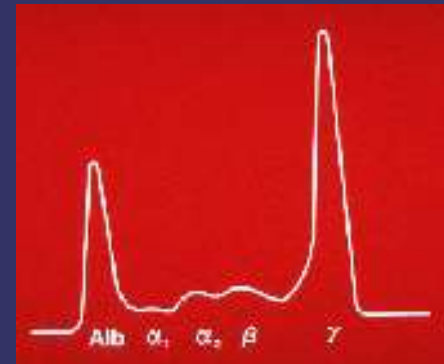
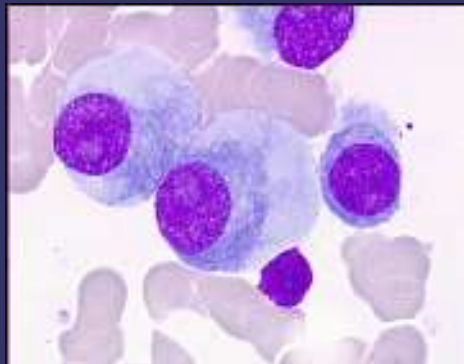
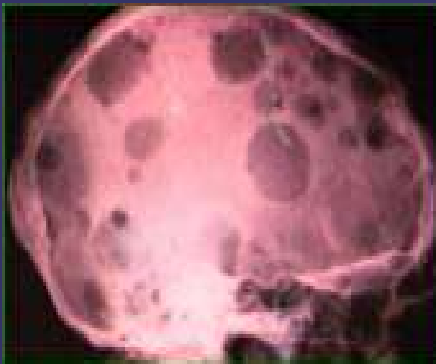


# Postępy w diagnostyce szpiczaka plazmocytozewego





**Henry Bence Jones**



Sarah Newbury  
destrukcja kości udowych  
w wyniku patologicznych  
nacieków przez proces  
nowotworowy  
Solly (1844).



**Sarah Newbury**  
Złamania obu kości udowych  
oraz prawej kości ramieniowej,  
Solly (1844).



Sarah Newbury  
mostek pokazujący  
destrukcję kości  
w przebiegu szpiczaka  
mnogiego Solly (1844).

**W 2008 roku w Polsce  
nowotwory złośliwe  
rozpoznane zostaną**

**u ponad 120.000\* pacjentów**



*około 1500 osób będą to chorzy na **szpiczaka mnogiego***

## Zarejestrowane zachorowania na szpiczaka mnogiego w Polsce w latach 1999-2005

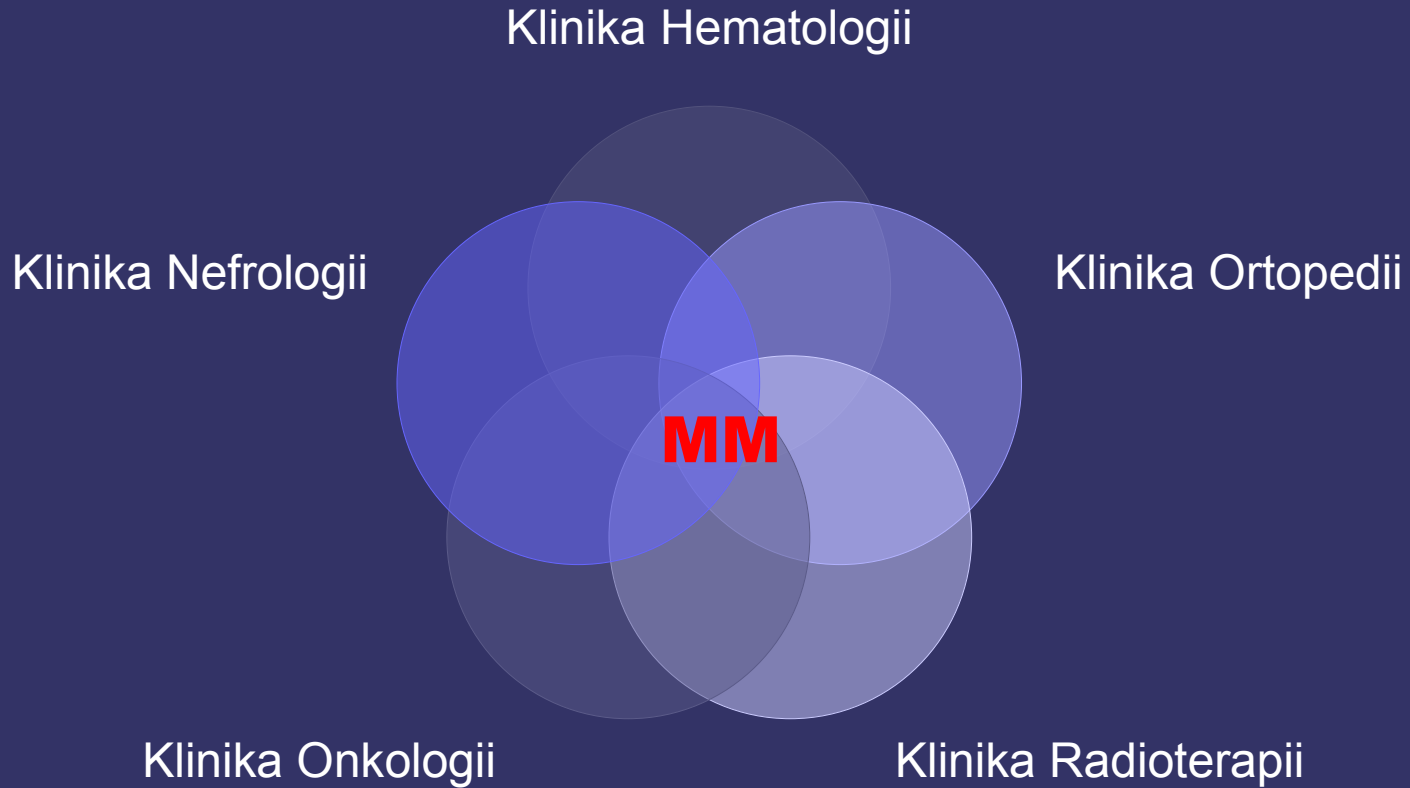
Płeć	Wyszczególnienie	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Mężczyźni	Liczba	373	408	409	431	466	529	601
	Współczynnik na 100 tys.	2,0	2,2	2,2	2,3	2,5	2,8	2,8
Kobiety	Liczba	456	455	484	538	540	593	604
	Współczynnik na 100 tys.	2,3	2,3	2,4	2,7	2,7	2,9	2,9

*Dane z rejestru nowotworów – Centrum Onkologii*

## Liczba zgonów z powodu szpiczaka w Polsce w latach 1999 - 2005

Rok	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
1999	762	356	406
2000	875	429	446
2001	899	430	469
2002	986	428	558
2003	975	425	520
2004	1090	516	574
2005	1084	520	564

# Szpiczak mnogi



# Klasyfikacja WHO chłoniaków złośliwych

Nowotwory z kom. B (85–90%)

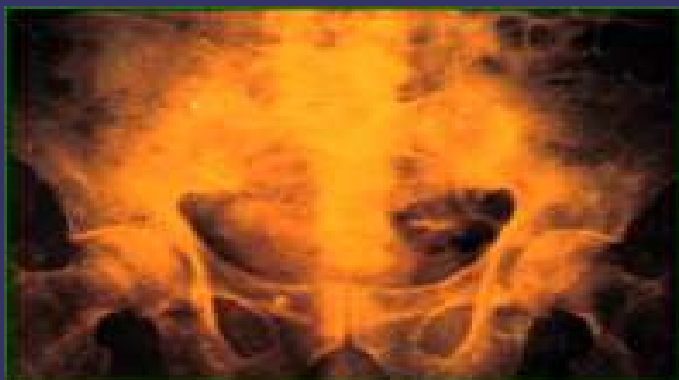
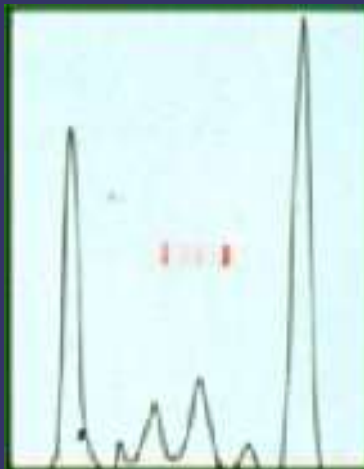
- Kom. prekursorowa:
  - B-LBL/ALL
- Postacie obwodowe:
  - B-CLL/PLL
  - Chłoniak limfoplazmacytoidalny
  - Chłoniak kom płaszcza
  - Chłoniak foliularny
  - Chłoniak strefy brzeżnej
  - Białaczka włochatokomórkowa
  - **Szpiczak mnogi**
  - Rozlany chłoniak olbrzymiokomórkowy
  - Chłoniak Burkitta
- Chłoniak Hodgkina:
  - Klasyczny chłoniak Hodgkina
  - Nodular paragranuloma

Nowotwory z kom. T (10–15%)

- Kom. prekursorowa:
  - T-LBL/ALL
- Postacie obwodowe:
  - T-PLL
  - Białaczka z dużych granulocytów
  - Postać skórna chłoniak, Zes. Sezaryego MF/Sezary
  - Nieokreślony chłoniak obwodowy typu T
  - Chłoniak angioimmunoblastyczny
  - Chłoniak angiocentryczny
  - Postać jelitowa chłoniaka typu T
  - Postać podskórna - panniculitis-like
  - Chłoniak typu T Gamma-delta
  - Białaczka/chłoniak typu T osób dorosłych
  - Anaplastyczny chłoniak olbrzymiokomórkowy



# Typowe objawy szpiczaka

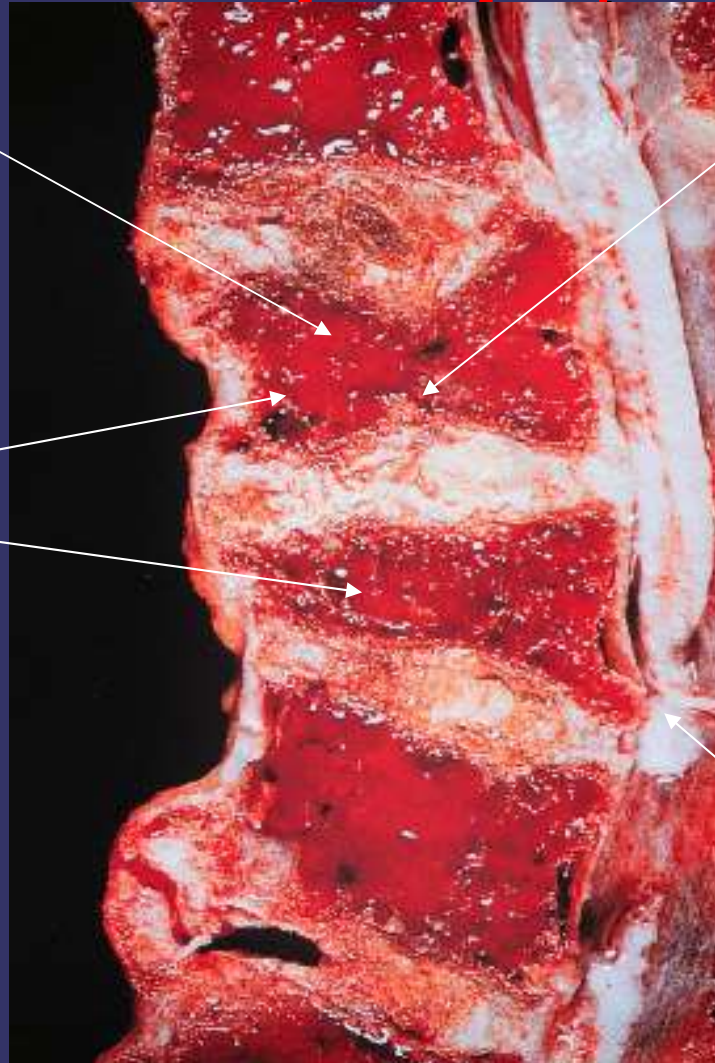


Szpiczak mnogi stanowi 1 - 2% wszystkich nowotworów złośliwych i około 12 - 15% nowotworów hematologicznych

# Patologiczne zmiany kostne w kręgosłupie w

Utrata beleczek  
kostnych

Uszkodzenie  
krążka  
międzykręgowego



Nacieki komórek  
plazmatycznych

Ucisk na rdzeń kręgowy

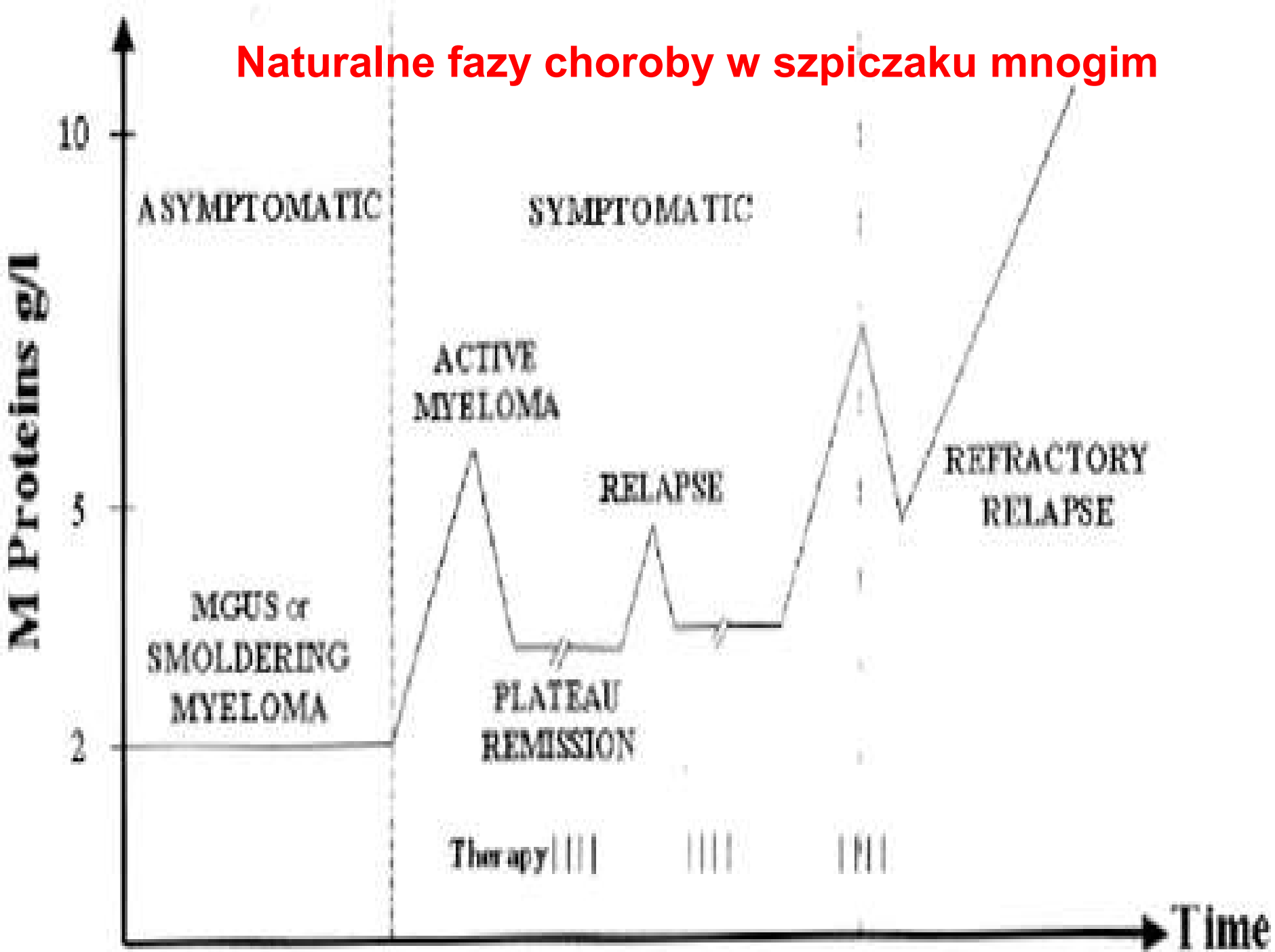
# **Szpiczak mnogi – multiple myeloma** (myeloma multiplex - MM)

- proliferacja klonalna atypowych plazmocytołów produkujących monoklonalną immunoglobulinę
- aktualnie wciąż nieuleczalna choroba nowotworowa
- diagnozowany jest najczęściej pomiędzy 60 a 70 rokiem życia, choć nie rzadko dotyka osób < 50 lat
- zapadalność roczna w Europie wynosi około 4-5/100 000, występuje nieco częściej u mężczyzn
- anomalie chromosomowe - około 65% pacjentów

# Objawy kliniczne choroby oraz zaburzenia laboratoryjne:

- Białko monoklonalne – 97%
- Anemia – 73%
- Osteoliza kości – 66%
- Bóle kostne – 58%
- Niewydolność nerek – 19%
- Hiperkalcemia – 13%
- Hepatomegalia – 4%
- Amyloidoza – 4%
- Szpiczak niewydzielający – 3%

# Naturalne fazy choroby w szpiczaku mnogim



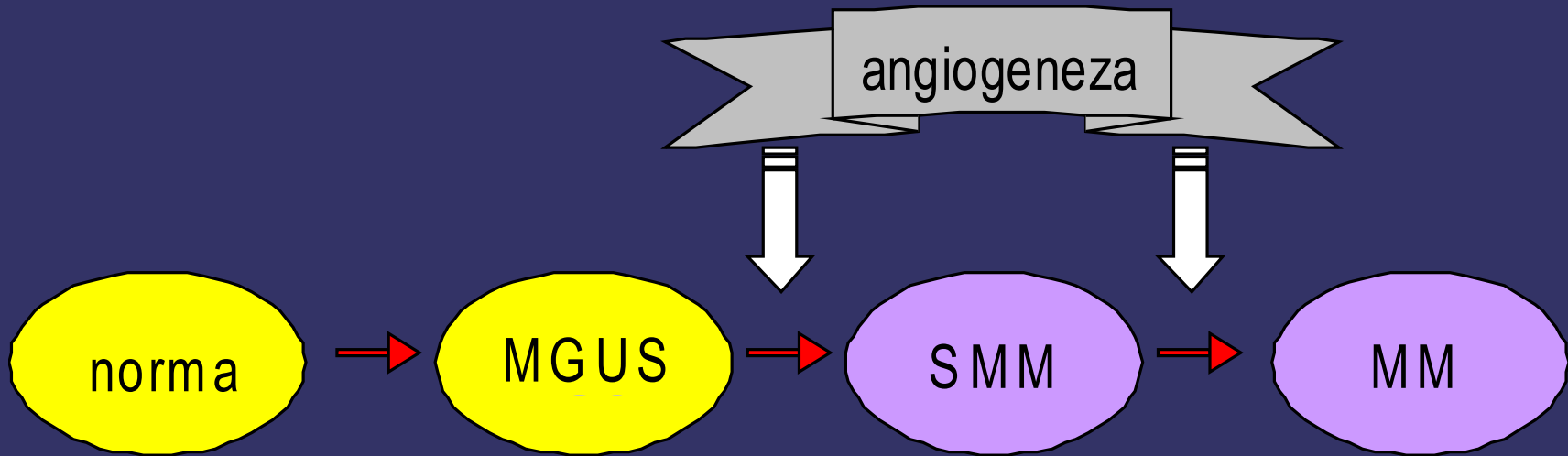
# Nowe kliniczne kryteria

- MGUS
- Naciek komórek plazmatycznych < 10%
- Białko monoklonalne < 3,0 g/dl
- Brak objawów klinicznych
- „Tłący się” szpiczak mnogi — Durie-Salmon okres IA
- Pełno-objawowy szpiczak mnogi: objawy „CRAB” (podniesione stężenie Ca, niewydolność nerek, anemia, zmiany kostne- osteoliza lub osteoporoza)

NAZWA	DEFINICJA
<b>MGUS</b> (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance - Gammapatia monoklonalna o nieznanym znaczeniu)  – bez zmian klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> <li>● białko monoklonalne (+)</li> <li>● stabilne stężenie białka monoklonalnego (+)</li> <li>● brak objawów klinicznych (-)</li> </ul>
<b>SZPICZAK BEZOBJAWOWY</b> (Smoldering Myeloma – tłący się)  - łagodne objawy kliniczne,	<ul style="list-style-type: none"> <li>● białko monoklonalne (+)</li> <li>● wzrost stężenia białka monoklonalnego i/lub</li> <li>● wczesna bezobjawowa choroba kości (+)</li> </ul>
<b>SZPICZAK MNOGI (Multiple Myeloma)</b>  - pełnoobjawowy kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>● narastające stężenie białka monoklonalnego (+)</li> <li>● jedna lub więcej <b>dysfunkcji narządowych<sup>x</sup></b> (+)</li> </ul>
<p>(X) Dysfunkcja narządowa klasyfikowana jako „<b>CRAB</b>”</p> <p><b>C</b> – podniesione stężenia wapnia w surowicy &gt; 10 mg/dl</p> <p><b>R</b> – dysfunkcja nerek – kreatynina &gt; 2 mg/dl</p> <p><b>A</b> – niedokrwistość – Hb &lt; 10 g/dl</p> <p><b>B</b> – choroba kości – osteoliza lub osteoporoza</p>	

\* *British J. Haemat.* 2003; 121: 749-757

# Transformacja prawidłowych plazmocytów do komórek szpiczakowych\*

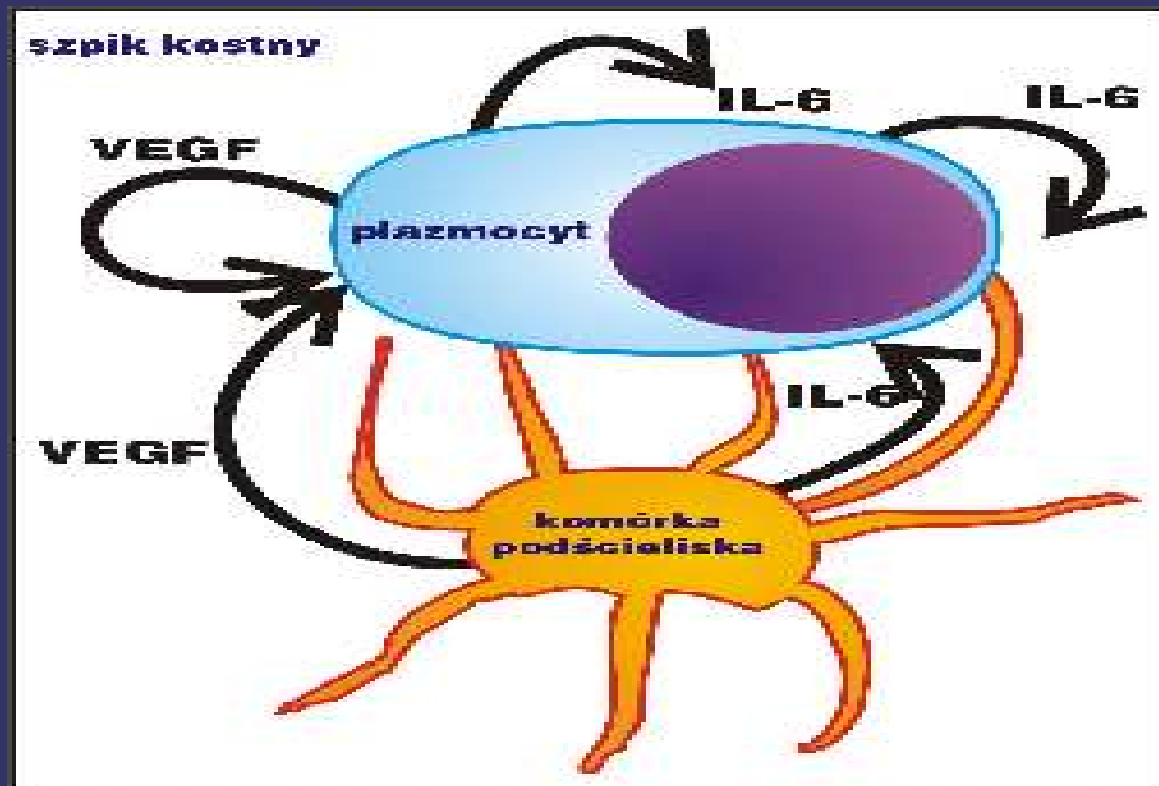


Formy przewaskularne

\*Laroche i wsp. *Eur. J. Haemat.* 2001, 66, 238.



# Schematyczny rysunek ukazujący wzajemne interakcje pomiędzy patologicznym plazmocytem a komórką podścieliska szpiku kostnego\*



\*Dankbar B. i wsp. Blood, 2000, 95, 2630

\*Gupta D. i wsp. Leukemia, 2001, 15, 1950

# Niezbędne badania diagnostyczne u chorych z podejrzeniem szpiczaka mnogiego

- Morfologia krwi z rozmazem, płytki krwi, mocznik, kreatynina, kwas moczowy, wapń, elektroforeza białek surowicy i immunofiksacja, ocena ilościowa białka M, elektroforeza białek moczu i immunofiksacja (pacjenci z białkomoczem)
- Punkcja i trepanobiopsja szpiku kostnego
- Badania RTG kości
- Beta-2mikroglobulina w surowicy, CRP, LDH
- Wskaźnik znakowania plazmocytów

# Badania nowoczesne - również użyteczne

- MRI – podejrzenie kompresji rdzenia kręgowego
- MRI kręgosłupa (ewentualnie innych kości) – podejrzenie szpiczaka pozakostnego
- Biopsja tkanek dla rozpoznania szpiczaka odosobnionego o umiejscowieniu pozakostnym
- Badania cytogenetyczne lub FISH
- Badanie PET
- „Serum free light chains analysis”

# Serum free light chains assay

## FREELITE – korzyści:

- Największa czułość badania diagnostycznego
- Stosowanie i użycie jest aktualnie rekomendowane w wielu poradnikach oraz zaleceniach towarzystw naukowych
- Wykrywa aż około 82% szpiczaków tzw. „niewydzielających”
- Użycie pozwala wykryć pacjentów z MGUS mających większe ryzyko progresji w pełno-objawowego szpiczaka mnogiego
- Dowody naukowe sugerują, iż badania moczu mogą być wcale nie wykonywane, jeśli istnieje FREELITE

## Can the sFLC assay replace urine tests?

*“As no significant pathology would have been missed by replacing urine Bence Jones proteins with serum FLC we no longer require a urine sample as part of the initial screen”*

# Niekorzystne czynniki rokownicze w szpiczaku mnogim

## Ogólne:

Wiek > 65 rż

- III stadium kliniczne
- Zły stan ogólny przed leczeniem
- Niewydolność nerek
- Klasa IgA łańcucha ciężkiego
- Łańcuch lekki lambda

## Genetyczne:

- delecja 13q
- delecja 17p
- hipodiploidia DNA
- zwiększona ekspresja onkogenu H-ras
- mutacja onkogenu N/K-ras

## Histologiczne:

- Plazmoblastyczny i niedojrzały typ rozrostu
- Zajęcie szpiku kostnego w postaci litego nacieku

## Biochemiczne:

- beta2 – mikroglobulina > 5,5 mg/dl
- zwiększona aktywność LDH w surowicy
- podwyższone stężenie IL-6 w surowicy
- podwyższone stężenie CRP w surowicy
- podwyższone stężenie rozpuszczalnej formy CD56 w surowicy (sCD56)
- podwyższone stężenie rozpuszczalnej formy syndecanu-1 w surowicy

## Immunologiczne:

- mała ekspresja CD49e(VLA-5), CD11a(LFA-1) na powierzchni plazmocytołów
- duża ekspresja CD40 i CD28 na powierzchni plazmocytołów
- ekspresja CD20 na powierzchni plazmocytołów (?)

# Całkowite przeżycie i zmiany cytogenetyczne\*

Grupa ryzyka	Zmiany cytogenetyczne	OS (całkowite przeżycie)
wysokie	t(4;14) t(14;16) -17p13	24,7 miesiące
pośrednie	-13q14	42,3 miesiące
dobrze	wszystkie inne	50,5 miesiące

\*Fonseca R. Blood 2003; 101; 4569-4575

# Rzadkie odmiany szpiczaka mnogiego

- Guz plazmocytowy odosobniony  
(*plasmocytoma solitare*)
- Białaczka plazmocytowa
- Zespół POEMS  
(polineuropatia, hepatosplenomegalia,  
limfadenomegalia, endokrynopatia,  
obecność białka M i zmiany skórne)



# Kryteria diagnostyczne

## ● Kryteria duże

- Obecność plazmocytów w biopsji tkankowej
- Plazmocyty w szpiku >20%
- Białko monoklonalne:
  - IgG w surowicy >3500 mg/dl
  - IgA w surowicy >2000 mg/dl
  - Łańcuchy lekkie w moczu >1000 mg/24h

## ● Kryteria małe

- Plazmocyty w szpiku 10-30%
- Białko w surowicy w mniejszym stężeniu
- Ogniska osteolityczne w kościach
- IgG <600 mg/dl, IgA <100 mg/dl, IgM <50 mg/dl

Rozpoznanie - 1 kryterium duże + 1 kryterium małe

- 3 kryteria małe, w tym 1+2

- Wciąż aktualna klasyfikacja kliniczna opracowana przez Durie-Salmona **z 1975 roku**
- International Staging System oraz International Prognostic System (ISS i IPI)  
klasyfikacja ogłoszona w 2003 roku w Salamance podczas IX International Multiple Myeloma Workshop przez prof. Philipa Greippa
- Badania molekularne – wciąż brak szczegółowych czynników prognostycznych

# Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego wg Duriego i Salmona opracowana w 1975 roku

Kryteria	Masa komórek MM (liczba komórek szpiczakowych)*
<p><b>Okres I (mała masa komórek)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● stężenie hemoglobiny &gt; 10 g/dl</li> <li>● stężenie wapnia w surowicy prawidłowa lub <math>\leq 2,75</math> mmol/l</li> <li>● wydalanie dobowe wapnia w moczu &lt; 150 mg ( &lt; 4 mmol/l)</li> <li>● w RTG prawidłowa budowa kości lub tylko pojedyncze ogniska osteolityczne</li> <li>● IgG &lt; 50 g/l IgA &lt; 30 g/l</li> <li>● wydalnie dobowe monoklonalnych lekkich łańcuchów w moczu &lt; 4,0 g</li> </ul>	<p><math>&lt; 0,6 \times 10^{12}</math> komórek/ <math>m^2</math>*</p>
<p><b>Okres II (pośrednia masa komórek)</b> Objawy nieodpowiadające okresowi I ani III</p>	<p><math>0,6 - 1,2 \times 10^{12}</math> komórek/<math>m^2</math>*</p>
<p><b>Okres III (duża masa komórek)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● stężenie hemoglobiny &lt; 8,5 g/dl</li> <li>● stężenie wapnia w surowicy &gt; 2,75 mmol/l</li> <li>● wydalanie wapnia z moczem &gt; 150 mg/24h (&gt; 3,75 mmol/24h)</li> <li>● rozległe zmiany osteolityczne</li> <li>● IgG &gt; 70 g/l IgA &gt; 50 g/l</li> <li>● łańcuchy lekkie - białko M w moczu w elektroforezie &gt; 12 g/24 h</li> </ul>	<p><math>&gt; 1,26 \times 10^{12}</math> komórek/<math>m^2</math>*</p> <p><i>*komórki szpiczaka w całym organizmie</i></p>
<p><b>Podklasyfikacja (A lub B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>A:</b> względnie prawidłowa czynność nerek (wartość kreatyniny w surowicy) &lt; 2,0 mg/dl</li> <li>● <b>B:</b> nieprawidłowa czynność nerek (wartość kreatyniny w surowicy) &gt; 2,0 mg/dl</li> </ul>	

# International Staging System (ISS)\*

Stopień zaawansowania	Wartości	Ilość pacjentów	Mediana czasu przeżycia /miesiące/
<b>Stadium I</b>	<b>Beta-2-mikroglobulina &lt; 3,5 mg/dl</b> <b>Albumina ≥ 3,5 g/dl</b>	2401	<b>62</b>
<b>Stadium II</b>	<b>Beta-2-mikroglobulina &lt; 3,5 mg/dl</b> <b>Albumina &lt; 3,5 g/dl</b> <b>lub</b> <b>Beta-2-mikroglobulina 3,5 – 5,5 mg/dl</b>	3278	<b>44</b>
<b>Stadium III</b>	<b>Beta-2-mikroglobulina &gt; 5,5 mg/dl</b>	2778	<b>29</b>

\*Greipp i wsp. Hematology J. 2003; 4, S42.

# IMM

## International Staging System (ISS)

### *Staging for Multiple Myeloma*

STAGE 1	$\beta_2M < 3.5$ $ALB \geq 3.5$
STAGE 2	$\beta_2M < 3.5$ $ALB < 3.5$ or $\beta_2M 3.5 - 5.5$
STAGE 3	$\beta_2M > 5.5$

Footnote:  $\beta_2M$  = Serum  $\beta_2$  microglobulin in mg/dl  
ALB = Serum albumin in g/dl

### Good and Poor Risk Groups

- **Age** is the only additional factor that significantly impacts outcome.
- **Survival for > 5 years** is associated with age < 60 years.
- **Survival for < 2 years** is associated with age > 60 years. Other correlations in this category include: platelet count < 130,000/mm<sup>3</sup> and LDH serum level above normal.
- **Cytogenetics** do influence outcome, however, chromosome 13 deletion and presence of complex chromosome abnormalities do not add to the impact of age,  $\beta_2M$  and ALB.

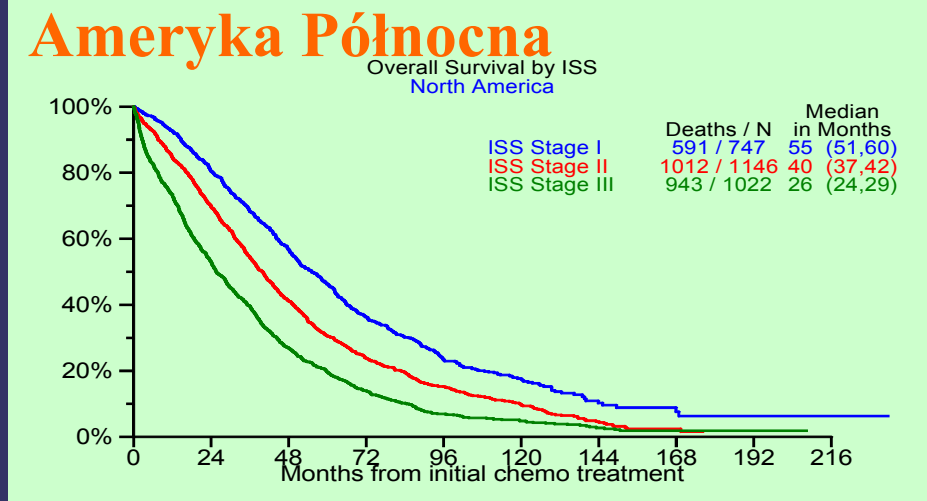
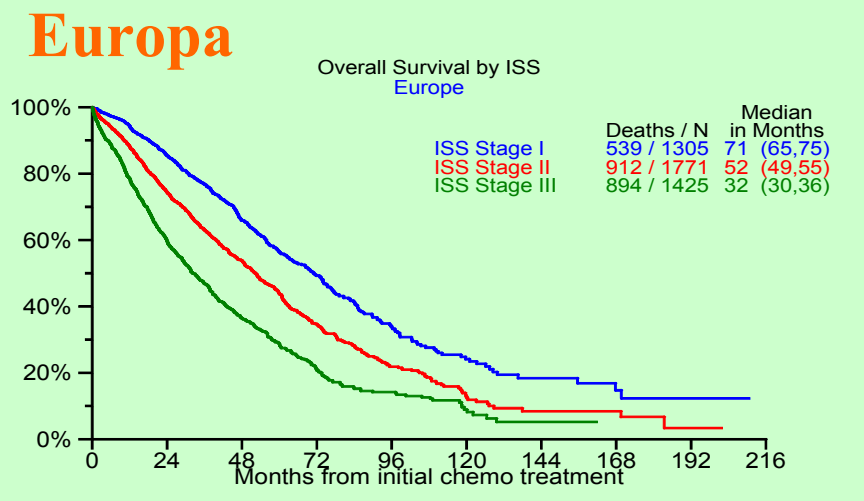
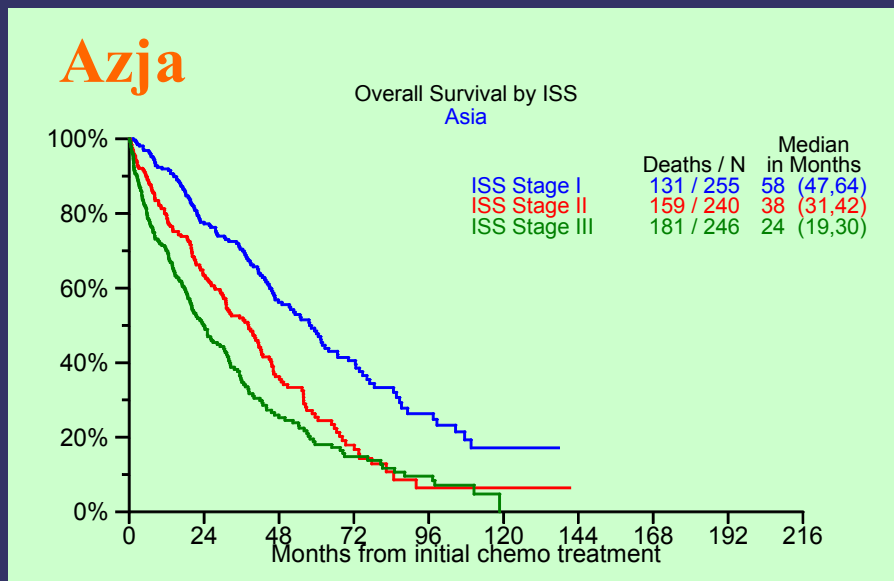


800-452-CURE (2873)  
818-487-7455

International Myeloma Foundation  
12650 Riverside Drive, Suite 206  
North Hollywood, CA 91607-3421

[www.myeloma.org](http://www.myeloma.org)

# International Staging System



# Kryteria i definicje odpowiedzi na leczenie

- EBMT/Blade oraz IBMTR i ABMTR
- IFM
- SWOG
- CALBG
- Kombinacja powyższych

# INTERNATIONAL UNIFORM RESPONSE CRITERIA\*

## \*BGM Durie i wsp. *Leukemia*, 2006, 20, 1467-1473

*Leukemia* (2006), 1–7

© 2006 Nature Publishing Group All rights reserved 0887-6924/06 \$30.00

www.nature.com/leu



## LEADING ARTICLE

### International uniform response criteria for multiple myeloma

BGM Durie<sup>1</sup>, J-L Harousseau<sup>2</sup>, JS Miguef<sup>3</sup>, J Bladé<sup>4</sup>, B Barlogie<sup>5</sup>, K Anderson<sup>6</sup>, M Gertz<sup>7</sup>, M Dimopoulos<sup>8</sup>, J Westin<sup>9</sup>, P Sonneveld<sup>10</sup>, H Ludwig<sup>11</sup>, G Cahrton<sup>12</sup>, M Beksac<sup>13</sup>, J Crowley<sup>14</sup>, A Belch<sup>15</sup>, M Boccardo<sup>16</sup>, I Turesson<sup>17</sup>, D Joshua<sup>18</sup>, D Vesole<sup>19</sup>, R Kyle<sup>7</sup>, R Alexanian<sup>20</sup>, G Tricot<sup>5</sup>, M Attal<sup>21</sup>, G Merlini<sup>22</sup>, R Powles<sup>23</sup>, P Richardson<sup>24</sup>, K Shimizu<sup>25</sup>, P Tosi<sup>26</sup>, G Morgan<sup>27</sup> and SV Rajkumar<sup>7</sup> on behalf of the International Myeloma Working Group<sup>29</sup>

New uniform response criteria are required to adequately assess clinical outcomes in myeloma. The European Group for Blood and Bone Marrow Transplant/International Bone Marrow Transplant Registry criteria have been expanded, clarified and updated to provide a new comprehensive evaluation system. Categories for stringent complete response and very good partial response are added. The serum free light-chain assay is included to allow evaluation of patients with oligo-secretory disease. Inconsistencies in prior criteria are clarified making confirmation of response and disease progression easier to perform. Emphasis is placed upon time to event and duration of response as critical end points. The requirements necessary to use overall survival duration as the ultimate end point are discussed. It is anticipated that the International

The need for new uniform response criteria has been triggered by several factors (Table 1). The most pressing need is for criteria that facilitate precise comparisons between new treatment strategies. Better criteria are also required for use in the clinic at the individual patient level. In this setting, clarification of complete response (CR) is particularly important. As more active agents are available, there is a need to assess not just if response has occurred, but the exact magnitude of response. There is increased awareness of the distinction between surrogate end points such as reduction in M-component level and more clinical end points such as recovery of functional status or organ function, length of response and overall survival



# INTERNATIONAL UNIFORM RESPONSE CRITERIA\*

\*BGM Durie i wsp. *Leukemia*, 2006, 20, 1467-1473

Całkowita odpowiedź <i>Complete response (CR)</i>	Negatywna immunofiksacja ( <i>IF</i> ) – całkowity brak białka M w surowicy oraz moczu i zniknięcie wszystkich obecnych wcześniej guzów szpiczakowych ( <i>plasmocytomas</i> ) w tkankach miękkich oraz $\leq 5\%$ nacieku plazmocytów w szpiku kostnym
<i>Stringent Complete response (sCR)</i>	Całkowita odpowiedź definiowana jw. oraz prawidłowy współczynnik związany z ilością łańcuchów lekkich w surowicy ( <i>free light chain ratio</i> ) i brak komórek klonalnych w szpiku kostnym badane metodami immunofluorescencyjnymi i immunohistochemicznymi
Bardzo dobra częściowa odpowiedź <i>Very good partial response (VGPR)</i>	Białko monoklonalne (białko M) wykrywane metodą immunofiksacji ale niewykrywane metodą elektroforezy lub $\geq 90$ ↓ stężenia białka M w surowicy oraz w moczu białko M $< 100$ mg/24 h
Częściowa odpowiedź <i>Partial response (PR)</i>	$\geq 50$ ↓ stężenia białka M w surowicy i ↓ białka M w dobowej zbiórce moczu $\geq 90\%$ lub $< 200$ mg/24 h i Jeśli obecne przy rozpoznaniu $\geq 50\%$ ↓ wymiarów guzów obecnych w tkankach miękkich ( <i>plasmocytomas</i> ) Jeżeli w surowicy i moczu białko M jest niewykrywalne (pacjent tzw. „niewydzielający”) $\geq 50\%$ ↓
Choroba stabilna <i>Stable disease</i>	Brak kryteriów- cech typowych dla <i>CR</i> , <i>VGPR</i> , <i>PR</i> or <i>PD</i>
Progresja choroby ( <i>PD</i> ) ----- używamy przy obliczaniu czasu do progresji (TTP) oraz czasu wolnego od progresji schorzenia (PFS) u chorych którzy osiągnęli CR	↑ $\geq 25\%$ stężenia białka M w surowicy w stosunku do stanu wyjściowego (↑ $\geq 0,5$ g/dl) ↑ $\geq 25\%$ wartości białka M w moczu w stosunku do stanu wyjściowego (↑ $\geq 200$ mg/dobę) Pacjent tzw. „niewydzielający” białko M: ↑ w FLC $\geq 10$ mg/dl, różnica we współczynniku <i>FLC ratio</i> $> 20\%$ ↑ $\geq 10\%$ nacieku plazmocytów w szpiku kostnym Pojawienie się nowych zmian kostnych lub guzów ( <i>plasmocytomas</i> ) w tkankach miękkich lub ↑ obecnych zmian kostnych ↑ Hiperkalcemia $> 11,5$ mg/dl (2,65 mmol/l) związana z <i>multiple myeloma</i>
Nawrót kliniczny <i>Clinical relapse</i>	Pojawienie się nowych zmian kostnych lub guzów ( <i>plasmocytomas</i> ) w tkankach miękkich lub ↑ obecnych zmian kostnych Hiperkalcemia $> 11,5$ mg/dl (2,65 mmol/l) związana z <i>multiple myeloma</i> ↓ wartości hemoglobiny $\geq 2$ g/dl (1,25 mmol/l) ↑ stężenia kreatyniny $\geq 2$ mg/dl (177 $\mu$ mol/l)
Nawrót po osiągnięciu CR <i>Relapse from CR</i>	Pojawienie się na nowo w surowicy lub moczu białka M $\geq 5\%$ nacieku plazmocytów w szpiku kostnym Pojawienie się innych symptomów progresji (nowe zmiany kostne, nowe <i>plasmocytomas</i> , hiperkalcemia)

# Dlaczego badania obrazowe są tak istotne?

- $\geq 70\%$  pacjentów posiada zmiany kostne w chwili rozpoznania choroby
- czułe badania obrazowe są niezbędne dla postawienia prawidłowej diagnozy oraz oceny stopnia zaawansowania nowotworu
- badania obrazowe są wskazane celem oceny odpowiedzi po zastosowanej terapii

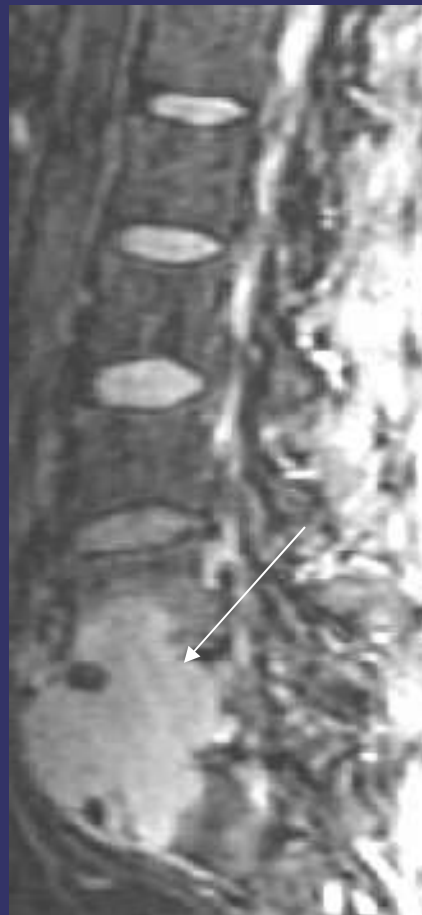
# Diagnostyka zmian kostnych

- Badania radiologiczne kości płaskich
- CT lub MRI
- PET
- Densytometria kości – bardzo rzadko

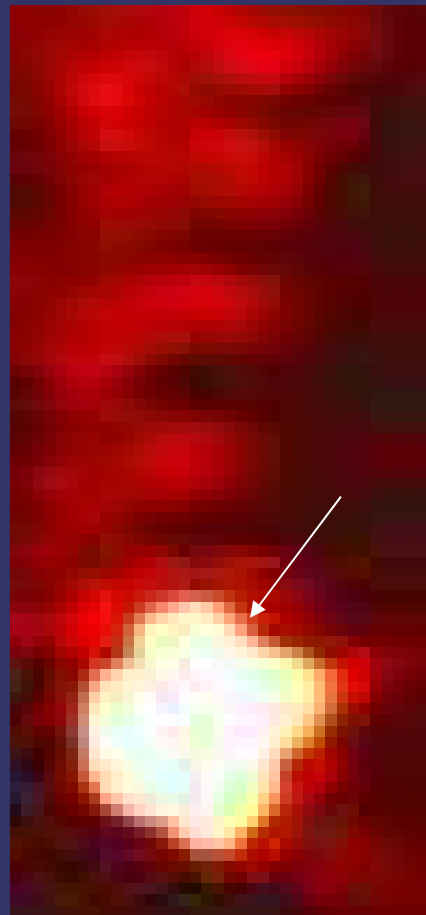
# Guzy szpiczakowe – solitary plasmocytoma\*



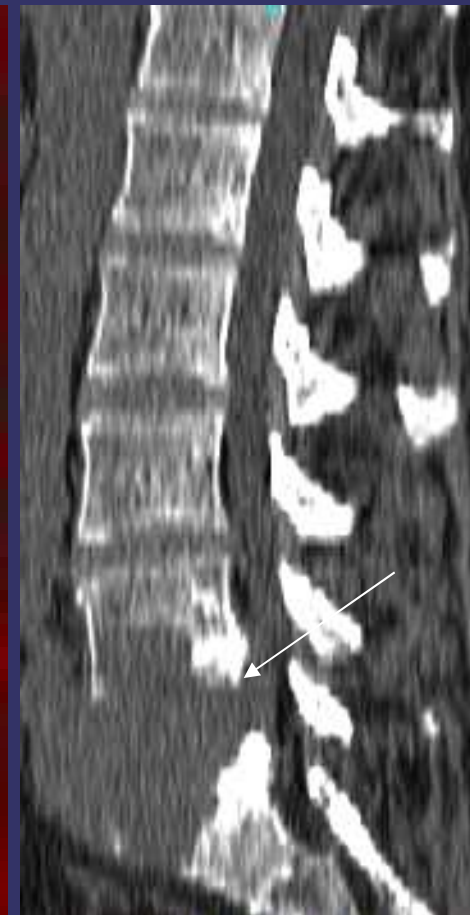
MRI T1



MRI STIR



FDG PET



CT

## Badanie 3D PET\*



\*dzięki uprzejmości profesora BGD Durie z Cedars-Sinai Medical Center

# **PET**: rozsiane ogniskowe zmiany w kończynach dolnych oraz górnej części ciała\*

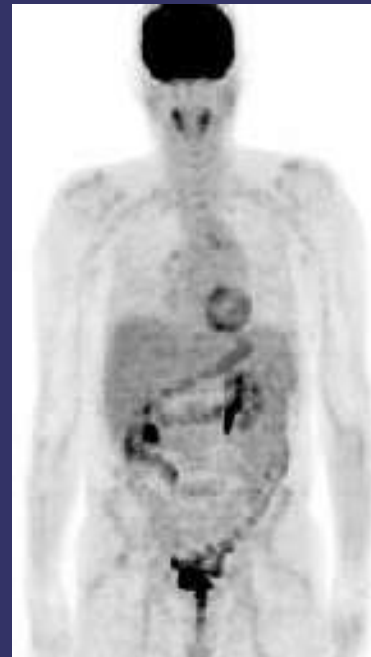


# Badania obrazowe potwierdzające osiągnięta remisję po leczeniu\*



Przed terapią

Guzy  
szpiczakowe  
plasmocytomas



Trzy miesiące później

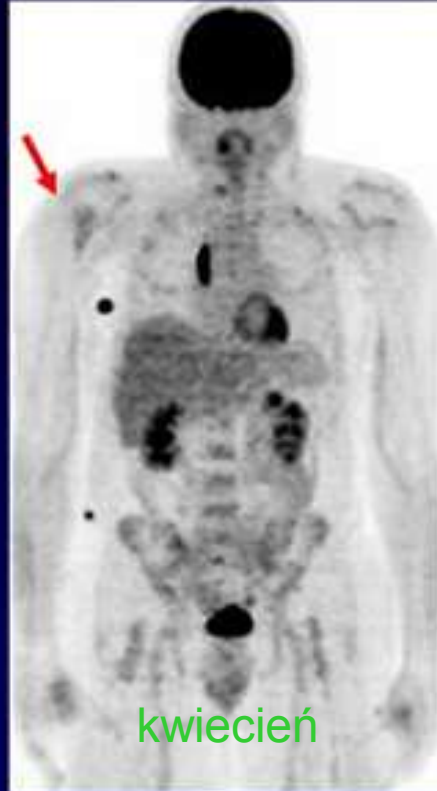
# Wczesna odpowiedź na leczenie – precyzyjne obrazowanie dzięki zastosowaniu badania PET

1-27-2003 FDG PET



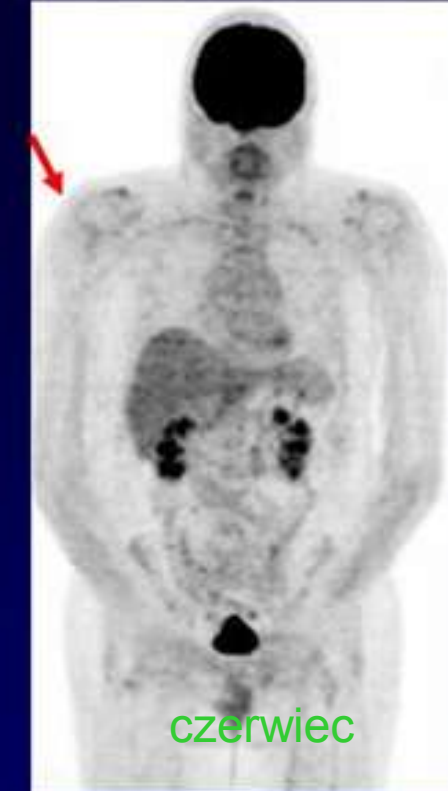
Severe diffuse & focal

4-03-2003 FDG PET



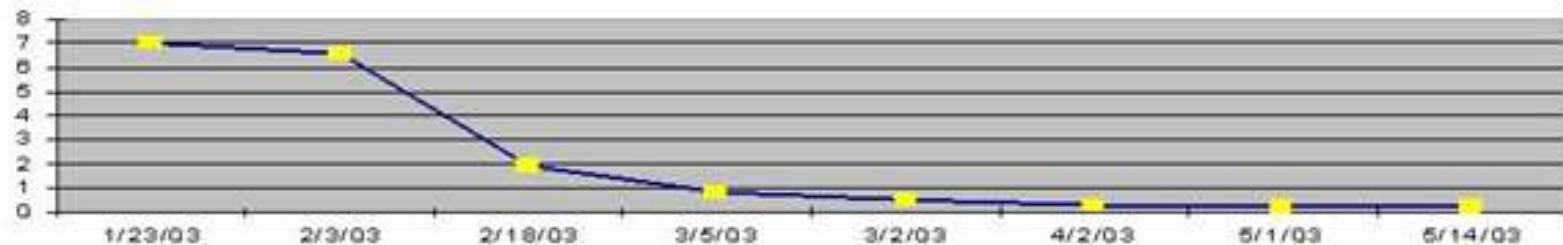
Mild diffuse disease

6-13-2003 FDG PET



Normal PET scan

**M-protein**



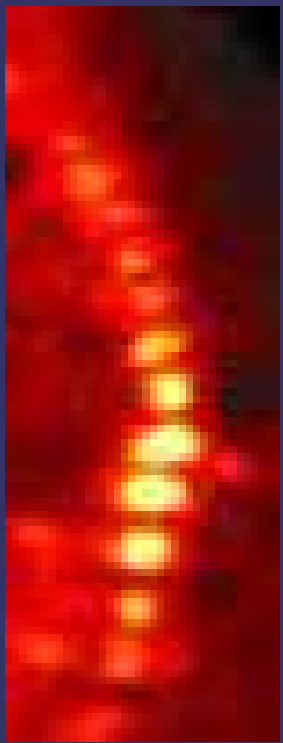


# Stopień zaawansowania choroby z użyciem FDG-PET lub CT/ PET\*

## Badanie całego ciała FDG PET

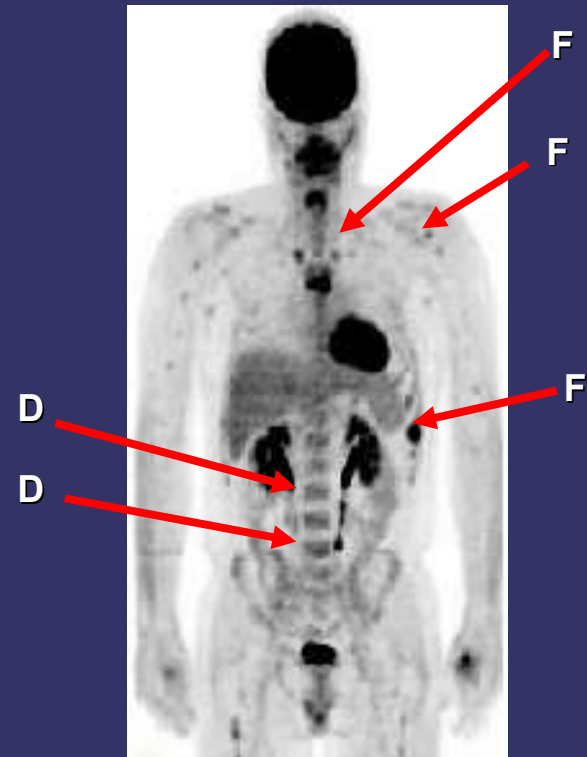
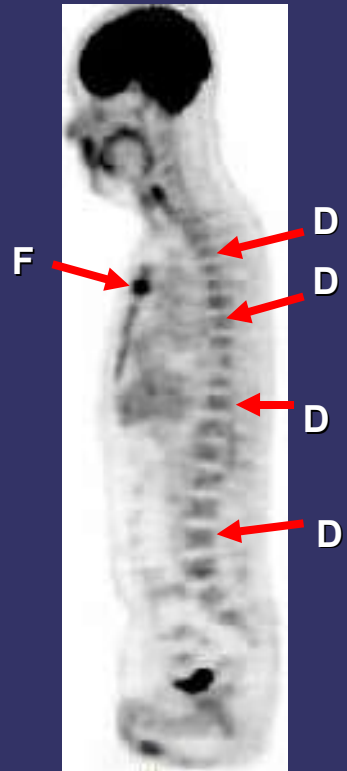
PET

MRI



FDG PET  
kręgosłupa  
piersiowego

MRI – STIR  
kręgosłupa  
piersiowego



Zmiany rozsiane (D) i ogniskowe (F)

\*dzięki uprzejmości profesora B.G.D. Durie z Cedars-Sinai Medical Center

# Pozakostne guzy szpiczakowe

- Pojawiają się dość często podczas przebiegu choroby nowotworowej
- W chwili diagnozy 20%
- Po procedurze autoPBSCT  
(badanie immunofiksacji negatywne, szpik kostny bez nacieku komórek szpiczakowych) 7%
- Przy nawrocie 26%

# Przykład pozakostnego guza szpiczakowego w niedalekiej bliskości nerki\*



**Plasmocytoma**



**CT**

**FDG PET**

# PET w szpiczaku

- **Badania radiologiczne negatywne**

~25% ogniskowych zmian wykrywanych w badaniach PET

- **Badania radiologiczne pozytywne**

~15% dodatkowych zmian

- **Badania MRI/PET całego ciała pozwala określić stopień zaawansowania choroby oraz ewentualną obecność poza kostnych guzów szpiczakowych**

# Durie/Salmon plus staging system

## 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.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

# Klasyfikacja Durie/Salmona uwzględniająca badania obrazowe PET lub MRI

**DURIE/SALMON**

**PLUS**

**MRI/PET\***

Okres choroby

Ilość zmian kostnych

**I B**

**0 - 4**

**II A lub B**

**5- 20**

**III A lub B**

**>**

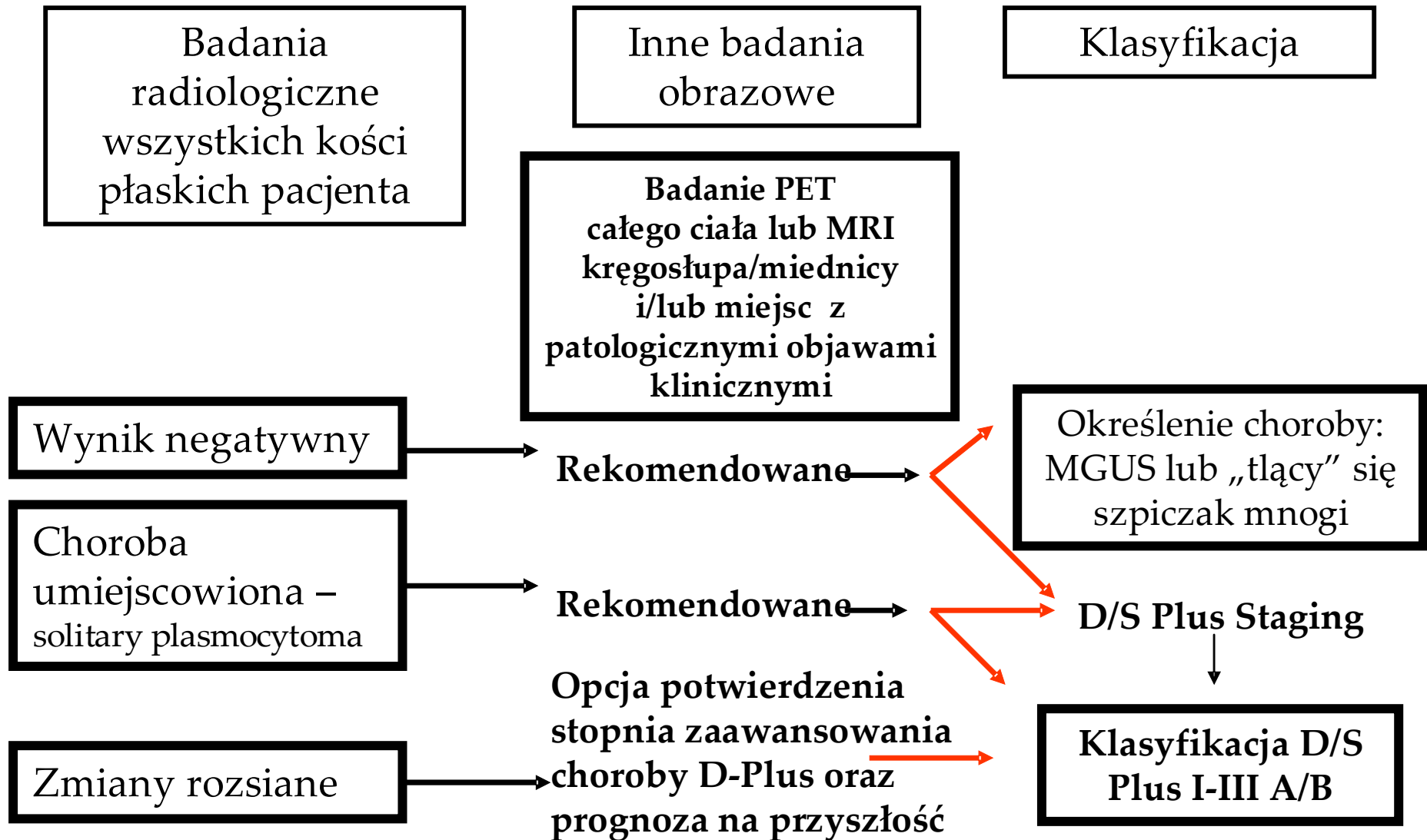
**20**

**B: kreatynina > 2 mg/dl**

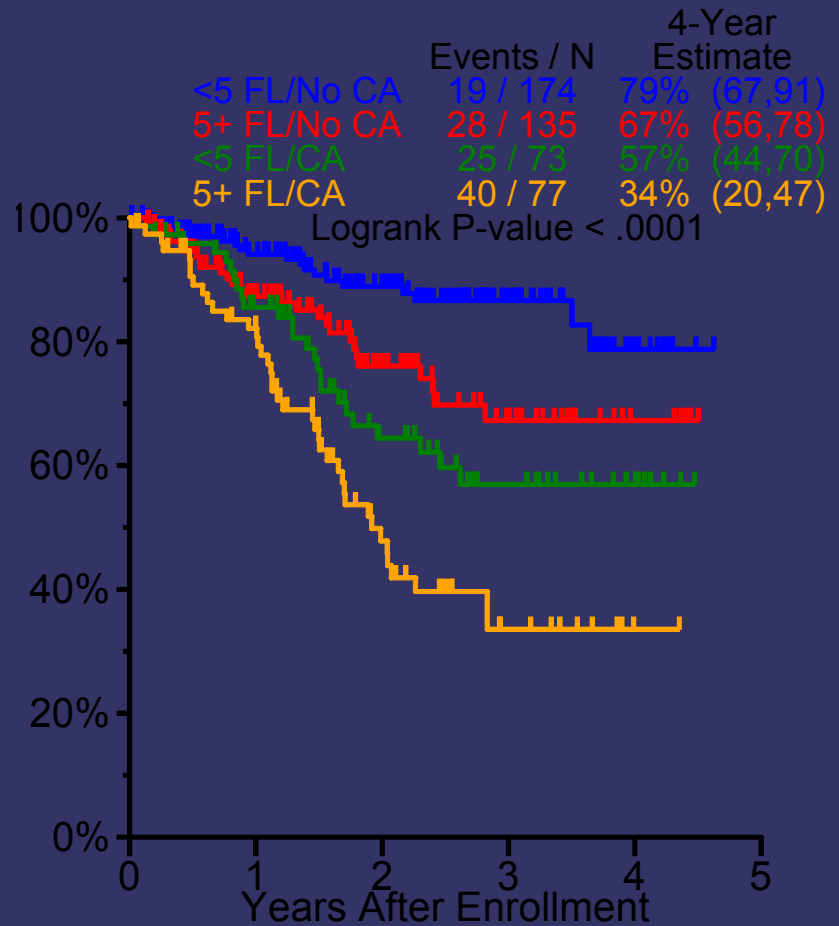
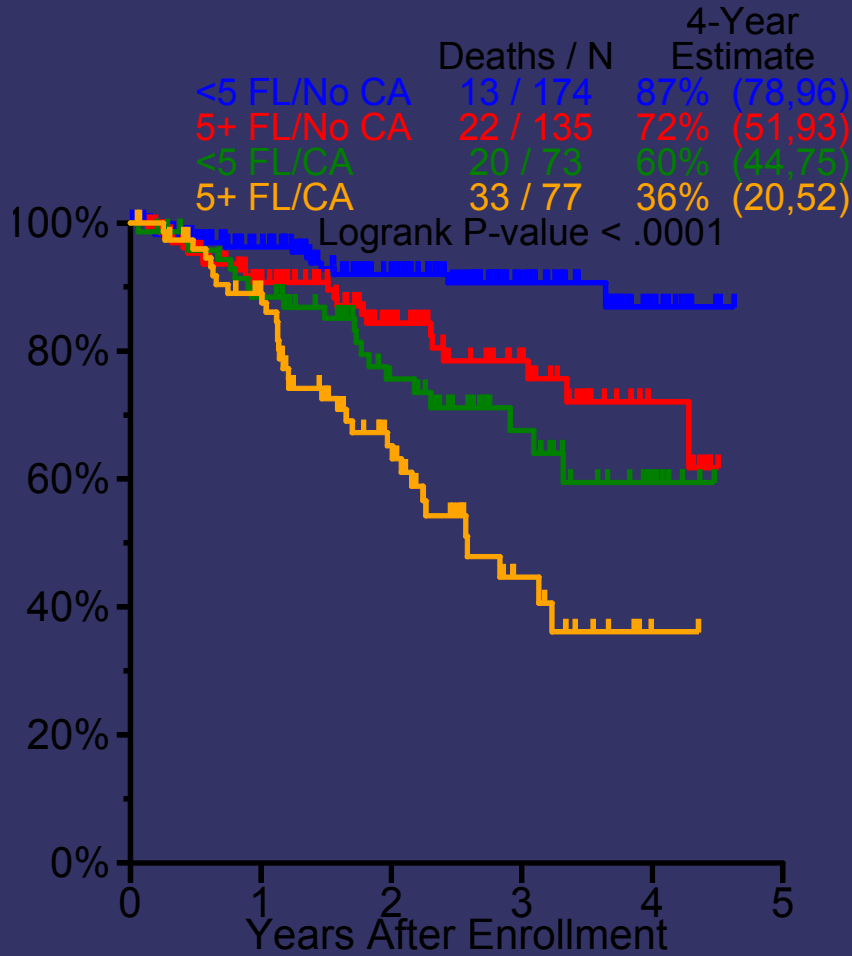
**Pozakostne guzy szpiczakowe widoczne w PET lub MRI**

\*BGM Durie, European Journal of Cancer 42 (2006), 1539-1543.

# Idealny sposób diagnozy, stopnia zaawansowania oraz prognozy



# Badania MRI oraz cytogenetyka przewidują okres przeżycia po ustaleniu rozpoznania\*

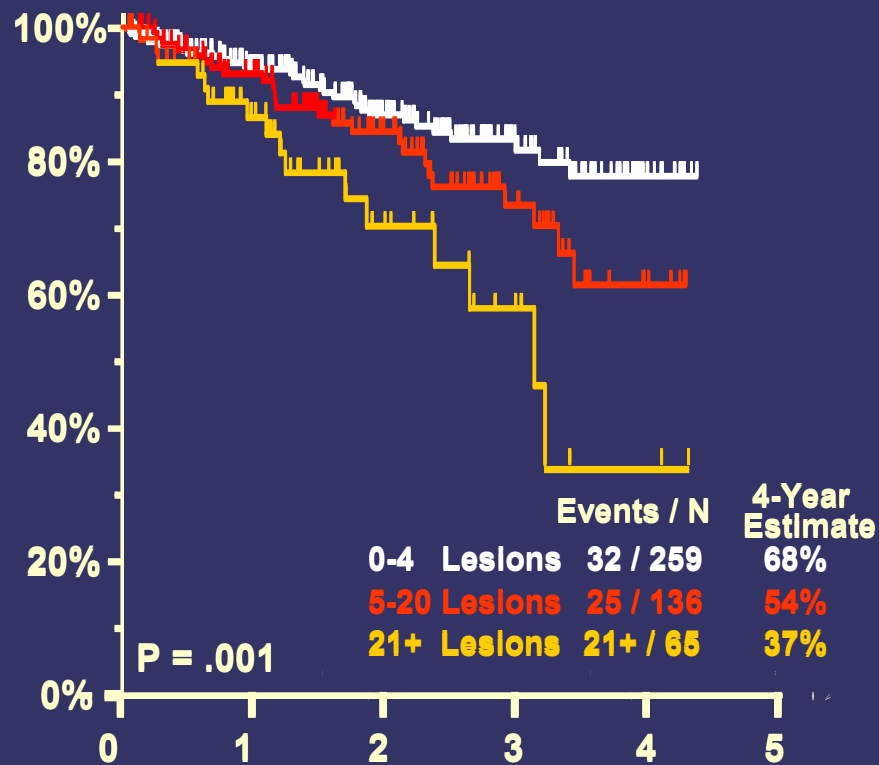


\*n=460 Total Therapy II Data (98-026)

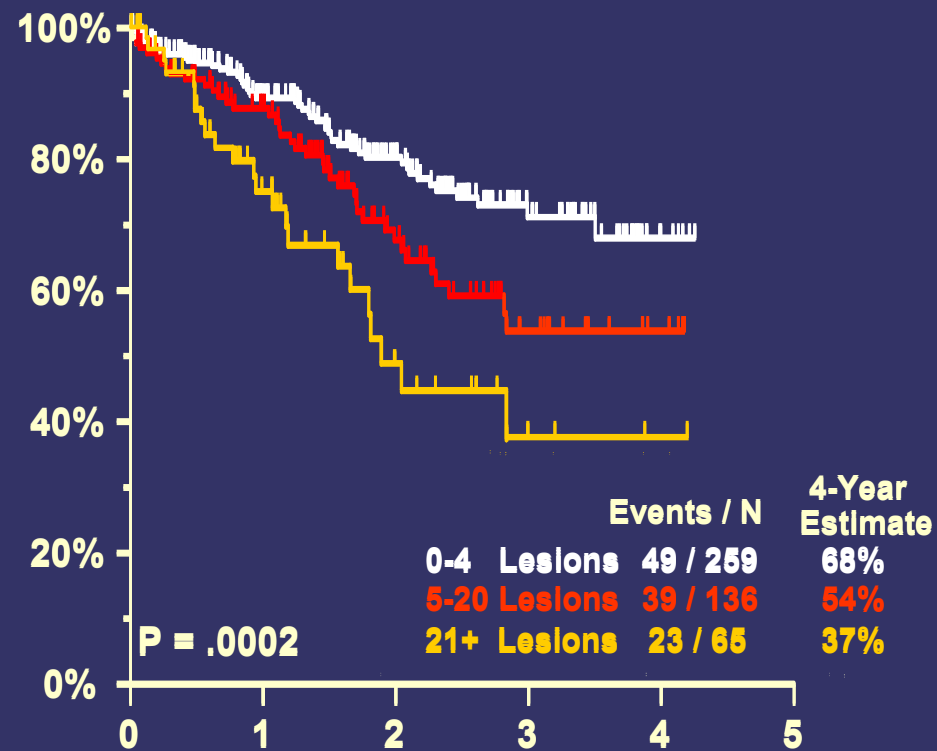


# Badanie MRI i ogniskowe zmiany kostne

## Całkowite przeżycie



## Przeżycie wolne od zdarzeń



Lata po włączeniu do badania klinicznego

# Wnioski

- Należy stosować nowe kryteria diagnostyczne w szpiczaku mnogim
- Klasyfikacja zawsze z wykorzystaniem ISS (IPI)
- Badania MRI i/lub PET należy wykonać kiedy to tylko możliwe



**Polska  
Grupa  
Szpiczakowa**

**Powstała w 2005 roku i jest częścią  
Polskiego Towarzystwa  
Hematologów i Transfuzjologów**

# Struktura Polskiej Grupy Szpiczakowej

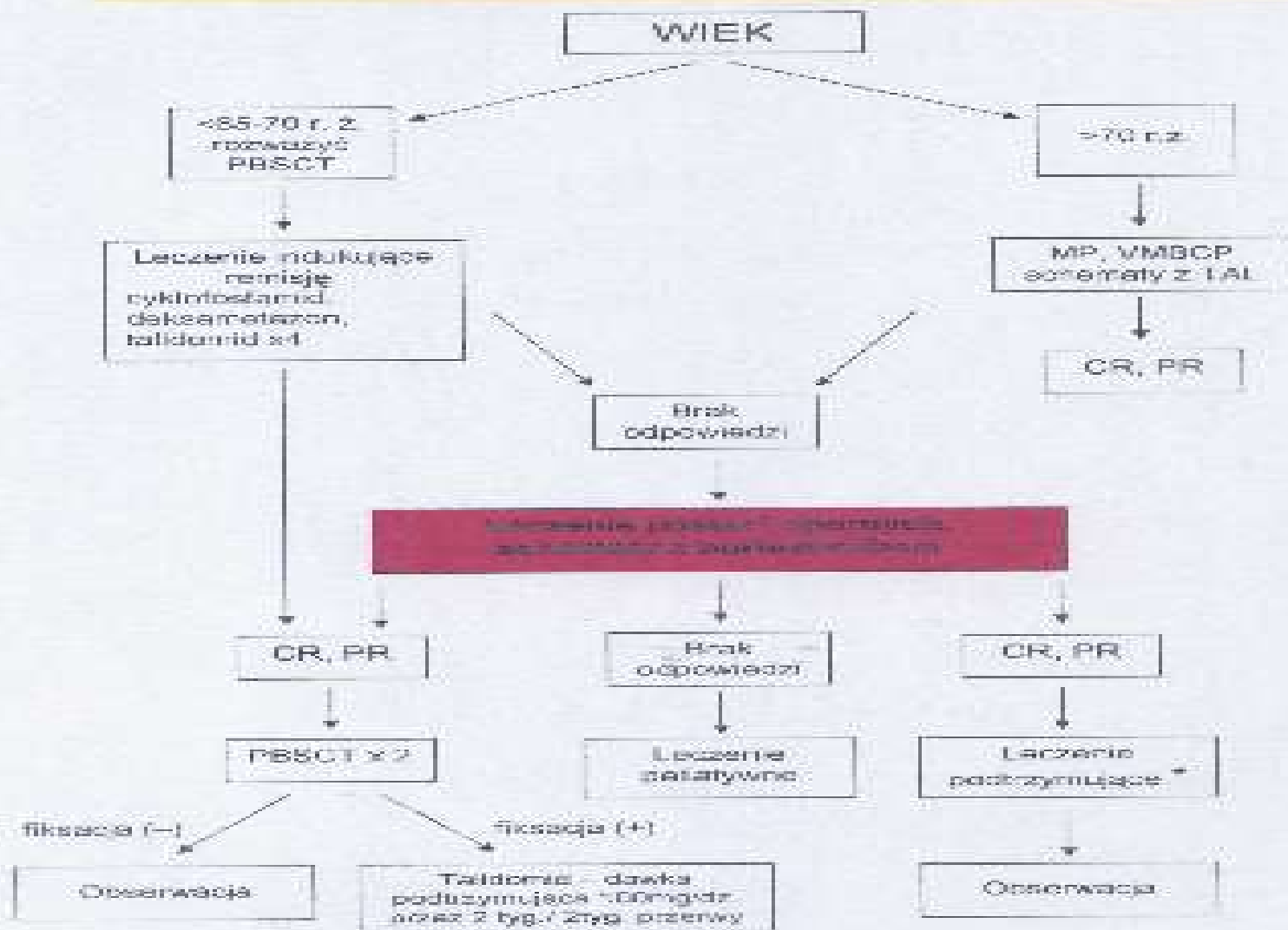
Przewodnicząca: Anna Dmoszyńska

Vice – Przewodniczący: Aleksander Skotnicki

Sekretarz: Adam Walter-Croneck

Zarząd: Hellmann, Robak, Jędrzejczak,  
Dwilewicz-Trojaczek, Zubkiewicz-Usnarska

## Algorytm postępowania u chorych ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym



\* - u młodszych chorych rozważyć PBSCT

**Leczenie chorych z oporną lub nawrotową  
postacią szpiczaka  
Schemat VMDT (Terpos i wsp.)**

<b>Lek</b>	<b>Dawkowanie i droga podania</b>		<b>Dzień stosowania</b>	<b>Uwagi</b>
<b>(V) Velcade</b>	<b>1 mg/m<sup>2</sup></b>	<b><i>iv</i></b>	<b>1, 4, 8, 11</b>	<b>Cykle powtarzane co 28 dni</b>
<b>(M) Melfalan</b>	<b>0,15 mg/kg</b>	<b><i>po</i></b>	<b>1 - 4</b>	
<b>(D) Deksametazon</b>	<b>12 mg/m<sup>2</sup> (20 mg?)</b>	<b><i>po</i></b>	<b>1 - 4, 17 - 20</b>	
<b>(T) Talidomid</b>	<b>100 mg/d</b>	<b><i>po</i></b>	<b>1 - 4, 17 - 20</b>	

## Protokół A. Palumbo i wsp.

**Dla chorych powyżej 65 roku życia nowo zdiagnozowanych**  
**MPT**

Lek	Dawkowanie i droga podania		Dzień stosowania	Uwagi
Melfalan	4 mg/m <sup>2</sup>	<i>po</i>	1 - 7	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (do 6)
Prednizon	40 mg/m <sup>2</sup>	<i>po</i>	1 - 7	
TAL	100 mg	<i>po</i>	a` la longue	

- OR **76%** vs **48%** w MP
- CR **28%** vs **7%** w MP
- PFS **33 miesiące** vs **14 miesięcy** w MP

## Terapia ratunkowa

## w odpornej lub nawrotowej postaci MM

Lek	Dawkowanie i droga podania		Dzień stosowania	Uwagi
Melfalan	6 mg/m <sup>2</sup>	<i>po</i>	1 - 5	
Prednizon	60 mg/m <sup>2</sup>	<i>po</i>	1 - 5	
TAL	100 mg	<i>po</i>	a` la longue	
Velcade	1 mg/m <sup>2</sup>	<i>iv</i>	1, 4, 15, 22	
<i>lub</i>				
Velcade	1,3 mg/m <sup>2</sup>	<i>iv</i>	1, 8, 15	
6 metylprednizolon	500-2000 mg	we wlewie 30 min	w tych samych dniach co Velcade	przerwa 2 tygodnie



# Leczenie indukcyjne przed autoPBSCT

## Schemat CTD

Lek	Dawka i droga podania	Dzień podania	uwagi
cyklofosfamid	500 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1	Cykle podawać co 3 tygodnie
talidomid	100 mg p.o.	A`la longue	
deksametazon	20 mg p.o.	1-4, 8-11	

Schemat powtorzyc cztery razy

### Schemat mobilizacyjny

Cyklofosfoid 3g/m<sup>2</sup>

### Schemat mieloablacyjny

Melfalan 200mg/m<sup>2</sup>

### Leczenie podtrzymujące

Talidomid 100mg a`la longue  
lub w sposób przerywany