



# Optimální spolupráce mezi okresním hematologem a centrem pro léčbu mnohočetného myelomu



**Gregora Evžen**  
Oddělení klinické hematologie  
FN Královské Vinohrady Praha

- 
- ◆ **Současné možnosti diagnostiky a léčby MM**
  - ◆ **Situace v České republice**
  - ◆ **Možnosti spolupráce**
  - ◆ **Aktualizace přehledu péče o pacienty s MM -  
dotazníkový průzkum**

- 
- ◆ **Současné možnosti diagnostiky a léčby MM**
  - ◆ **Situace v České republice**
  - ◆ **Možnosti spolupráce**
  - ◆ **Aktualizace přehledu péče o pacienty s MM -  
dotazníkový průzkum**

# Vyšetřovací proces

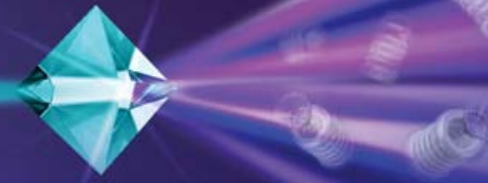
- ◆ Určení diagnózy onemocnění
- ◆ Určení aktivity a rozsahu onemocnění
- ◆ Určení prognózy onemocnění
- ◆ Určení léčebné odpovědi

# Vstupní vyšetření

Iniciální vyšetření u pacienta s mnohočetným myelomem. Upraveno dle *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005 (Smith, 2005)*.

Screeningové testy při podezření na myelom – provádí lékař prvního kontaktu	Testy, které mohou potvrdit diagnózu	Testy, které zjišťují velikost myelomové masy a prognózu	Testy pro zjištění poškození tkání a orgánů myelomem (CRAB)	Speciální testy indikované u některých nemocných
Krevní obraz, sedimentace erytrocytů	Aspirát kostní dřeně, případně trepanobiopsie	Cytogenetické vyšetření kostní dřeně + FISH	Krevní obraz,	Imunohistologie a flowcytometrie kostní dřeně
Ionty včetně Ca, kreatinin, urea, kyselina močová, albumin, celková bílkovina	Imunofixační vyšetření přítomnosti monoklonálního Ig v krvi a moči	Kvantifikace monoklonálního imunoglobulinu v krvi a moči (denzitometrické stanovení)	Urea, kreatinin, clearance kreatininu, Ca, albumin	B <sub>12</sub> a kys. listová v případě makrocytózy
Elektroforéza séra a moče	Volné lehké řetězce v krvi	Ca, albumin, beta-2 mikroglobulin	LD, CRP	MR, CT, FDG-PET, MIBI
Kvantifikace polyklonálních imunoglobulinů			Kvantitativní stanovení polyklonálních imunoglobulinů	
Rentgenový snímek podezřelých oblastí	Rentgenové vyšetření skeletu	Rentgenové vyšetření skeletu		

# Prognostické indikátory (dle Fonseca, 2004)



## Nepříznivá prognóza

Cytogenetika

**t(4;14) a t(14;16)**

**Hypodiploidie**

**-13 a -17p13**

**Abnormální karyotyp**

Klinické a biologické projevy

**nižší věk**

**vysoké PCLI**

**isotyp IgA**

**Lambda LC**

**rychlá odpověď**

**absence kostních lézí**

**vysoká hladina LDH**

**Plazmoblasty**

**cirkulující myelomové buňky**

## Příznivá prognóza

Cytogenetika

**t(11;14)**

**hyperdiploidie**

**normální chromozom č.13 a 17**

**normální karyotyp**

Klinické a biologické projevy

**vyšší věk**

**nízký PCLIisotyp**

**IgG**

**Kappa LC**

**Pomalá odpověď**

**kostní léze**

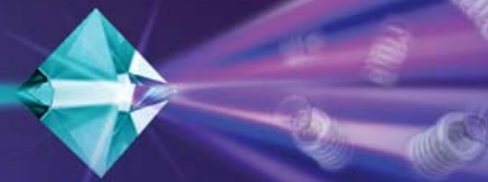
**normální hladina LDH**

**LPL nebo změněná morfologie**

**necirkulující myelomové buňky**

# Klasifikace MG

(IMWG v B<sub>JH</sub> 2003; 121: 749-57)



Dosavadní název	Doporučený název	Definice
MGUS	MGUS, event. MG	Paraprotein bez známé příčiny
Doutnající / indolentní MM	Asymptomatický MM	MG s ↑ PP PC > 10% v KD
Mnohočetný myelom	Symptomatický MM	Přítomnost „CRAB“

## Diagnostická kritéria MM dle International Myeloma Working Group (2003)

Pro dg. MM nutné splnit všechna 3 kritéria:

1. monoklonal. plasmatické bb v KD > 10% a/nebo bioptický průkaz plasmocytomu

2. přítomnost monoklonálního Ig v krvi a/nebo moči

3. přítomnost alespoň jedné dysfunkce:

C - Ca nad 2,8 mmol/l

R - kreatinin nad 178,6 umol/l

A - Hgb < 100g/l nebo 20 g pod dolní limit

B - osteolytické destrukce nebo osteoporosa



# Klasifikace MM dle Durieho a Salmona

## I. stadium

**Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky:**

1. koncentrace Hb > 100 g/l
2. Koncentrace Ca do 3 mmol/l
3. max. solitární kostní ložisko
4. nízká konc. M-Ig: IgG < 50, IgA < 30 g/l
5. exkrece lehkých řetězců v moči do 4g/l

## II. stadium

**Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia**

## III. stadium

**Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek:**

1. koncentrace Hb < 85g/l
2. zvýšená koncentrace Ca nad 3mmol/l
3. více než 3 osteolytická ložiska
4. IgG > 70g/l, IgA > 50g/l
5. exkrece lehkých řetězců v moči > 12g/l

## Subklasifikace

**A** kreatinin do 167umol/l

**B** renál.insuf. s retencí dusíkatých látek, kreatinin > 176,8 umol/l

**I.kl.stadium-negativní prognostické faktory (pro zahájení terapie nutná přítomnost 2 ze 3)**

1. koncentrace Hb pod 120g/l
2. koncentrace IgG > 30, IgA > 25 g/l
3. počet plazmocytů v k.dřeni > 25%

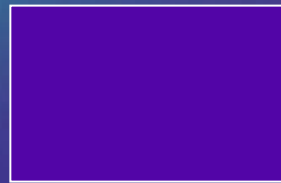
# Mezinárodní stážovací systém (ISS)

- ◆ International Myeloma Working Group (2003)
- ◆ Stádium I:  
beta2M  $< 3,5$  mg/l + albumin  $\geq 3,5$  g/dl
- ◆ Stádium II:  
beta2M  $< 3,5$  mg/l + albumin  $< 3,5$  g/dl  
nebo beta2M 3,5-5,5 mg/l
- ◆ Stádium III:  
beta2M  $> 5,5$  mg/l

# Léčba mnohočetného myelomu

- ◆ Asymptomatický MM – **observace**
- ◆ Symptomatický MM – **léčba**
- ◆ Komplexní léčba (protinádorová, podpůrná) léčebná strategie: optimální volba léčebných postupů (MM je chronické onemocnění, opakovaná léčba relapsů)
- ◆ Zařazení účinných léků do iniciální léčby (thalidomid, bortezomib) a relapsu (thalidomid, bortezomib, lenalidomid)

# Současná situace



◆ Thalidomid

◆ Velcade

◆ Lenalidomid



◆ HDT+ASCT



◆ Allo-RIC



◆ Alkylační látky

◆ Kortikosteroidy

◆ Antracykliny



Klinické studie

◆ Experimental terapie

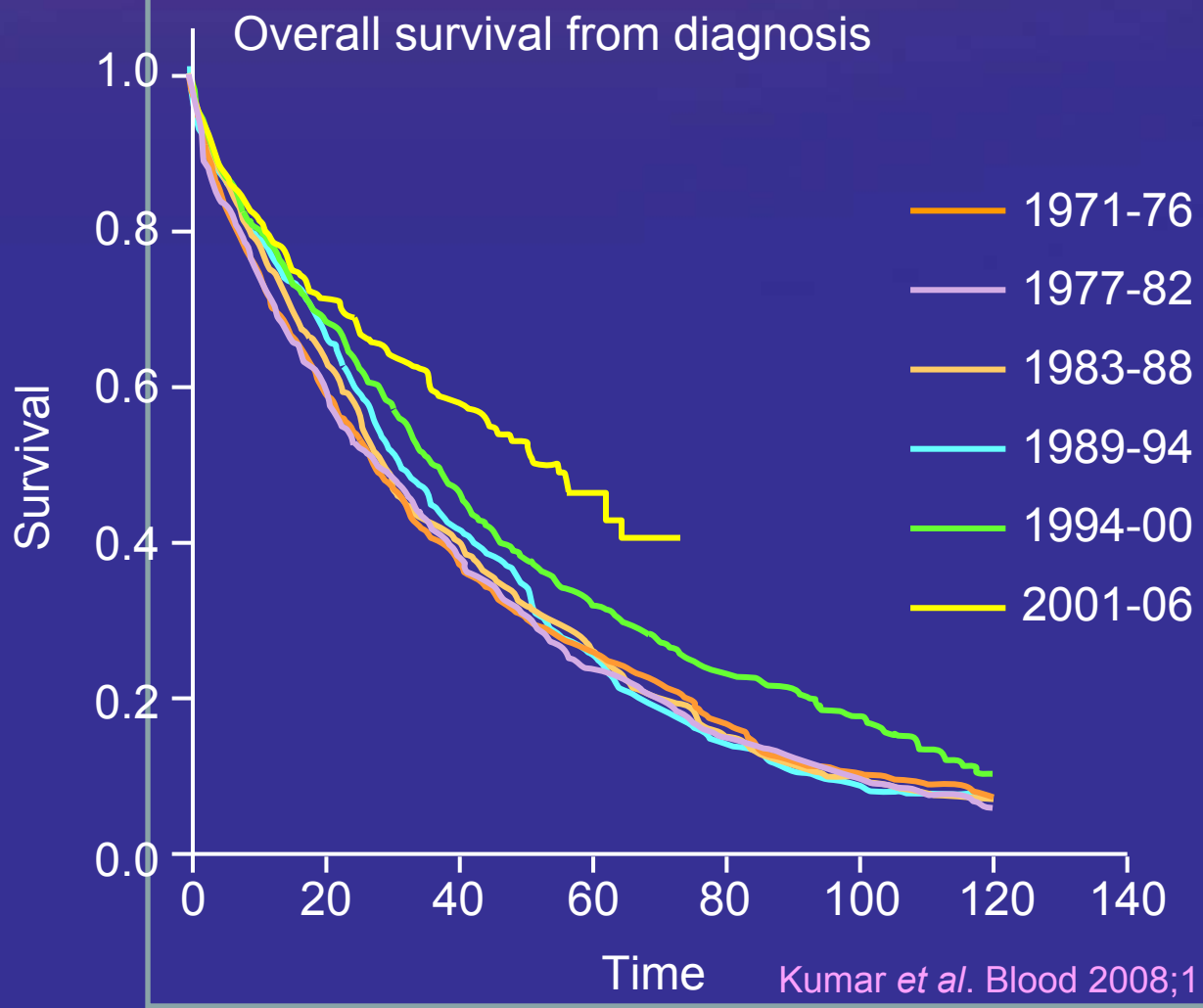


???

◆ Nové molekuly



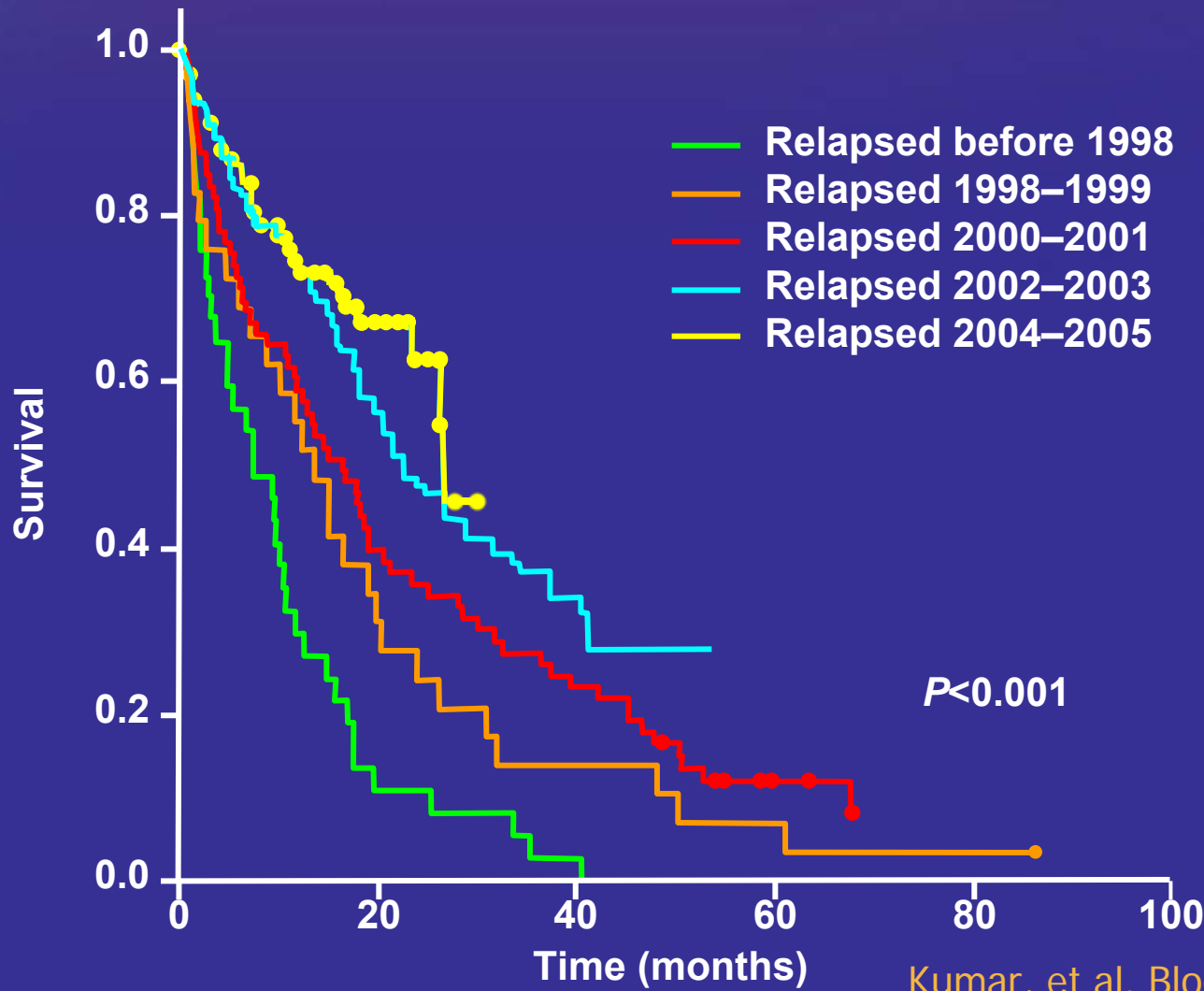
# Vliv účinných léků na přežití pacientů s nově diagnostikovaným MM



Kumar *et al.* Blood 2008;111:2516-2520




# Vliv účinných léků na přežití pacientů s relapsem MM





Tab. 9. Současné definice dosažených léčebných odpovědí u MM (dle *IMWG 2006, 2008*).

mCR « molecular CR »	sCR + negativní ASO-PCR (senzitivita $10^{-5}$ )
sCR « stringent CR »	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni dle imunohistochemie <i>nebo</i> imunofenotypizace
CR « Complete Remission »	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni ( $\leq 5\%$ ) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
VGPR « Very Good PR »	$\geq 90\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči $< 100$ mg za 24 hodin <i>nebo</i> jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze
PR « Partial Remission »	$\geq 50\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a $\geq 90\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v moči <i>nebo</i> M-Ig v moči $< 200$ mg za 24 hodin
MR « minimal response »	$\geq 25\%$ , ale $< 49\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a $50-89\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v moči, který stále přesahuje $200$ mg za 24 hodin + $25-49\%$ redukce velikosti plazmocytomů měkkých tkání, pokud byly v úvodu přítomny + není nárůst velikosti nebo počtu lytických kostních ložisek
SD « Stable disease »	Nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR <i>nebo</i> PD
PD « Progressive disease »	$\geq 25\%$ nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcemie nebo jiné známky zhoršování stavu

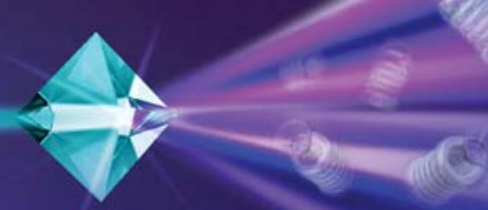
- 
- ◆ **Současné možnosti diagnostiky a léčby MM**
  - ◆ **Situace v České republice**
  - ◆ **Možnosti spolupráce**
  - ◆ **Aktualizace přehledu péče o pacienty s MM -  
dotazníkový průzkum**





**◆ Doporučení České myelomové skupiny (CMG) a Myelomové sekce ČHS pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu**

# Léčba MM do 65 let-primoléčba



**4x indukční režim (JUNIOR)**  
**CTD, CAD, VCD**  
(jiný na bázi high-dose dexamethazon)

## STIMULAČNÍ REŽIM

Cyklofosfamid  $2,5\text{g}/\text{m}^2$  + G-CSF  $5-10\mu\text{g}/\text{kg}$   
Sběr štěpu dostačující na tři autologní transplantace

## AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE

Melfalan  $200\text{mg}/\text{m}^2$

Léčebná odpověď **VGPR**  
(MIG >90%)

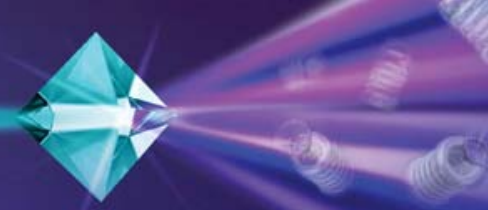
Léčebná odpověď < **VGPR**

Bez léčby,  
dispenzarizace do  
dalšího relapsu

**DRUHÁ \***  
**AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE**  
Melfalan  $200\text{mg}/\text{m}^2$

Udržovací léčba \*  
**THALIDOMID**  
100mg/den/max. 1rok  
nebo 3 konsolidační  
cykly s jiným lékem  
než v indukci

# Léčba MM do 65 let-relaps



**4x indukční režim(JUNIOR)  
Režim s bortezomibem CVD,VMP  
režim s thalidomidem CTD,MPT  
režim s lenalidomidem RCD,RAD**

Léčebná odpověď PR

Léčebná odpověď <PR

**Pokračovat ve zvoleném režimu. Max. 8 cyklů nebo 2 cykly po dosažení CR či plato**


**Změna indukčního režimu  
Auto PBPSCT (je-li štěp)**

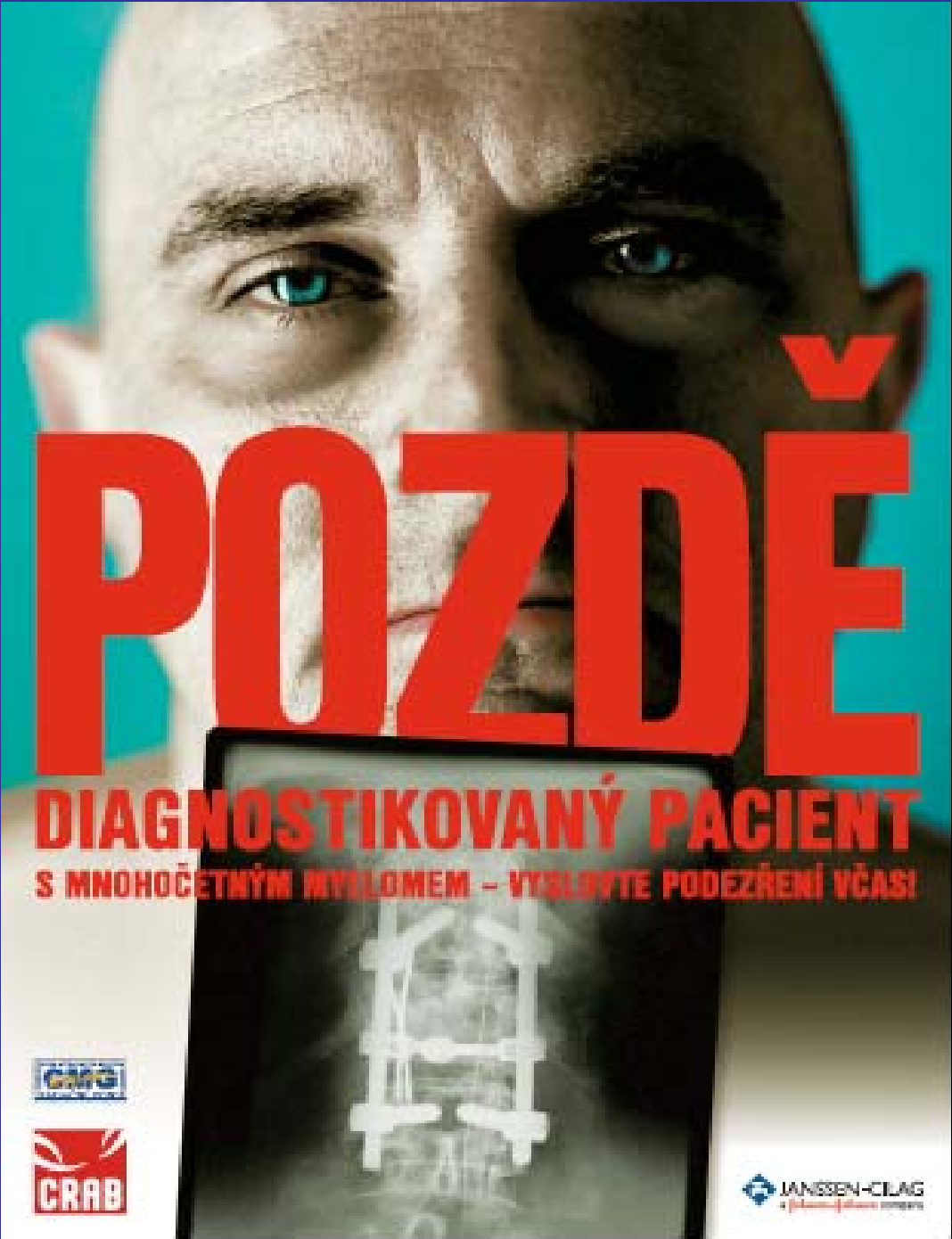
Léčebná odpověď VGPR

Léčebná odpověď < VGPR

**Bez léčby,  
dispenzarizace do  
dalšího relapsu**

**3 konsolidační cykly  
s jiným lékem než  
v indukci**

- 
- ◆ **Současné možnosti diagnostiky a léčby MM**
  - ◆ **Situace v České republice**
  - ◆ **Možnosti spolupráce**
  - ◆ **Aktualizace přehledu péče o pacienty s MM -  
dotazníkový průzkum**



# POZDĚ

DIAGNOSTIKOVANÝ PACIENT  
S MNOHOČETNÝM MYELOMEM - VYSLOVTE PODEZŘENÍ VČAS!



# Pokračování projektu CRAB

- ❖ Optimalizace spolupráce mezi hematologickými pracovišti a centry s rozšířenou hematologickou péčí
- ❖ Maximální využití současných diagnostických a léčebných možností v ČR
- ❖ Zdokonalení komplexní péče o pacienty s MM

# Možnosti spolupráce

- ◆ Rozsah a forma spolupráce dána diagnostickými a léčebnými možnostmi hematologického pracoviště
- ◆ Diagnostika MM:
  - soubor laboratorních a zobrazovacích vyšetření
  - základní (potvrzení diagnózy)
  - rozšířený (rozsah, aktivita, prognóza, léčebná odpověď)
- ◆ Léčebné možnosti dány dostupností účinných léků

# Centra s rozšířenou hematologickou péčí

- ◆ Vybraná a auditovaná hematologická pracoviště ČHS
- ◆ Uzavřené smlouvy se ZP - úhrada v režimu „centrových“ léků
- ◆ 6 center - léčebné režimy na bázi thalidomidu, bortezomibu, lenalidomidu  
*(VFN Praha, FNKV Praha, FN Hradec Králové, FN Brno, FN Olomouc, FN Plzeň)*
- ◆ 13 (14) center - léčebné režimy na bázi thalidomidu, bortezomibu  
*(výše uvedená centra + Liberec, Mladá Boleslav, Pelhřimov, Ostrava, Opava, Havířov, N. Jičín, /Č. Budějovice/)*





Liberec

Mladá Boleslav

VFN

FNKV

Hr. Králové

Opava

Ostrava

Havířov

Olomouc

Nový Jičín

Pelhřimov


Brno

Plzeň

Čes. Budějovice

# Optimální organizace léčby MM dle doporučení CMG

- ❖ Vedení léčby MM zajišťuje hematolog, onkolog
- ❖ Multidisciplinární tým obeznámený s problematikou komplexní léčby MM
- ❖ Každý pacient s MM referován centru k potvrzení diagnostických závěrů a určení léčebného postupu - platí pro nově dg. MM i pro relaps MM
- ❖ Léčebné režimy s účinnými léky podávány v určených centrech

- 
- ◆ **Současné možnosti diagnostiky a léčby MM**
  - ◆ **Situace v České republice**
  - ◆ **Možnosti spolupráce**
  - ◆ **Aktualizace přehledu péče o pacienty s MM -  
dotazníkový průzkum**

# Aktualizace přehledu péče o pacienty s MM

- ◆ Forma průzkumu: strukturovaný dotazník
  - dostupnost diagnostických vyšetření
  - rozsah léčebných možností včetně podpůrné péče
  - přehled léčby
  - dispenzarizace včetně přehledu pacientů v evidenci
  - návaznost na centrum
- ◆ Příprava finální verze dotazníku a distribuce ve spolupráci CMG a Janssen Cilag během r. 2010

## Diagnóza a stanovení rozsahu onemocnění

### Laboratorní vyšetření

Dostupnost v rámci	biochemie		hematologie		k.dřeň	
	Základní	Rošířená	Základní	Rozšířená	Základní	Rozšířená
	Ionty včetně Ca, Urea, kreat., k. močová, LDH, CRP, CB, albumin, ELFO, polyklonální Ig kvant., moč chemicky	Kvantitativně lehké řetězce, proteinurie, paraproteinurie/24 h, imunofixace séra, moče, Volné lehké řetězce, Beta2 mikrogl.	Krevní obraz numericky, Sedimentace ery, Koagulace základní	KO + diff, mikroskop, Testy, Hyperkoagulace	Morfologické vyšetření aspirátu	Morfologie + FACS, Cytogenetika, Biopsie + imunohistochemie
Nemocnice	ano	ano	ano	ano	ano	
Regionu (Kraje)						ano
Centra						

### Zobrazovací vyšetření

Dostupnost v rámci	RTG	CT	MR	Scinti MIBI	PET/CT
Nemocnice	ano	ano	ano	ano	
Regionu Kraje					ano
Centra					

## Sledování, léčba

Počet pacientů	Celkem v evidenci	Nových /rok 2009	Konzultovaných v centru (jakém ) v roce 2009
MGUS	15	3	0
Asympt.MM	5	0	0
Symptom MM	2	2	I.int.klinka VFN,doc.Dr.Špička
<b>Ambulantní část</b>	Počet ambulancí	Počet lékařů/sester	
	1	0.4/0.4	
Stacionář	Počet lůžek	Počet lékařů/sester	
	0	0.4/0.4	
i.v. chemo	Ano/Ne	Počet denně/rok	
	Ano	24/rok	
<b>Lůžková část</b>	Počet lůžek celkem	Počet lůžek pro hem. pacienty	
Hematologie	0	0	
Onkologie	0	0	
Interna	110	0	
<b>Dostupnost</b>	Ano/Ne		
Transfúzní odd. EBR, Trombo/24	Ano		
Mikrobiologie, Virologie, Mykologie	Ano		
Patologie	Ano		
HD akutní/chron.	Ano		
Plazmaferenza	ne		

## Přehled léčby

Léčba	Odeslán do centra (počet)	Léčen centrovými léky v místě (počet)	Jiná léčba (výčet)
Symptomatický MM pacient do 65 let	<b>všichni pacienti léčení ve FN hradec Králové, u nás pouze mezikontroly dle potřeby či doporučení centra, event. paliativní terapie po domluvě s centrem</b>		
Symptomatický MM pacient nad 65 let	<b>všichni pacienti léčení ve FN hradec Králové, u nás pouze mezikontroly dle potřeby či doporučení centra, event. paliativní terapie po domluvě s centrem</b>		

# Aktualizace přehledu péče o pacienty s MM v ČR

- ❖ Rozsah průzkumu: hematologická, onkologická pracoviště zabývající se diagnostikou a léčbou MM
- ❖ Cíl průzkumu: optimální nastavení spolupráce mezi jednotlivými centry hematologické péče a hematologickými pracovišti s důrazem na maximální využití daných diagnostických a léčebných možností
- ❖ Využití průzkumu: k zvýšenému zachytu pacientů s MM a zajištění dostupnosti účinných léků maximálnímu počtu pacientů s MM



Děkuji za pozornost

