

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

Vladimír Maisnar

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

3. seminář pro pacienty s MM
Lednice, 8. 9. 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 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

Diagnostická kritéria MM (*SWOG, 1975*)

A. Velká kritéria	B. Malá kritéria
<p data-bbox="96 464 937 514">1. Plazmocytom z histologie tkáně</p> <p data-bbox="96 578 975 628">2. > 30% plazmocytů v kostní dřeni</p> <p data-bbox="96 699 695 749">3. Kvantita paraproteinu</p> <p data-bbox="289 778 598 828">IgG > 35 g/l</p> <p data-bbox="289 856 598 906">IgA > 20 g/l</p> <p data-bbox="289 935 830 985">BJ v moči ≥ 1g/24 hod.</p> <p data-bbox="328 1006 975 1056">(není-li současně amyloidóza)</p>	<p data-bbox="1062 464 1806 514">a) 10 – 30 % plazmocytů v KD</p> <p data-bbox="1062 578 1787 628">b) Paraprotein < u kritéria A3</p> <p data-bbox="1062 699 1729 749">c) Osteolytické leze skeletu</p> <p data-bbox="1062 849 1796 1056">d) ↓ kvantita normálních Ig = IgM < 0,5 g/l, IgA < 1,0 g/l a IgG < 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
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. 	< 0,6.10¹²/m²
II.	Nesplněny podmínky I. ani II. stádia	0,6-1,2.10¹²/m²
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. 	> 1,2.10¹²/m²
A.	Relativně normální funkce ledvin	
B.	Abnormální funkce ledvin (kreatinin > 170 μmol/l)	

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">• 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

Nová diagnostická kritéria MM

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

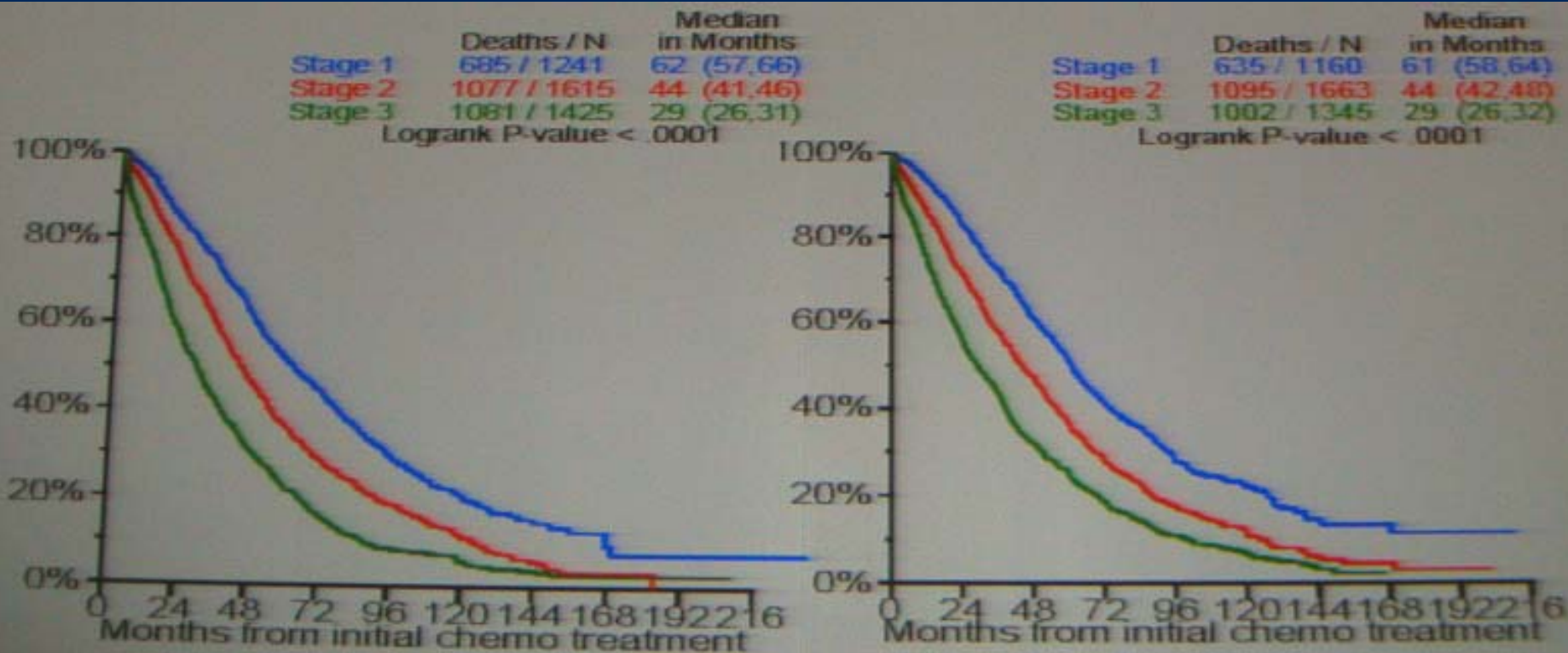
Pro diagnózu je nutné splnění všech 3 kritérií:

- 1.** Počet monoklonálních plazmatických buněk v KD >10% a(nebo) biopsie kostní dřeně prokázala plasmocytom
 - 2.** Je přítomen monoklonální imunoglobulin (paraprotein) v krvi a(nebo) v moči
-
- 3.** Jsou přítomny známky nejméně 1 dysfunkce či poškození orgánu související s postižením mnohočetným myelomem:
(**C** - *calcium*) celková koncentrace vápníku > 2,8 mmol/l,
(**R** - *renal*) koncentrace kreatininu nad 176,8 umol/l,
(**A** - *anemia*) anémie s koncentrací Hb < 100 g/l,
(**B** - *bone*) známky kostního postižení při MM.

Nový prognostický index MM

(Greipp PR 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.



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

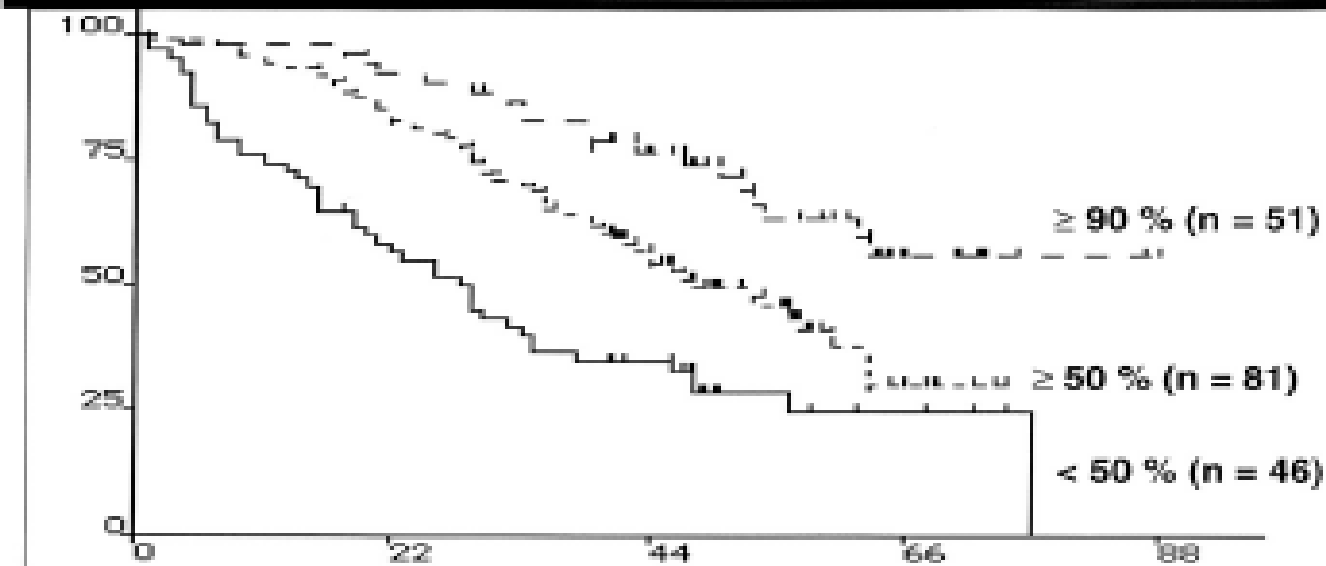
(IMWG v *Leukemia* 2006; 20: 1-7)

molekulární CR	PCR negativní KD
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
stabilní onemocnění (SD)	nedosažení PR až PP $< 125\%$
progresivní nemoc (PD)	$\geq 25\%$ 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)

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

Nová prognostická klasifikace MGUS

(Kyle RA et al. 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)

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

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

SHRNUTÍ

= uvedené změny v diagnostických a prognostických kritériích, a kritériích hodnocení dosažené léčebné odpovědi vyplývají ze zlepšování výsledků léčby tohoto dosud bohužel nevléčitelného onemocnění krvetvorby !



Děkuji za pozornost !

