-bbox="1064 468 1802 515">a) 10 – 30 % plasmocytů v KD</p> <p data-bbox="1064 586 1779 634">b) Paraprotein &lt; u kritéria A3</p> <p data-bbox="1064 705 1731 752">c) Osteolytické leze skeletu</p> <p data-bbox="1064 859 1792 1061">d) ↓ kvantita normálních Ig = IgM &lt; 0,5 g/l, IgA &lt; 1,0 g/l a IgG &lt; 6,0 g/l</p>

**Diagnóza MM = 1 velké a 1 malé kritérium, a nebo 3 malá kritéria zahrnující kritéria a + b**

# Klasifikace mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona z roku 1975

Stádium	Kritéria	Masa TU buněk
<b>I.</b>	<p><b>Splněny uvedené podmínky:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hladina hemoglobinu &gt; 100 g/l</li> <li>2. Normální hladina kalcia</li> <li>3. Žádné nebo jen solitární kostní postižení</li> <li>4. Kvantita paraproteinu               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) IgG &lt; 50 g/l</li> <li>b) IgA &lt; 30 g/l</li> <li>c) Exkrece paraproteinu &lt; 4 g/24 hod.</li> </ol> </li> </ol>	<b>&lt; 0,6.10<sup>12</sup>/m<sup>2</sup></b>
<b>II.</b>	<b>Nesplněny podmínky I. ani II. stádia</b>	<b>0,6-1,2.10<sup>12</sup>/m<sup>2</sup></b>
<b>III.</b>	<p><b>Splněna alespoň jedna z uvedených podmínek:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hladina hemoglobinu &lt; 85 g/l</li> <li>2. Hladina kalcia &gt; 3 mmol/l</li> <li>3. Mnohočetná osteolytická ložiska skeletu</li> <li>4. Kvantita paraproteinu               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) IgG &gt; 70 g/l</li> <li>b) IgA &gt; 50 g/l</li> <li>c) Exkrece paraproteinu &gt; 12 g/24 hod.</li> </ol> </li> </ol>	<b>&gt; 1,2.10<sup>12</sup>/m<sup>2</sup></b>
<b>A.</b>	<b>Relativně normální funkce ledvin</b>	
<b>B.</b>	<b>Abnormální funkce ledvin (kreatinin &gt; 170 μmol/l)</b>	

# **IX. International Workshop on Multiple Myeloma**

*Salamanca 23. - 27. 5. 2003, Spain*



# Klasifikace monoklonálních gamapatií

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

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

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

**C** – hyperkalcémie

**R** – renální dysfunkce

**A** – anémie (<100 g/l)

**B** – kostní postižení

# International Prognostic Index for Myeloma

The International Myeloma Working Group

Supported by a Grant from the International Myeloma Foundation

Analysis by Cancer Research and Biostatistics (CRAB)



## Why a New Staging System to Replace Durie Salmon as the International Standard?

- Difficult to remember cutoffs for DS Stage
- Subjective interpretation of bone lesions
- Relatively good survival for DS Stage 3 patients
- B2M based risk groups appropriately being used by investigators in clinical trials, rather than DS Stage, but no consensus on B2M cutoffs



# ISS Simplified to 3 Stages

**Stage 1** - *B2M <3.5 and albumin 3.5+*

**Stage 2** - *B2M <3.5 and albumin <3.5, or B2M 3.5-5.5*

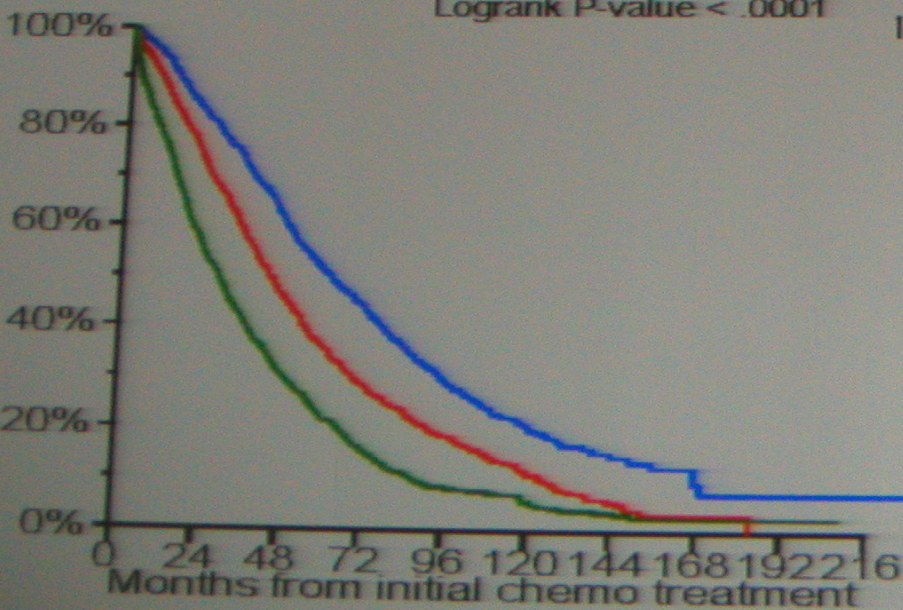
**Stage 3** - *B2M 5.5+*

	Deaths / N	Median in Months
Stage 1	685 / 1241	62 (57,66)
Stage 2	1077 / 1615	44 (41,46)
Stage 3	1081 / 1425	29 (26,31)

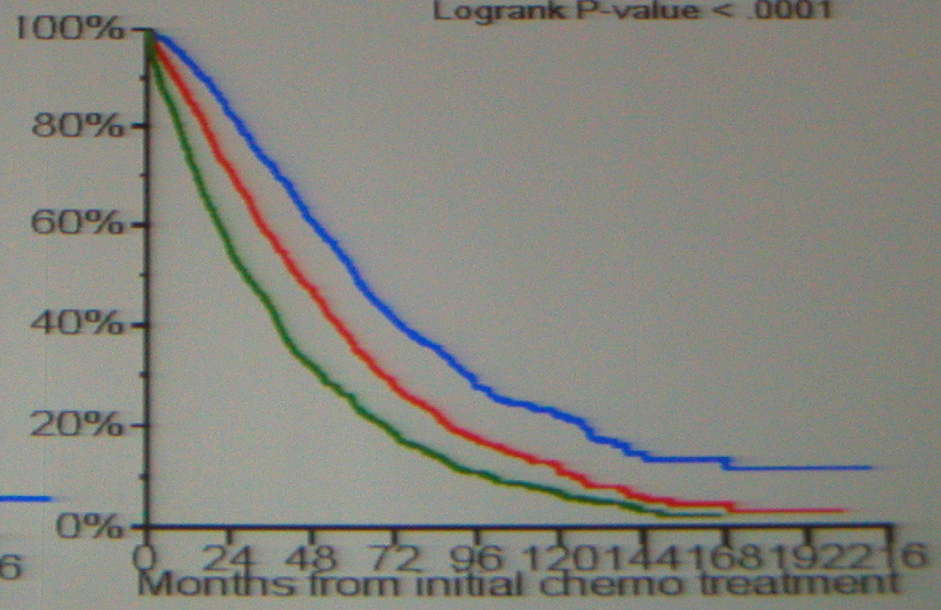
Logrank P-value < .0001

	Deaths / N	Median in Months
Stage 1	635 / 1160	61 (58,64)
Stage 2	1095 / 1663	44 (42,48)
Stage 3	1002 / 1345	29 (26,32)

Logrank P-value < .0001



Test Set



Validation Set

# **Důvody pro zavedení jednotných kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi u MM**

- **umožnit lepší srovnání účinnosti nových léků**
- **inkorporovat stanovení lehkých řetězců v séru, což kromě jiného umožní i hodnocení léčebné odpovědi u oligo- a nesecernující formy MM**
- **striktně definovat CR, důvodem je zlepšení léčebné odpovědi u nově zaváděných léků**
- **dále vylepšit dosud používaná kritéria léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu**

# Současné definice léčebné odpovědi u MM

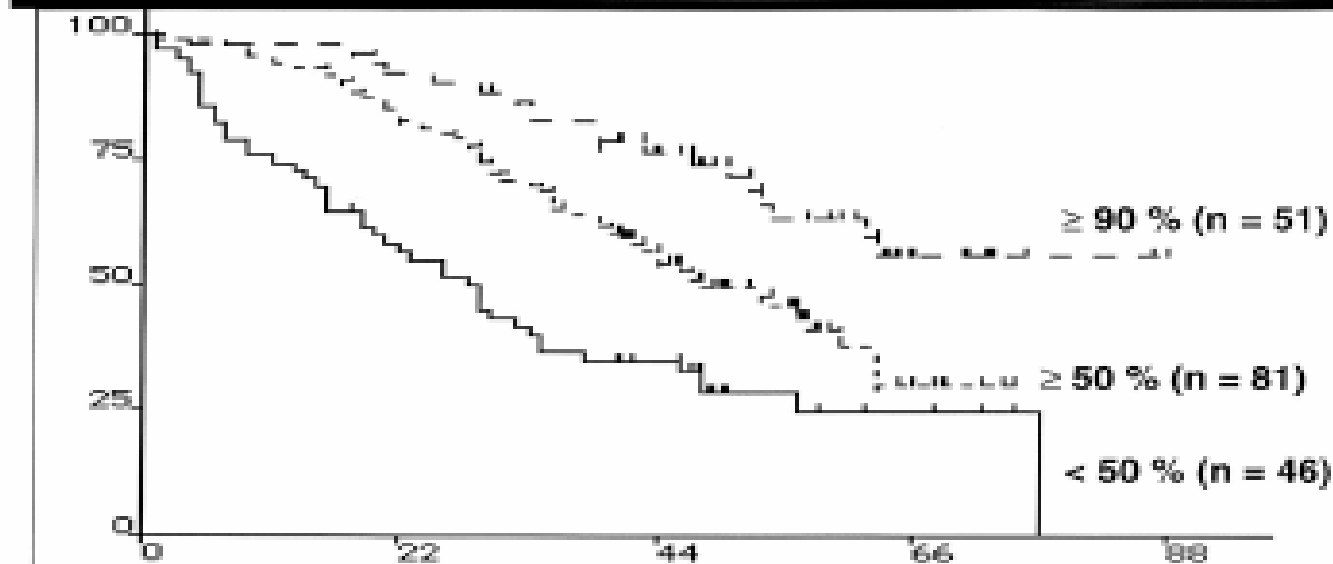
(IMWG v *Leukemia* 2006; 20: 1-7)

molekulární CR	PCR negativní KD
<b>kompletní remise (CR)</b>	negativní imunofixace a normální počet PC ( $\leq 5\%$ )
<b>„stringent“ CR (sCR)</b>	norm. FLC + NE ! klonalita !
<b>„very good“ PR (VGPR)</b>	$\geq 90\%$ pokles PP
<b>parciální remise (PR)</b>	$\geq 50\%$ pokles PP
<b>stabilní onemocnění (SD)</b>	nedosažení PR až PP $< 125\%$
<b>progresivní nemoc (PD)</b>	$\geq 25\%$ nárůst PP nebo nová kostní ložiska

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

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.

**IFM 90 : Survival according to response**



# Současné definice léčebných intervalů u MM

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

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

# Nová prognostická klasifikace MGUS

(Kyle RA v *BJH* 2006; 134: 573-89)

## Definice MGUS

- 1/ přítomnost paraproteinu bez známé příčiny
- 2/ počet klonálních PC v kostní dřeni <10%
- 3/ nejsou splněna kritéria MM (event. amyloidózy a LCHD)

<b>Low-risk</b>	PP <15g/l, IgG a FLC v normě
<b>Low-intermediate-risk</b>	1 podmínka nesplněna
<b>High-intermediate-risk</b>	2 podmínky nesplněny
<b>High-risk</b>	nesplněna žádná podmínka

⇒ postupný nárůst rizika přechodu do obrazu maligní MG  
(do 20 let 5% low-risk x 58% high-risk)

# SHRNUTÍ

= nutnost úpravy zápisu diagnózy !

~~Indolentní nebo doutnající MM~~

1. Asymptom. MM IgG- $\lambda$ , DS IA, ISS 1, datum dg.

2. Symptom. MM IgG- $\lambda$ , DS IIB, ISS 3, datum dg.

(CRAB ano – R a B nebo vstupní postižení)

- začátek, typ a ukončení léčby

- začátek relapsu či progresse



**Děkuji za pozornost !**

