

# POHLED NA DIAGNOSTIKU A PROGNOSTICKÉ FAKTORY U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

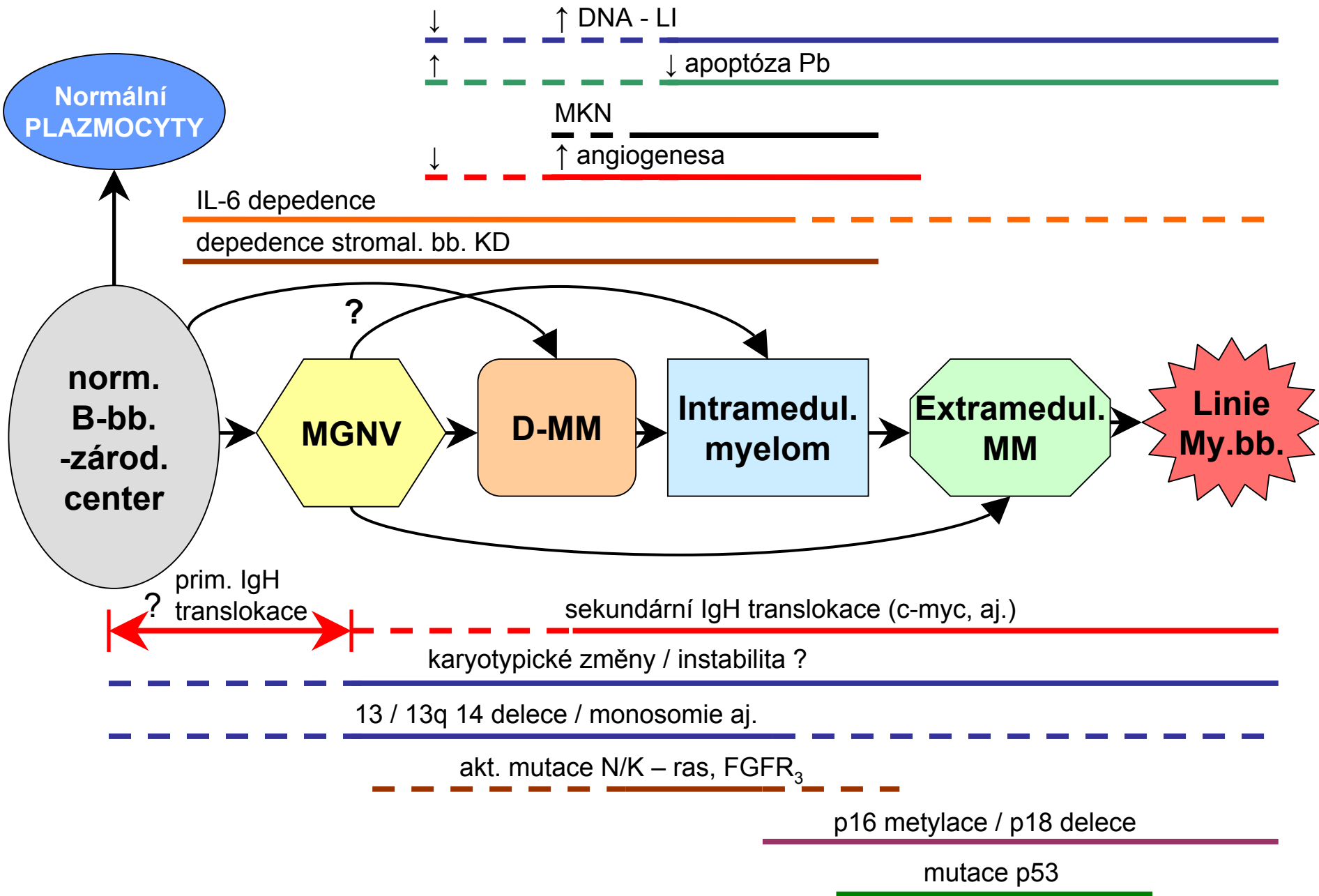
Ščudla V., Adam Z.

III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

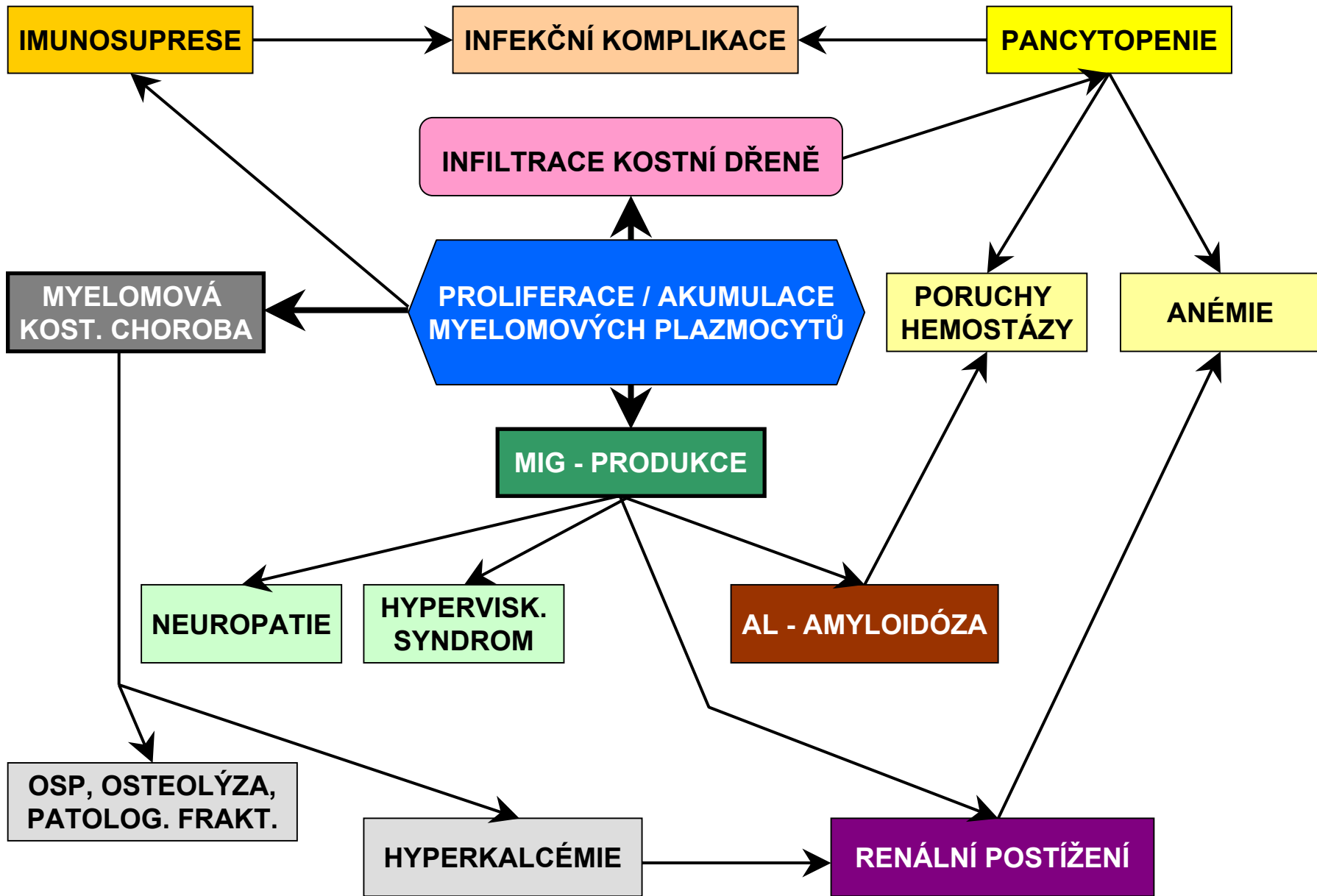
Hematoonkologická klinika LF MU Brno



# Model lineární „Multistep“ molekulární patogeneze / progresse MM



# MM – vztah patogenezy a klinické manifestace



# MM – DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA ROZVINUTÉ/ SYMPTOMATICKÉ FORMY (IMWG, 2003)

## • JISTÁ DIAGNÓZA: SPLNĚNÍ VŠECH 3 KRITÉRIÍ

### 1. PLAZMOCYTY KD > 10%, ev. histol. plazmocytom

- NS-MM Pb.  $\geq 30\%$  ev. histol. plazmocytom

### 2. S-MIG/U-BJ

### 3. DYSFUNKCE $\geq 1$ orgánu při MM

**C**

- S-Ca > 2.8 mmol/l

**R**

- S-kreatinin > 177  $\mu\text{mol/l}$

**A**

- Hb < 100 g/l, event.  $\downarrow$  > 20 g/l na < 120(Ž)/135(M) g/l

**B**

- Osteolyt. léze/OSP s kompr. frakturami

- sol. plazmocytom

- OSP bez fraktur ——— Pb  $\geq 30\%$

**I**

- Imunosuprese -  $\downarrow$  PIG, dysfunkce B a T-Ly

- **Kritéria:** I-B, II a III-A/B (dle D-S)

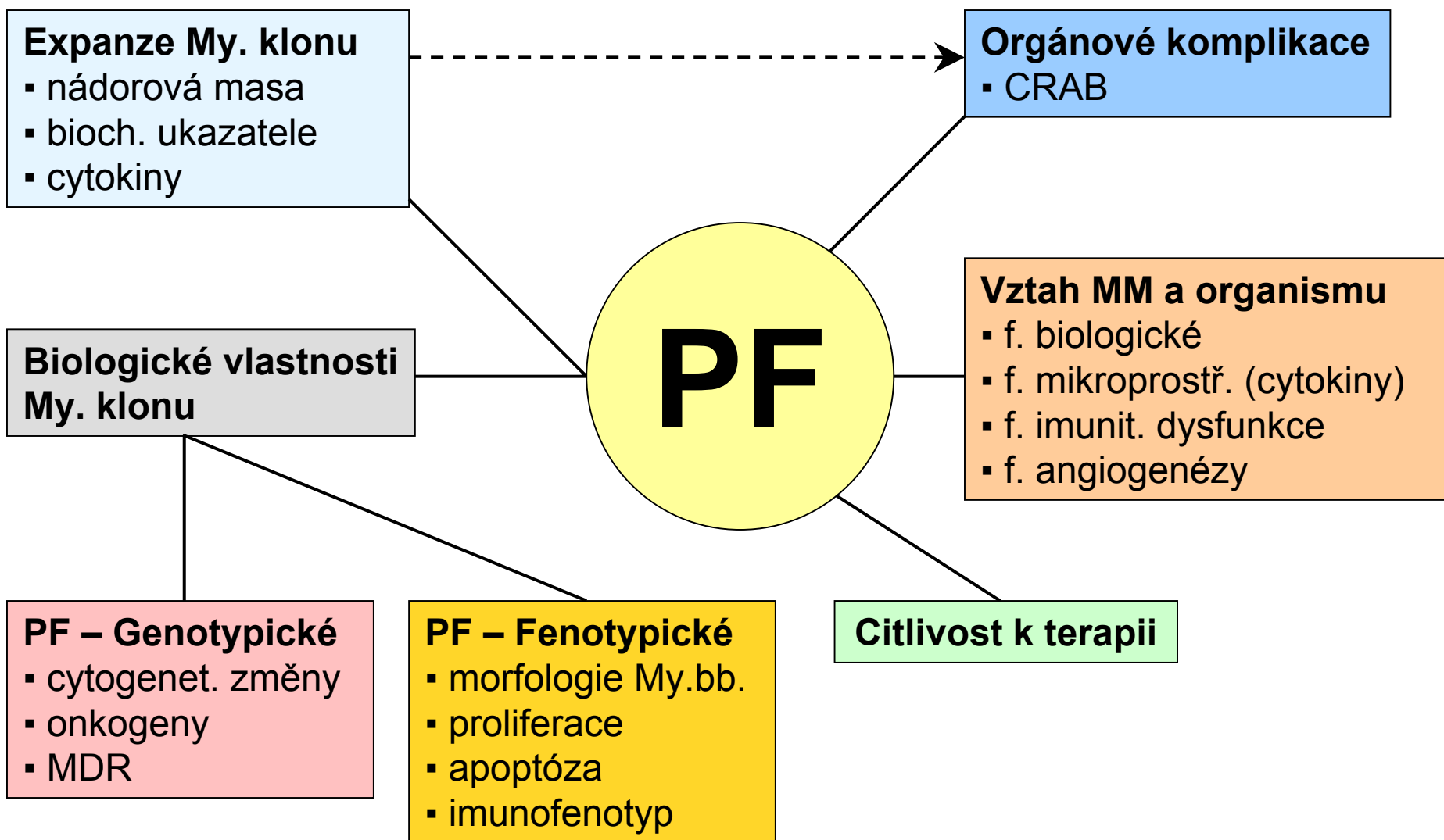
- **St. I-A:** viz kritéria doutnající/indolentní MM

# MG-DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA (IMWG,2003)

	<b>MM</b> • 3 kritéria • IB-III A/B	<b>D-MM (I-A)</b> • 3 kritéria • Ne-MM,MGNV,SP	<b>Solit. kostní plasmocytom</b>	<b>MGNV</b> • 3 kritéria • ne – AL
<b>1. Pb KD</b> - plasmocytom/histol.	> 10% ev. pos.	10 – 30 %	< 10 % Plasmocytom (histol.)	< 10 % neg.
<b>2. MIG – S a/nebo U</b>	<b>Pos.</b>	<b>Pos.</b>	<b>Neg.</b> , nebo IgG < 35.0 g/l IgA < 20.0 U-B-J < 1.0 g/den (↓ po aktinoter.)	<b>Pos.</b> IgG < 30.0 g/l IgA < 20.0 U-B-J < 1.0 g/den
<b>3. Dysfunkce orgánu při MM (ROTI)</b> <b>C</b> • S-Ca > 2,8 (mmol/l) <b>R</b> • S-kreatinin > 177 μmol/l <b>A</b> • Hb < 100 g/l <b>B</b> • osteolyt. léze a/nebo OSP s kompr. frakturami	<b>Pos. (&gt; 1)</b> • • • •	<b>Neg.</b> /"mírné" CRAB Neg. Neg. Neg. Neg.(KR) ev.oj. léze (KR, MR/CT, PET)	<b>Neg.</b> N N N N (KR,MR,PET)	<b>Neg.</b> N N N N (KR,MR,PET)
• S-albumin • Pokles norm. S-Ig • PC-PI (%) • <b>PROGRESE</b>	N-↓ + ↑-N <b>Posit.</b>	N-↓ ± ↓-N (< 1%) <b>Stabilita→progrese</b>	N - ↓-N <b>Stabilita→progrese?</b>	N ± Nízký <b>Stabilita</b>

# MM – VÝZNAM A ROZDĚLENÍ PROGNOSTICKÝCH FAKTORŮ

- **PF**
- **kritéria SS** – stratifikace nemocných
  - **odhad EFS a OS**
  - **výběr léčby** : KT, HD-Th+ASCT, NBT
  - **srovnat./homog. klin.studií**



# MM – „KONVENČNÍ“ PF – VELIKOST NÁDOROVÉ MASY

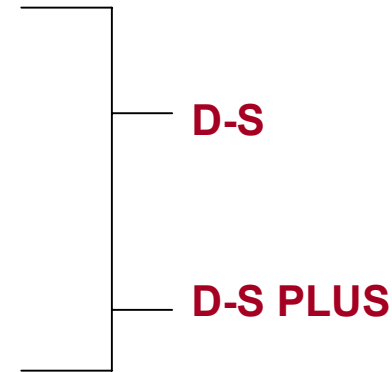
## □ PF – VELIKOST NÁDOROVÉ MASY

- **KD** • My. Plazmocyty (5-50%), nespolehlivý PF
- Typ infiltrace v KD – difusní (nez.PF)
- Cirkul.klon. Pb v krvi > 4% / PC

- **MIG** • g/l a non-IgG isotyp
- B-J urie a S-VLŘ event. K/L index

- |          |                          |
|----------|--------------------------|
| <b>C</b> | ⇒ ↑ Ca                   |
| <b>R</b> | ⇒ ↑ Kreatinin / urea     |
| <b>A</b> | ⇒ Anémie / event. ↓ Thr. |
| <b>B</b> | ⇒ MKN                    |

- KR (0-3), MR a FDG-PET, MIBI
- „osteomarkery“ – ICTP, C/A/Tx, BSP, MIP-1α  
- RANKL/OPG > 1 (Hammersmith PI) ↓OS



## ➤ BIOCHEMICKÉ UKAZATELÉ

- **B2M** – klíčový/nezávislý PF → SS
- spolehlivý prediktor prognózy (časné smrti i ↑OS)
- vztah k mase, ren. funkci, další aspekty
- různý cut off (<2,5 - >6mg/l)
- **S-albumin, LDH** (15% při Dg.)

# MM – Stážovací systémy – ukazatele proliferace

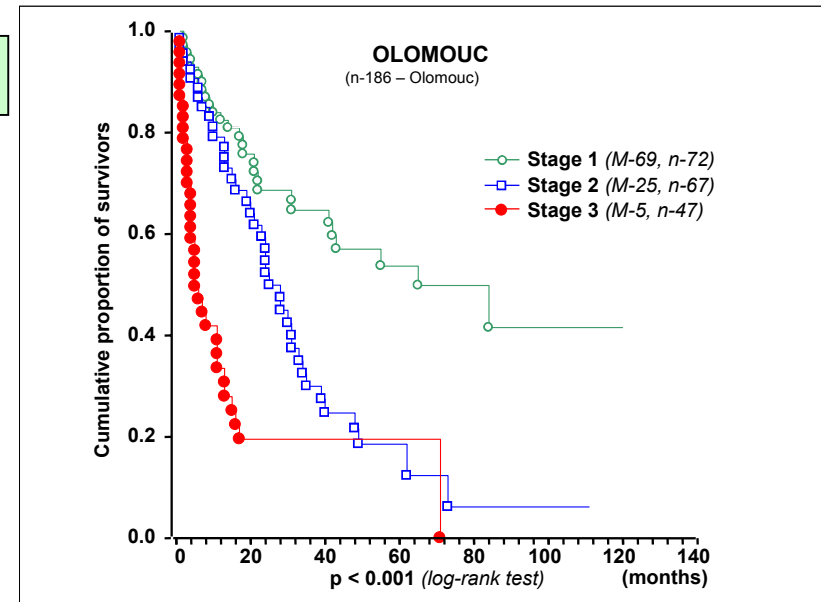
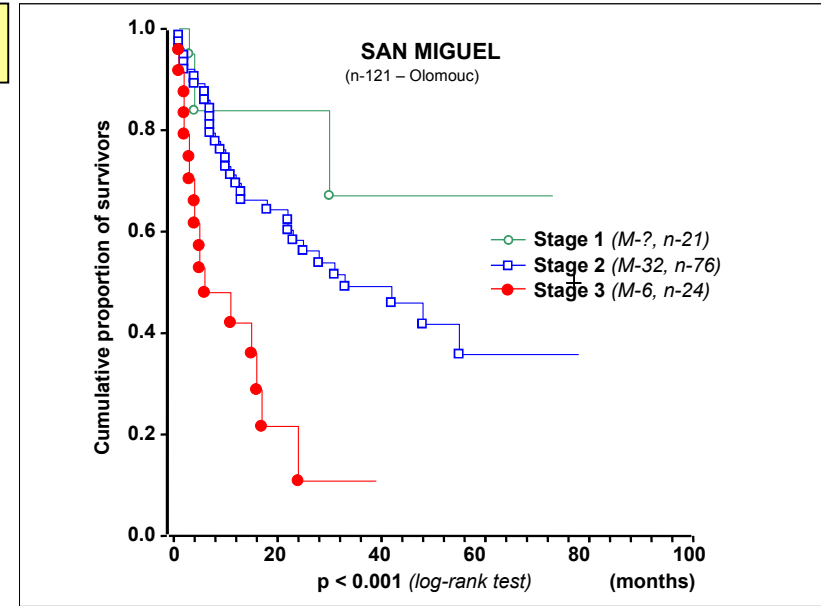
## ☐ Skórovací systém dle *San Miguela* (1995)

		body
• <b>PC-PI/CD<sub>38</sub></b> (%)	≤ 3	0
	> 3	2
• <b>S-B<sub>2</sub>M</b> (mg/l)	≤ 6	0
	> 6	1
• <b>Věk</b>	< 69	0
	≥ 69	1
• <b>PS (ECOG)</b>	0 - 2	0
	3 - 4	1

**St.1** – 0, **St.2** – 1-3, **St.3** – 4-5 bodů

## ☐ Stážovací systém *Olomouc* (2002)

	<b>S-B<sub>2</sub>M</b>	<b>S-TK</b>
• <b>St.1</b>	< 6 (mg/l)	< 10 (I/U)
• <b>St.2</b>	≥ 6 (mg/l)	10 - 20 (I/U)
• <b>St.3</b>	-	> 20 (I/U)





# MM – MOLEKULÁRNĚ-CYTOGENETICKÁ KLASIFIKACE

KONVENČNÍ TERAPIE (*ECOG, Fonseca 2003*)

R.S.	clg – FISH chrom.změny	Výskyt (n-351)		OS (měs) pos.	OS neg.	OS Rozdíl	p-hodnota (log-rank)	PF koincidence
		n	%					
P O O R M-25	<b>t(4;14) (p16;q32)</b>	42	(13)	26	45	19	< 0.001	sIL-6R MIG>30 g/l
	<b>t(14;16) (q32;q23)</b>	15	(5)	16	41	25	0.003	PC-LI sIL-6R
	<b>-17p13 delece</b>	37	(11)	23	44	21	0.005	PCLI B <sub>2</sub> M ↑Ca, EM IL-6R
I M-42	<b>-13q14 delece</b>	176	(54)	35	51	16	0.028	PC-LI ↑sIL-6R
G O	<b>t(11;14) (q13;q32)</b>	53	(16)	50	39	-9	> 0.2	
O D M-51	<b>změny nepřítomny</b>	53						

**MM – MOLEKULÁRNĚ-BIOLOGICKÁ KLASIFIKACE ZALOŽENÁ NA  
HODNOCENÍ PRIMÁRNÍ IgH TRANSLOKACE A EXPRESE CYKLINU D**  
*(Bergsagel, L. 2003)*

<b>Třída</b>	<b>IgH translokace</b>	<b>Expresse cyklinu D</b>	<b>Výskyt</b>	<b>Přežívání 80 měs.</b>
<b>TC<sub>1</sub></b>	6p21	D <sub>3</sub>	3 %	88 %
	11q23	D <sub>1</sub>	15 %	
<b>TC<sub>2</sub></b>	neg.	D <sub>1</sub>	35 %	51 %
<b>TC<sub>3</sub></b>	neg.	neg.	3 %	49 %
	neg.	D <sub>2</sub>	20 %	
<b>TC<sub>4</sub></b>	4p16	D <sub>2</sub>	18 %	23 %
	16q23	D <sub>2</sub>	6 %	

# MM – STÁDIA (*SWOG, 2001*) A IPI/ISI (*IMWG, 2003*)

ST.		SWOG	IPI/ISI
I	B <sub>2</sub> M (mg/dl) Albumin (g/l)	< 2.5	< 3.5 > 35.0
II	B <sub>2</sub> M Albumin B <sub>2</sub> M	2.5- <5.5	< 3.5 < 35.0 nebo 3.5-5.5
III	B <sub>2</sub> M Albumin	≥ 5.5 ≥ 30.0	> 5.5
IV	B <sub>2</sub> M Albumin	≥ 5.5 < 30.0	

- **ztráta prog.významu** IPI při kreat. > 170  $\mu$ mol (*Wang M, 2003*)
- **MRC 6P** (věk, B2M, PS, Urea, Thr, korig. Ca) (*Dunn J.A., 2005*)  
OS-st.1 - 90, st.2 - 30 a st.3 - 6 měs.

# MM – VALIDITA PF DLE INTENZITY LÉČBY

- ❑ **PF**
  - příliš mnoho PF, mnohé z období KT → **JEN MÁLO NEZÁVISLÝCH!**
  - **HD-Th+ASCT, event. NBT** → změna výpov. hodnoty „konvenčních“ PF

