

Роль МОБ-статуса в лечении больных множественной миеломой

Лунин В.В.

отдел гематологии и
трансплантации костного
мозга ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н.Блохина»
Минздрава РФ



-
- В 2014 году Международной группой по изучению множественной миеломы (IMWG) были пересмотрены критерии диагностики множественной миеломы с более детальной характеристикой субстрата опухолевого процесса.

INITIAL DIAGNOSTIC WORKUP

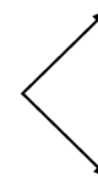
- History and physical exam
- CBC, differential, platelet count
- Exam of peripheral blood smear
- Serum BUN/creatinine, electrolytes, albumin, and calcium
- Creatinine clearance (calculated or measured directly)
- Serum uric acid
- Serum LDH and beta-2 microglobulin
- Serum quantitative immunoglobulins, serum protein electrophoresis (SPEP), serum immunofixation electrophoresis (SIFE)
- 24-h urine for total protein, urine protein electrophoresis (UPEP), urine immunofixation electrophoresis (UIFE)
- Serum free light chain (FLC) assay
- Skeletal survey or whole body low-dose CT scan
- Unilateral bone marrow aspirate + biopsy, including bone marrow immunohistochemistry and/or bone marrow flow cytometry
- Metaphase cytogenetics on bone marrow
- Plasma cell FISH [del 13, del 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20), 1q21 amplification], 1p abnormality

Useful in Certain Circumstances

- Whole body or skeletal MRI or whole body PET/CT scan^a
 - Tissue biopsy to diagnose a solitary osseous or extraosseous plasmacytoma
 - Plasma cell proliferation
 - Serum viscosity
 - HLA typing
 - Echocardiogram
 - Evaluate for light chain amyloidosis, if appropriate
- [See NCCN Guidelines for Systemic Light Chain Amyloidosis](#)

CLINICAL PRESENTATION

Solitary plasmacytoma^b



[See Solitary Osseous: Primary Treatment \(MYEL-2\)](#)

[See Solitary Extraosseous: Primary Treatment \(MYEL-2\)](#)

Smoldering (asymptomatic)^{b,c}



[See Primary Treatment \(MYEL-3\)](#)

Active (symptomatic)^b



[See Primary Treatment \(MYEL-4\)](#)

^aAdditional testing (whole body or skeletal MRI or whole body PET/CT scan) is recommended to discern active from smoldering myeloma, if skeletal survey is negative. Recommendations for MRI are with contrast.

^bSee [Staging Systems for Multiple Myeloma \(MYEL-B\)](#).

^cSee [Definition of Multiple Myeloma \(Smoldering and Active\) \(MYEL-A\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

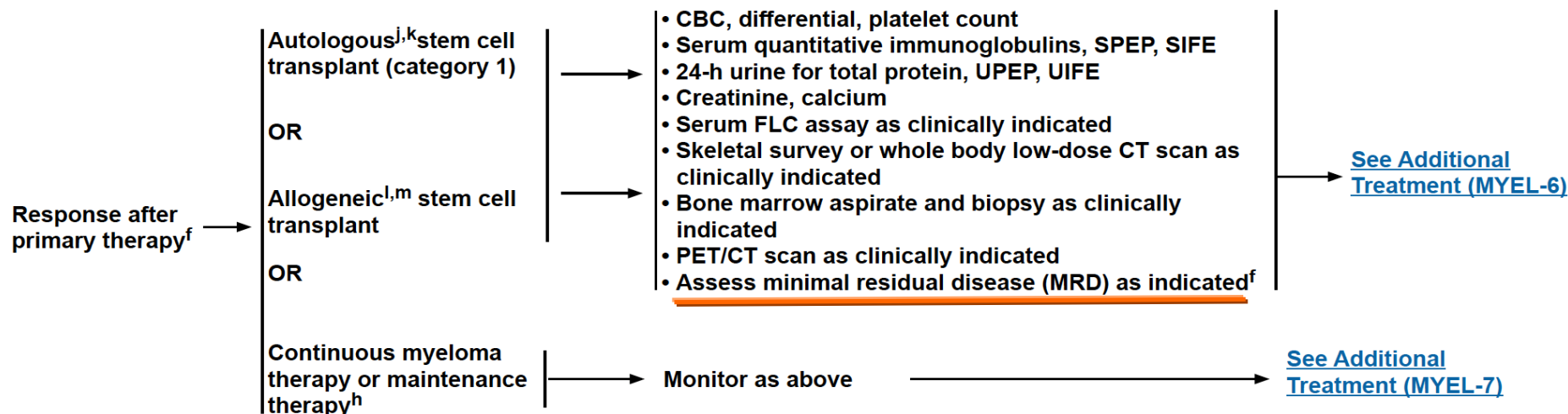


NCCN Guidelines Version 4.2018

Multiple Myeloma

ACTIVE (SYMPTOMATIC) MYELOMA

FOLLOW-UP/SURVEILLANCE



^f[See Response Criteria for Multiple Myeloma \(MYEL-C\).](#)

^h[See Myeloma Therapy \(MYEL-D\).](#)

^jAutologous transplantation: Category 1 evidence supports proceeding directly after induction therapy to high-dose therapy and stem cell transplant versus saving the stem cell transplant for salvage therapy. Evidence suggests equivalent overall survival, although progression-free survival can be prolonged by an early transplant. ([See Discussion section](#)).

^kRenal dysfunction and advanced age are not contraindications to transplant.

^lAllogeneic stem cell transplant may include nonmyeloablative (mini) following autologous stem cell transplant or fully myeloablative, preferably in a clinical trial. Current data do not support miniallografting alone.

^mA majority of phase 3 trials do not show a survival advantage for allogeneic SCT compared with autologous SCT. ([See Discussion section](#)).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



NCCN Guidelines Version 4.2018

Multiple Myeloma

RESPONSE CRITERIA FOR MULTIPLE MYELOMA

(Revised based on the new criteria by International Myeloma Working Group [IMWG])

IMWG criteria for response assessment including criteria for minimal residual disease (MRD)

Response Category	Response Criteria
IMWG MRD criteria (requires a complete response as defined below)	
Sustained MRD-negative	MRD negativity in the marrow (next-generation flow [NGF], next-generation sequencing [NGS], or both) and by imaging as defined below, confirmed minimum of 1 year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD-negative at 5 years). [†]
Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by NGF [†] on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in multiple myeloma (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher.
Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on bone marrow aspirate in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using a validated equivalent method with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells [§] or higher.
Imaging plus MRD-negative	MRD negativity as defined by NGF or NGS plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT or decrease to less mediastinal blood pool standardized uptake value (SUV) or decrease to less than that of surrounding normal tissue. [†]
Standard IMWG response criteria	
Stringent complete response	Complete response as defined below plus normal FLC ratio** and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry (κ/λ ratio ≤4:1 or ≥1:2 for κ and λ patients, respectively, after counting ≥100 plasma cells). ^{††}
Complete response	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and <5% plasma cells in bone marrow aspirates.
Very good partial response	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or ≥90% reduction in serum M-protein plus urine M-protein level <100 mg per 24 h.
Partial response	≥50% reduction of serum M-protein plus reduction in 24-h urinary M-protein by ≥90% or to <200 mg per 24 h. If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a ≥50% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria. If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, ≥50% reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was ≥30%. In addition to these criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size (sum of the products of the maximal perpendicular diameters [SPD] of measured lesions) ^{§§} of soft tissue plasmacytomas is also required.
Minimal response	≥25% but ≤49% reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urine M-protein by 50%–89%. In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a 25%–49% reduction in SPD ^{§§} of soft tissue plasmacytomas is also required.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2018, 02/12/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

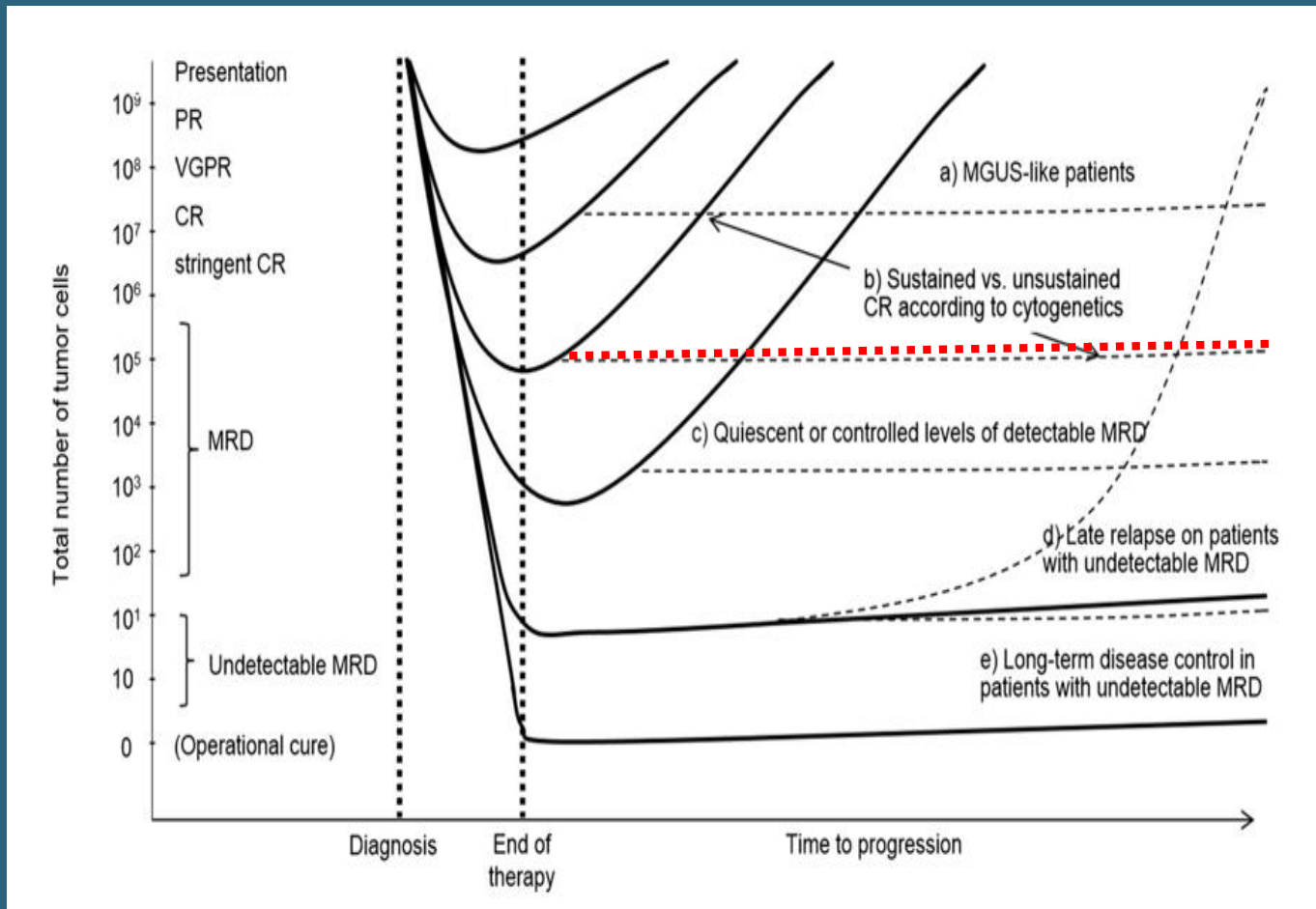
Для чего нужна оценка МОБ при множественной миеломе?

- Прогресс в лечении увеличил вероятность достижения полного ответа (ПО)
- Тем не менее, у значительной части этих пациентов в конечном итоге возникнет рецидив, что свидетельствует о потребности в более эффективных препаратах и более чувствительной оценке глубоких клинических ответов

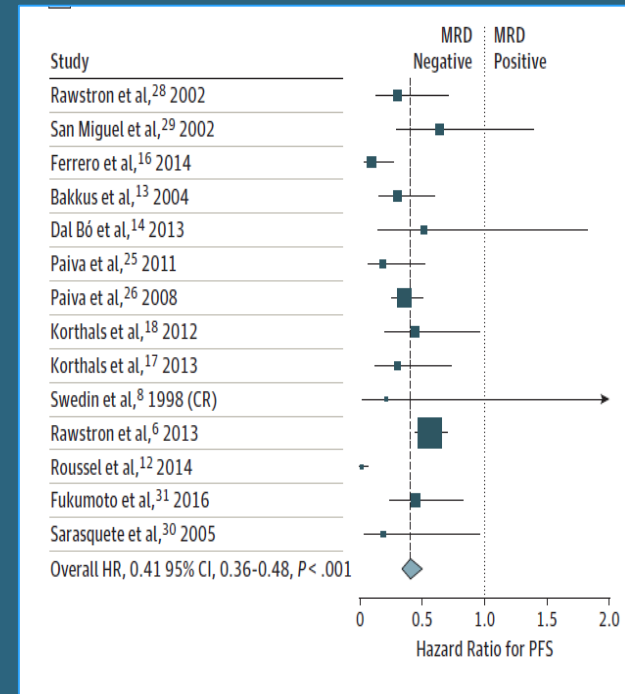
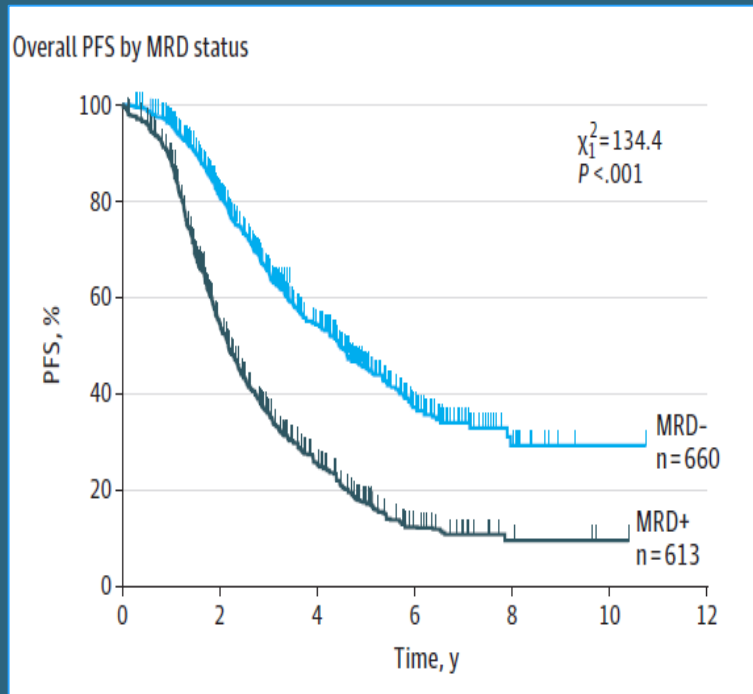


- МОБ часто приводит к последующему росту оставшихся клеток и увеличению риска рецидива заболевания
- Наличие МОБ ассоциируется с более низкой ВБП и ОВ

Влияние МОБ на прогноз заболевания

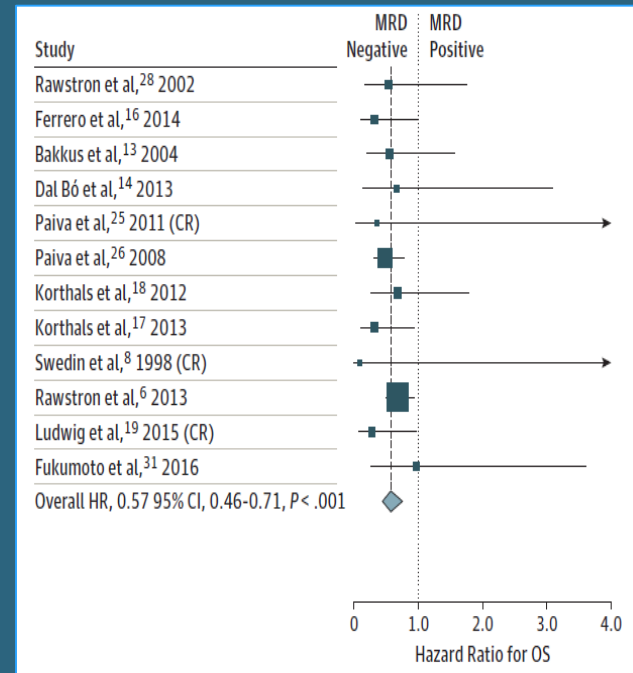
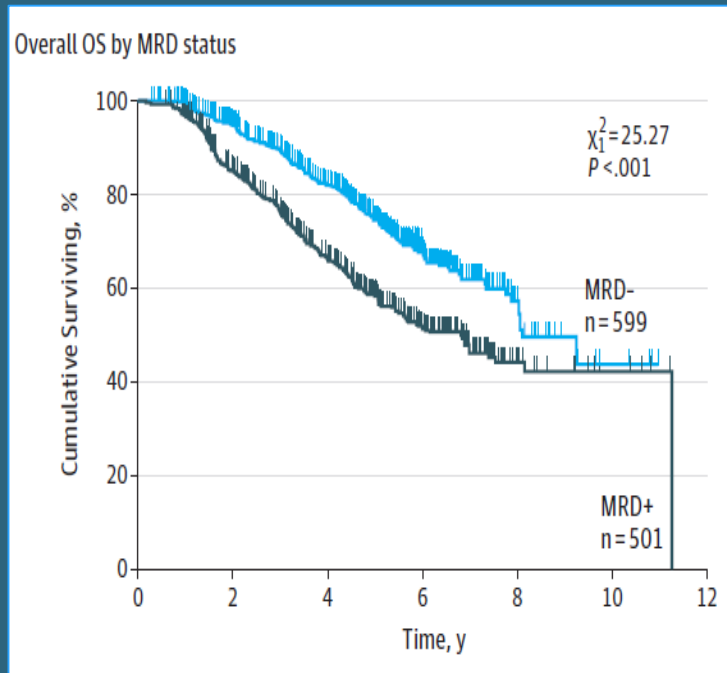


МОБ негативный статус ассоциирован с более длительной выживаемостью свободной от прогрессирования



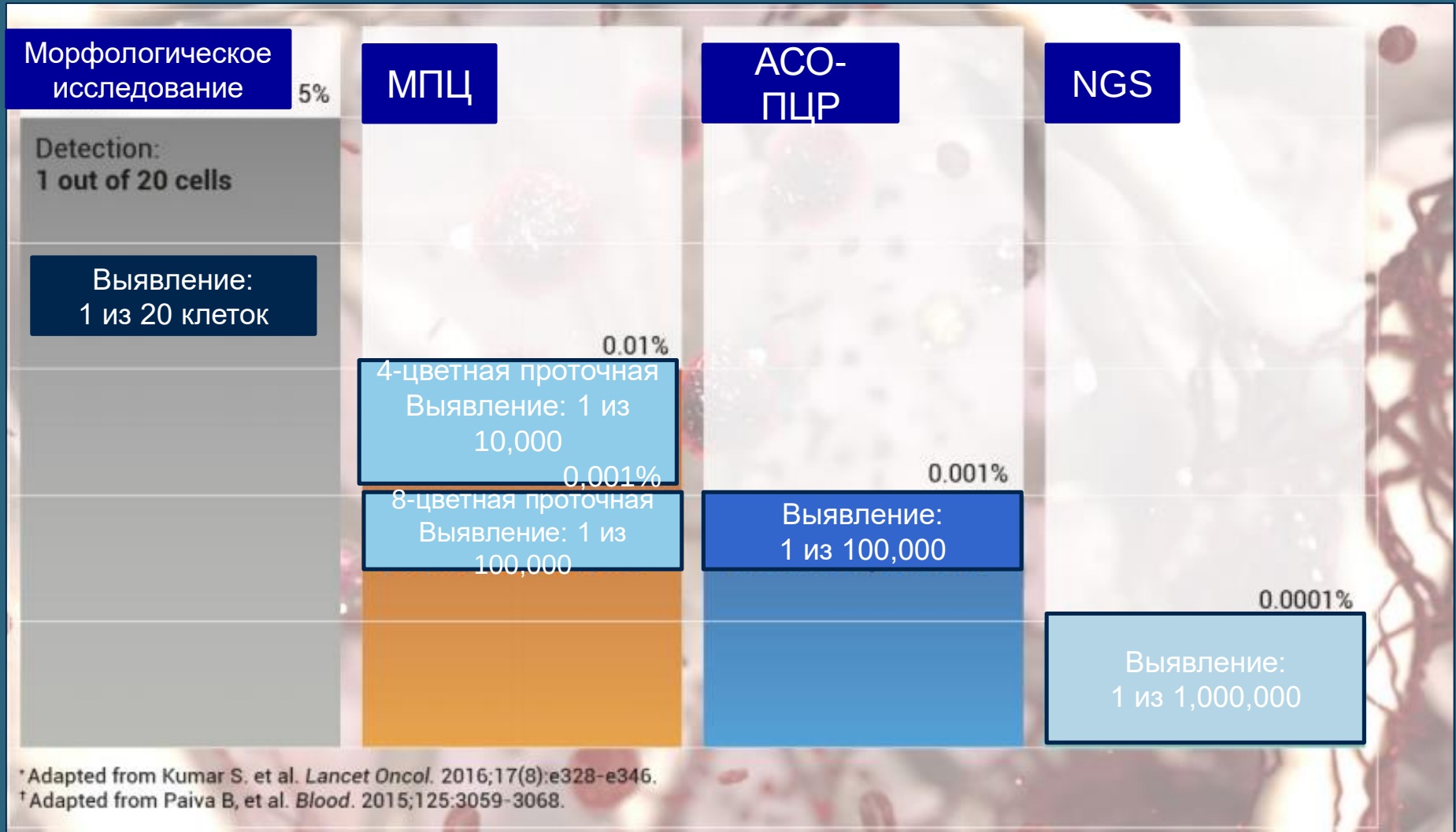
- n = 1273 patients from 14 studies
- all patients: **HR: 0,41**; 95% CI: 0,36 – 0,48; p< 0,01
- CR patients: **HR: 0,44**; 95% CI: 0,34 – 0,56; p< 0,01

МОБ негативный статус ассоциирован с более длительной общей выживаемостью



- n = 1273 patients from 14 studies
- all patients: **HR: 0,57**; 95% CI: 0,46 – 0,71; $p < 0,01$
- CR patients: **HR: 0,47**; 95% CI: 0,33 – 0,67; $p < 0,01$

Чувствительность определения МОБ



Новые критерии отсутствия МОБ согласно IMWG

Подкатегория ответа на лечение		Критерии ответа
Критерии IMWG для отсутствия МОБ (необходим ПО)	Стойкое отсутствие МОБ	Отсутствие МОБ на основании анализа костного мозга (по данным проточной цитометрии нового поколения [NGF] и/или секвенирования нового поколения [NGS]) и результатов визуализации (как определено ниже), подтвержденное с интервалом ≥ 1 год Последующее определение может использоваться для дальнейшей оценки продолжительности отсутствия МОБ
	Отсутствие МОБ по данным проточной цитометрии	1 опухолевая клетка на 100 000 нормальных клеток
	Отсутствие МОБ по данным секвенирования	1 опухолевая клетка на 100 000 нормальных клеток
	Подтвержденное при визуализации отсутствие МОБ	Отсутствие МОБ по данным NGF или NGS плюс исчезновение всех областей повышенного накопления контраста, определяемых при исходной или последующей ПЭТ/КТ

МОБ

СуВорD 2-4 курса (при достижении частичного ответа)
сбор гемопоэтических стволовых клеток
Циклофосфан 4гр/м², контроль CD34+ клеток перед сбором

МОБ

Частичная ремиссия (ЧР)

Группа стандартного прогноза

МОБ

Ауто-ТГСК

Менее 90% (ОХЧР)

Полная ремиссия

Вторая
Ауто-ТГСК

Поддерживающая терапия
Бортезомиб, леналидомид в течение
двух лет

Две
ауто-ТГСК

Ауто-алло-ТКМ
(«тандем»)
при наличии донора

МОБ

Группа неблагоприятного прогноза
Цитогенетика *del 17p13*, *t(4;14)*, *t(14;16)*

МОБ

Посттрансплантационное наблюдение

1. Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи с количественным определением уровня М-градиента через 1.5, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 и 48 месяцев после ТКМ.
2. Исследование уровня свободных легких цепей Ig (СЛЦ) в те же сроки.
3. Определение уровня β 2-микроглобулина в сыворотке крови в те же сроки.
4. Рентгенография ПЭТ-КТ (если патологические изменения были выявлены до ТКМ или при появлении клинических признаков поражения) через 6, 12, 24 и 36 месяцев после ТКМ.

5. Морфологическое и иммунофенотипическое (МОБ) исследование аспирата костного мозга и трепанобиоптата через 3, 12 и 24 месяцев после ТКМ.

6. Исследование химеризма через 1, 3, 6 и 12 месяцев после аллогенной ТКМ.
7. Начало поддерживающей терапии через 100 дней

Собственные результаты

С ноября 2017 г в протокол включено:

28 пациентов (19 мужчин/9 женщин).

От 45 до 66 лет (медиана 55).

Выполнены всего:

ауто-ТГСК 15 – R-ISS I,

две ауто-ТГСК 2, ауто-алло 4 – R-ISS II-III

Время наблюдения 9 месяцев.

Поддерживающая терапия проводится пятерым пациентам.

Дополнительная оценка МОБ при помощи ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ

ПЭТ/КТ используется в качестве подтверждающего обследования у пациентов без МОБ по данным МПЦ или NGS¹

^{18}F -ФДГ ПЭТ позволяет определять метаболическую активность опухоли²

Низкодозная КТ, как правило выполняемая совместно с ^{18}F -ФДГ ПЭТ для локализации очага, является чувствительным методом оценки ассоциированного с ММ поражения костной ткани²

Выявляет экстрамедуллярные очаги в мягких тканях или крупных органах порядка у 10% пациентов²

Преимущества ³:

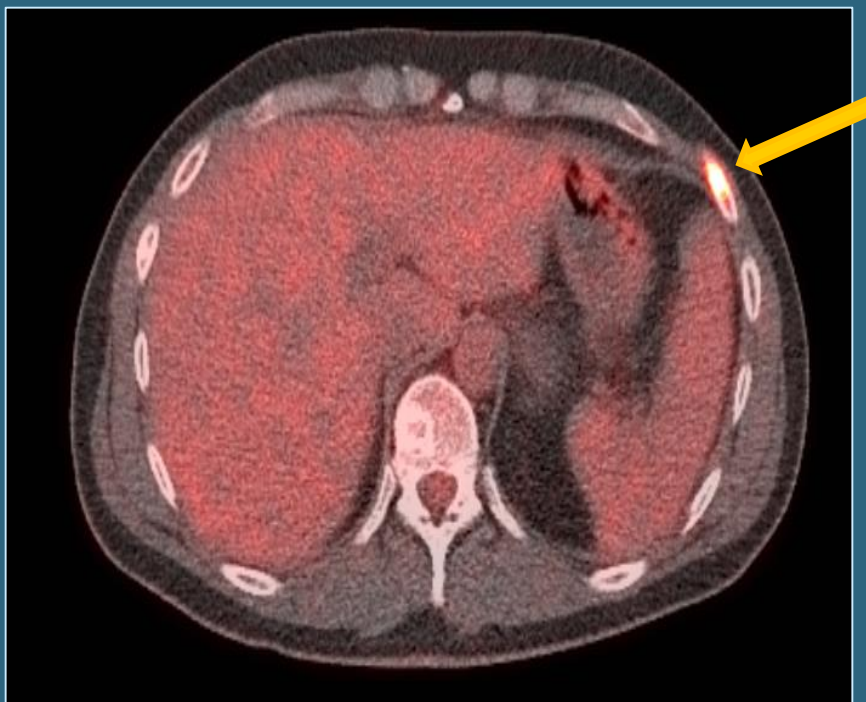
- Потенциально эффективный метод, дополняющий оценку МОБ при NGF или NGS путем выявления очагов остаточных клеток, пропущенных при заборе образцов

Недостатки ³:

- Отсутствие стандартизации
 - Высокая вариабельность между центрами
 - Ложноотрицательные и ложноположительные результаты
- Применимо только у ~75% пациентов
- Ограниченная доступность
- Высокая стоимость
- Необходима дальнейшая оценка в клинических исследованиях

Множественная миелома поражает не только костный мозг

- 51-летний пациент с ММ высокого риска
- МОБ-негативный статус, установленный методом проточной флуоцитометрии после индукционной терапии CyBorD и двойной аутоТКМ
- По данным ПЭТ/КТ выявлено локальное накопление РФП



Заключение

- Если максимальный эффект лечения еще не достигнут для большинства пациентов, то долгосрочный контроль над заболеванием становится реальной целью
- Определение МОБ:
 - В настоящее время является полезной опцией для мониторинга наличия и персистенции остаточного заболевания после достижения полной ремиссии
 - Скорее всего, станет важным инструментом для определения выбора и продолжительности лечения.
- Самый высокий процент отрицательной МОБ достигается при выполнении трансплантации ГСК после оптимальной индукции
- Для пациентов с высоким риском достижение отрицательного статуса МОБ связано со значительно лучшими результатами по общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования

Благодарю за внимание