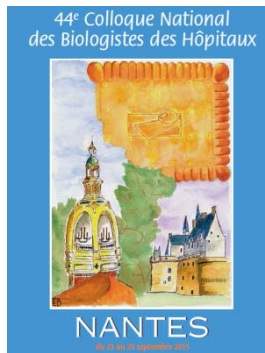
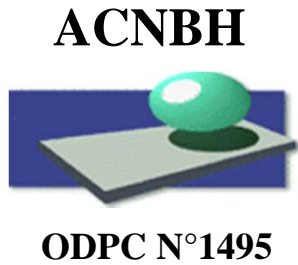


Nouveaux critères de diagnostic du Myélome

Dr Nathalie SCHNEIDER
CHU de Reims
Pôle de Biologie Médicale
Laboratoire Central de Biochimie



44^{eme} Colloque National des Biologistes des Hôpitaux
23-25 septembre 2015 - NANTES



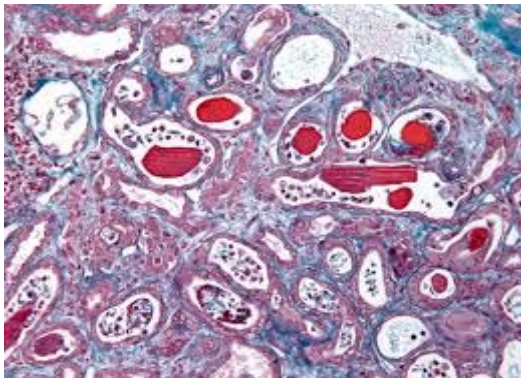
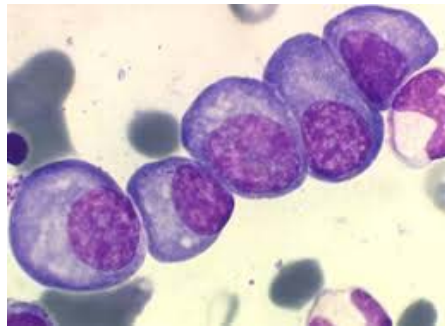
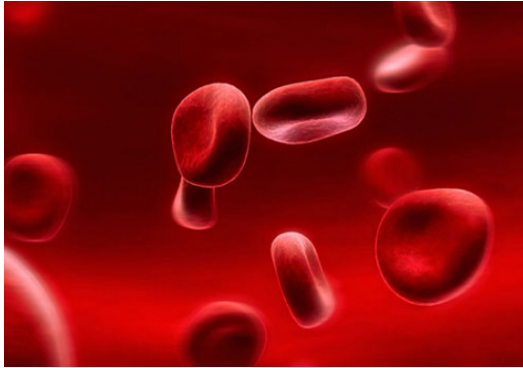
44^e Colloque National
des Biologistes des Hôpitaux
Nantes, 23-25 septembre 2015



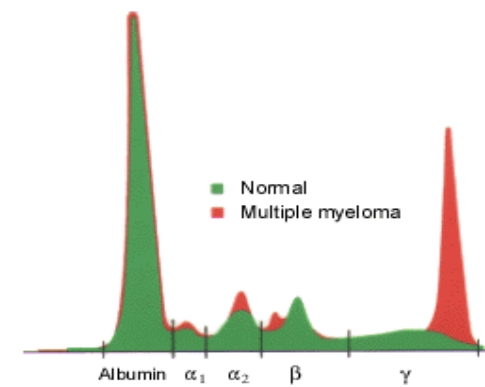
DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION REALISEES POUR L'ACNBH

Dr Nathalie Schneider, exerçant au **CHU de Reims**, déclare sur l'honneur **ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le DMDIV et/ou le sujet présenté.**

Myélome



Serum Protein Electrophoresis



Diagnostic de myélome

Critères CRAB : oui mais....

Il existe des nouveaux marqueurs associés à une haute probabilité de progression vers le myélome

Reconnaissance de ces **nouveaux marqueurs**

=

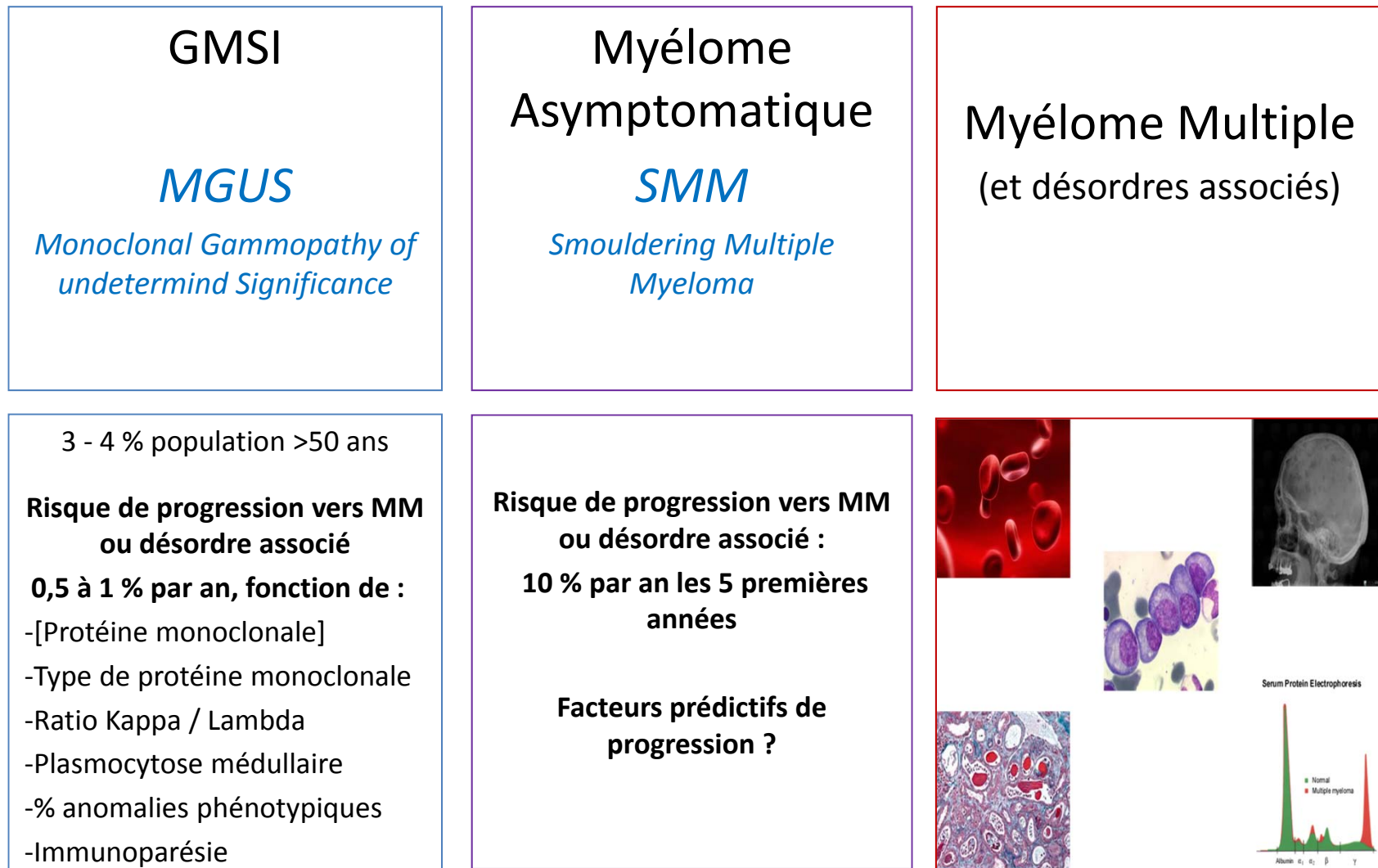
Bénéfice dans le diagnostic et la prise en charge

Points abordés

- Histoire naturelle du myélome
- Re-définition des critères CRAB
- **Nouveaux marqueurs** validés
 - lésion focale IRM > 1
 - plasmocytose médullaire $\geq 60\%$
 - ratio iFLC/uFLC ≥ 100

progression vers MM
> 80 % dans les 2 ans

Histoire naturelle du myélome



MGUS - SMM- MM

Pourquoi une mise à jour ?

SMM : groupe hétérogène

→ Patients proches MGUS

→ Patients proches MM

Conséquences pour :

→ Risque de progression

→ Recommandations de suivi

- **IMWG 2003 / 2009**

- CRAB : Calcémie, insuffisance Rénale, Anémie, lésions osseuses «Bone»
- Particularité diagnostique du MM : basé sur des critères **cliniques** et **biologiques**

- **La situation en 2014**

- Progrès techniques : Imagerie, Biologie
- Progrès en thérapeutique : bénéfice prouvé d'un traitement précoce

Introduction de critères additionnels aux critères CRAB

2014 - IMWG

International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma

SVincent Rajkumar, Meletios A Dimopoulos, Antonio Palumbo, Joan Blade, Giampaolo Merlini, María-Victoria Mateos, Shaji Kumar, Jens Hillengass, Efsthios Kastiris, Paul Richardson, Ola Landgren, Bruno Paiva, Angela Dispenzieri, Brendan Weiss, Xavier LeLeu, Sonja Zweegman, Sagar Lonial, Laura Rosinol, Elena Zamagni, Sundar Jagannath, Orhan Sezer, Sigurdur Y Kristinsson, Jo Caers, Saad Z Usmani, Juan José Lahuerta, Hans Erik Johnsen, Meral Beksac, Michele Cavo, Hartmut Goldschmidt, Evangelos Terpos, Robert A Kyle, Kenneth C Anderson, Brian G M Durie, Jesus F San Miguel

Lancet Oncol 2014; 15: e538-48

IMWG 2014

Critères et classification des MGUS (1/3)

MGUS non-IgM:

- Protéine monoclonale < **30 g/L**
- Plasmocytose médullaire < **10% ***
- **Pas** de dommage d'organes en lien avec la dyscrasie plasmocytaire (CRAB ou amylose)

* Moelle osseuse: son analyse peut être reportée chez les patients de faible risque :
Ig de type IgG
protéine monoclonale < 15 g/L
ratio CLL Freelite normal

Risque de progression 1% par an

IMWG 2014

Critères et classification des MGUS (2/3)

MGUS -IgM :

- Protéine monoclonale < **30 g/L**
- Lymphoplasmocytose médullaire < **10%**
- **Pas** de dommage d'organes en lien avec la dyscrasie lymphoplasmocytaire (anémie, hyperviscosité, lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, ...)

Risque de progression 1 à 5% par an

IMWG 2014

Critères et classification des MGUS (3/3)

LC-MGUS :

- Ratio CLL anormal < 0.26 ou > 1.65
- CLL impliquée élevée (κ élevées avec ratio > 1.65 ou λ élevées avec ratio < 0.26)
- Pas d'Ig monoclonale entière en IFE
- **Pas** de dommage d'organes en lien avec le désordre plasmocytaire (CRAB ou amylose)
- Plasmocytose médullaire $< 10\%$
- Protéine monoclonale urinaire < 500 mg/24h

Risque de progression 0 à 3% par an

IMWG 2014

Myélome asymptomatique
(*Smoldering Multiple Myeloma*)

Protéine monoclonale ≥ 30 g/L (Ig G ou Ig A)
ou Protéine monoclonale urinaire ≥ 500 mg/24h

Et/Ou

$10\% \leq$ plasmocytes médullaires $< 60\%$

Et

Absence d'évènement définissant le myélome
= **pas de CRAB**, pas de nouveaux marqueurs

Un rapport des Chaînes légères Libres *Freelite*[®]
Kappa / Lambda $< 0,125$ ou > 8 :
facteur de progression vers le MM ou vers l'amylose

Myélome multiple

Avant
Nov. 2014...
Kyle et al,
Leukemia
2009

- Protéine monoclonale sanguine et/ou urinaire 

Et/ou

- Plasmocytose médullaire > 10%

- Au moins un signe **CRAB**
HyperCalcémie
Insuffisance Rénale
Anémie
Lésions osseuses (**B**one)

2014 - IMWG
Rajkumar et al
Lancet Oncol

- Critère non obligatoire dans la définition du myélome
- Permet de distinguer Myélome Secrétant / Non Secrétant

→ Plasmocytose médullaire > 10%
ou plasmocytome médullaire ou extra médullaire



Au moins un évènement définissant le Myélome (*Myeloma defining event*)

- Au moins un signe **CRAB**
et / ou
- Au moins un **marqueur de malignité**
 - lésions focales IRM > 1
 - plasmocytose médullaire ≥ 60%
 - ratio CLLi/CLLni ≥ 100

Re-définition des critères CRAB

CRAB et Hypercalcémie

- Calcémie $> 2,75$ mmol/L ou à plus de $0,25$ mmol/L supérieure à la limite haute des valeurs de référence

CRAB et Anémie

- Hémoglobine < 100 g/L ou à plus de 20 g/L inférieure à la limite basse des valeurs de référence

Attribuables au myélome

CRAB et Fonction rénale

- *IMWG 2003* : Créatinine > 173 $\mu\text{mol/L}$
Augmentation de plus de 40 % de la limite supérieure
- Sujet de 70 kg, créatinine : 173 $\mu\text{mol/L}$
 - DFG : 38 mL/min Homme de 40 ans
 - DFG : 26 mL/min Femme de 65 ans
- *IMWG 2014* : DFG < 40 mL/min
Diminution de plus de 40 % de la limite inférieure
- DFG mesuré ou estimé (MDRD, CKD-EPI)

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Attribuable au myélome

Hors néphropathie diabétique, toxique

Hors atteinte rénale pouvant être associée au myélome mais non due au myélome

Recours à la biopsie rénale, surtout si CLL < 500 mg/L

CRA**B** et lésion osseuse (**B**one)

Lésion ostéolytique ou tassement vertébral ostéoporotique attribuable à la pathologie plasmocytaire.

- **Classiquement** : Radiographie du squelette
- **IMWG 2003** : IRM ou scanner peuvent être utilisés en complément de la radiographie
- **IMWG 2014** : valide et recommande les techniques d'imagerie modernes pour critères CRA**B**
 - scanner, IRM, PET-Scan, scanner corps entier basse dose
 - lésions ostéolytiques ≥ 5 mm
 - indépendamment des résultats de la radiologie conventionnelle
 - densitométrie ~~osseuse~~

Myélome multiple

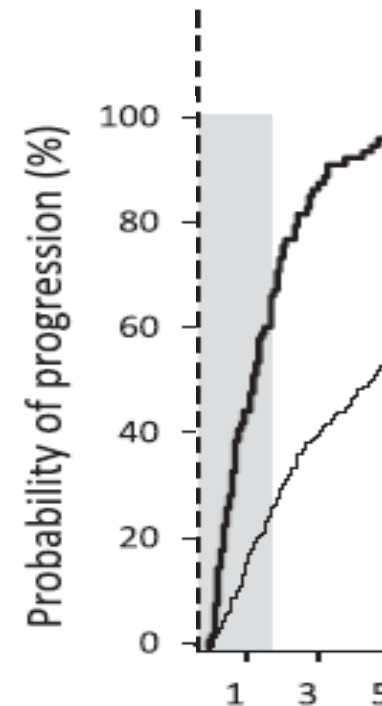
Les nouveaux marqueurs validés

Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition?

Angela Dispenzieri,¹ A. Keith Stewart,² Asher Chanan-Khan,³ S. Vincent Rajkumar,¹ Robert A. Kyle,¹ Rafael Fonseca,² Prashant Kapoor,¹ P. Leif Bergsagel,² Arleigh McCurdy,¹ Morie A. Gertz,¹ Martha Q. Lacy,¹ John A. Lust,¹ Stephen J. Russell,¹ Steven R. Zeldenrust,¹ Craig Reeder,² Vivek Roy,³ Francis Buadi,¹ David Dingli,¹ Suzanne R. Hayman,¹ Nelson Leung,¹ Yi Lin,¹ Joseph Mikhael,² and Shaji K. Kumar¹

Blood 2013

- Etude sur 586 patients
- SMM de haut risque : 15% des SMM
 - ratio iFLC/uFLC ≥ 100
 - >1 lésion IRM
 - plasmocytes médullaires $\geq 60\%$
- Risque de progression à 2 ans d'au moins 80%
- il faudrait traiter ces 15% de SMM de haut risque et continuer à surveiller de près les autres.



Nouveaux marqueurs de malignité

« éléments définissant le myélome »

- Image nodulaire focale IRM > 1
- Plasmocytose médullaire monoclonale ≥ 60 %
- Chaîne légère libre impliquée / chaîne légère libre non impliquée ≥ 100

Image nodulaire focale IRM > 1

- SMM : anomalies à l'IRM visibles (lésions focales ou anomalies médullaires diffuses)
- Définir les anomalies associées à un risque élevé de progression à 2 ans
- Greek Myeloma Group cohorte de 65 patients SMM :
 - **0 ou 1 lésion focale IRM : médiane de progression vers MM de 5 ans**
 - **haut risque de progression vers MM à 2 ans si > 1 lésion focale IRM.**

Kastritis E, et al. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. Leukemia 2014.
- Infiltration médullaire diffuse à l'IRM : non retenu comme critère de MM

Nouveaux marqueurs de malignité

« éléments définissant le myélome »

- Image nodulaire focale IRM > 1
- **Plasmocytose médullaire monoclonale $\geq 60\%$**
- Chaîne légère libre impliquée / chaîne légère libre non impliquée ≥ 100

Plasmocytose médullaire $\geq 60\%$

- SMM
 - Etude Mayo Clinic cohorte de 276 patients *Rajkumar SV, et al. N Engl J Med 2011*
 - plasmocytose médullaire $\geq 60\%$ chez 6 patients (2%)
 - 5 en progression ou décédés à 14 mois
 - Etude Mayo Clinic cohorte de 651 patients *Rajkumar SV, et al. N Engl J Med 2011*
 - plasmocytose médullaire $\geq 60\%$ chez 21 patients (3%)
 - 95 % en progression vers MM en 24 mois
 - Greek Myeloma Group cohorte de 96 patients *Kastritis E, et al. Leukemia 2013*
 - haut risque de progression vers MM si plasmocytose médullaire $\geq 60\%$

Plasmocytose médullaire majeure = critère de MM que les signes CRAB soient ou non présents

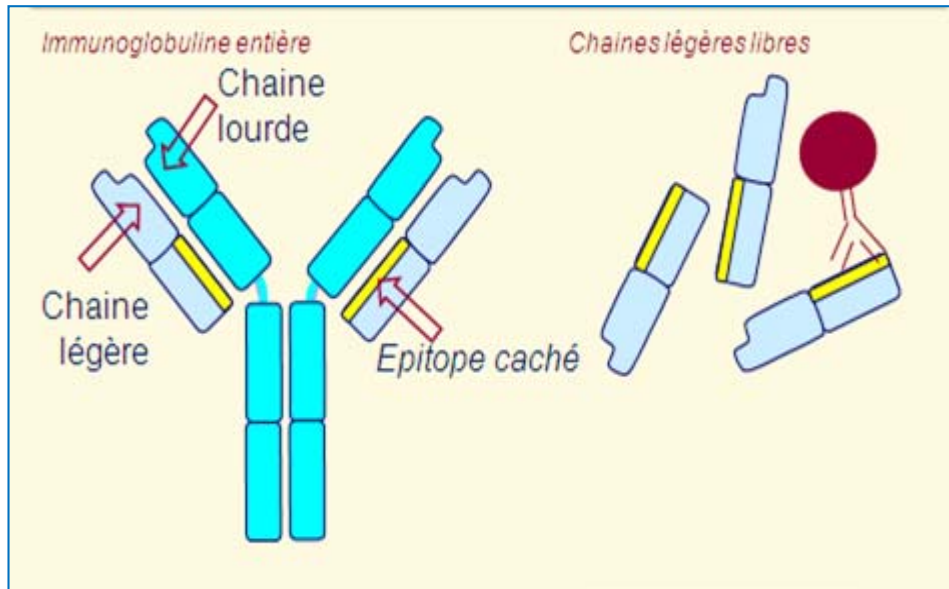
- *Plasmocytose médullaire :*
 - *ponction sternale ou sur biopsie osseuse*
 - *si discordance : le % le plus élevé sera retenu*
 - *estimation par cytométrie de flux : évaluation en cours*

Nouveaux marqueurs de malignité

« éléments définissant le myélome »

- Image nodulaire focale IRM > 1
- Plasmocytose médullaire monoclonale ≥ 60 %
- Chaîne légère libre impliquée / chaîne légère libre non impliquée ≥ 100

Dosage Chaines légères libres d'Ig



Dosage : sérique

Technique : néphélométrique ou turbidimétrique

Sensibilité : quelques mg/L

Ratio κ/λ : témoin de monoclonalité

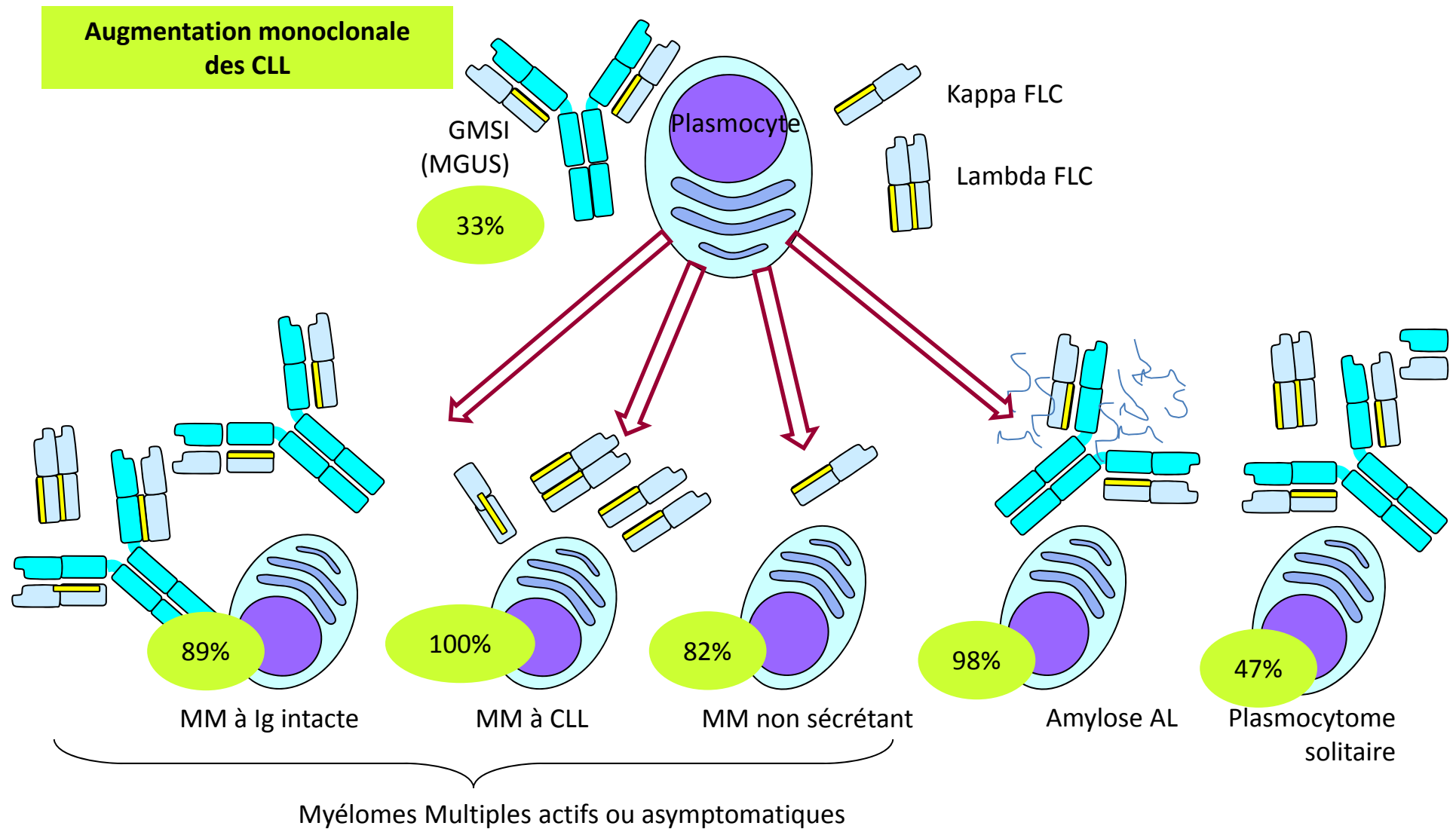
	Intervalle de référence
Kappa libre	3.3-19.4 mg/L
Lambda libre	5.7-26.3 mg/L
Ratio κ/λ	$0.26 < \kappa/\lambda < 1.65$
Insuffisant rénal	$0.37 < \kappa/\lambda < 3,1$

CLLi : chaîne légère libre impliquée
= chaîne légère libre monoclonale

CLLni : chaîne légère libre non impliquée

ratio CLLi/CLLni (iFLC/uFLC)

Chaînes légères libres d'Ig et gammopathies monoclonales



Quel seuil pour le ratio CLLi/CLLni ?

- **Ratio > 8**

40 % de risque de progression SMM vers MM dans les 2 ans

Dispenzieri A, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood 2008.

- **Quel ratio est associé à un risque de progression de 80 % ?**

étude sur 586 patients SMM

Larsen JT, et al. Serum free light chain ratio as a biomarker for highrisk smoldering multiple myeloma. Leukemia 2013.

ratio \geq 100


Risque imminent de progression de SMM vers MM

Considérer ces patients comme MM

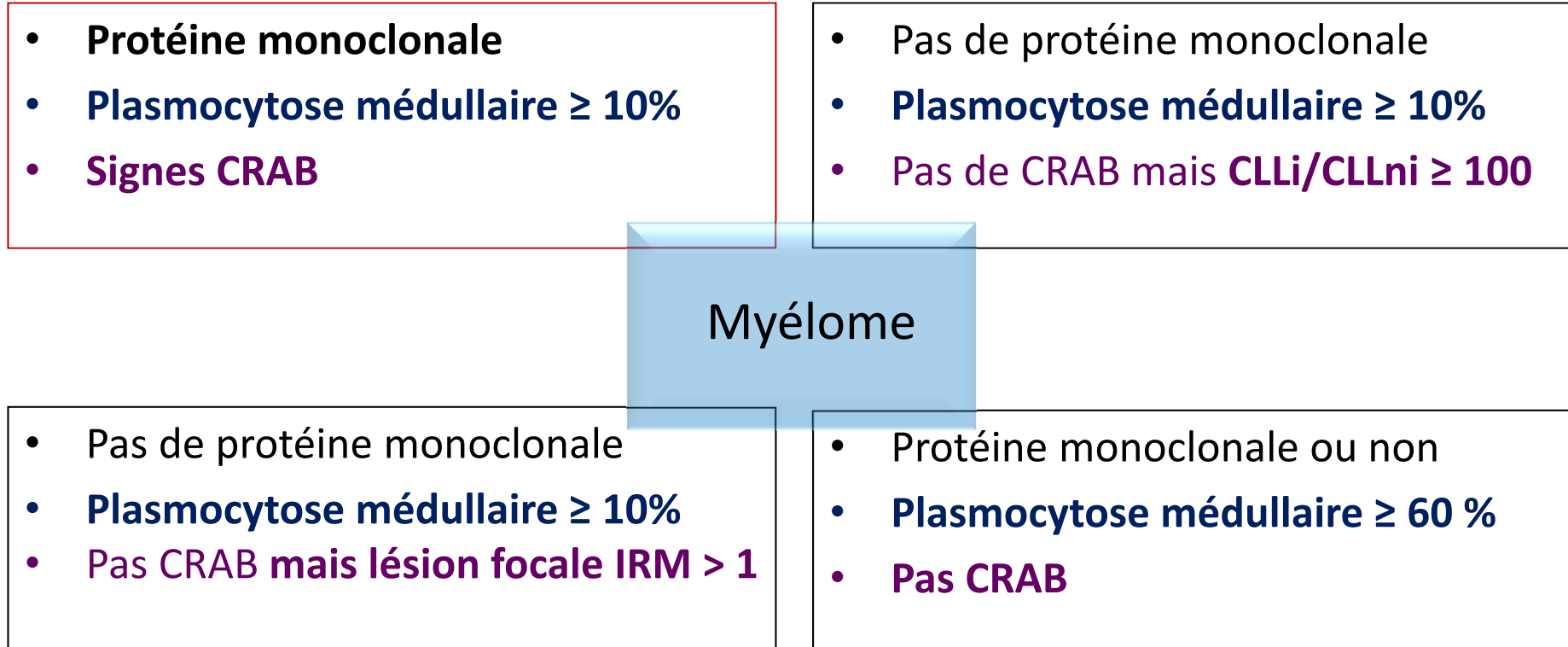
Pour réduire le risque d'erreur d'interprétation de ce nouveau critère : CLLi >100 mg/L

CLLi/CLLni \geq 100

Le seuil de 100 a été retenu :

- prédictif d'une progression hautement probable de SMM en MM
- ces patients doivent être considérées comme MM et bénéficier d'une thérapie adaptée
- ce seuil a été validé en utilisant le réactif **Freelite™** (The Binding Site) 

Diagnostic de Myélome : ce qui change



Nouveaux Marqueurs :
Ne pas attendre les lésions organiques majeures pour poser le diagnostic de myélome

Perspectives

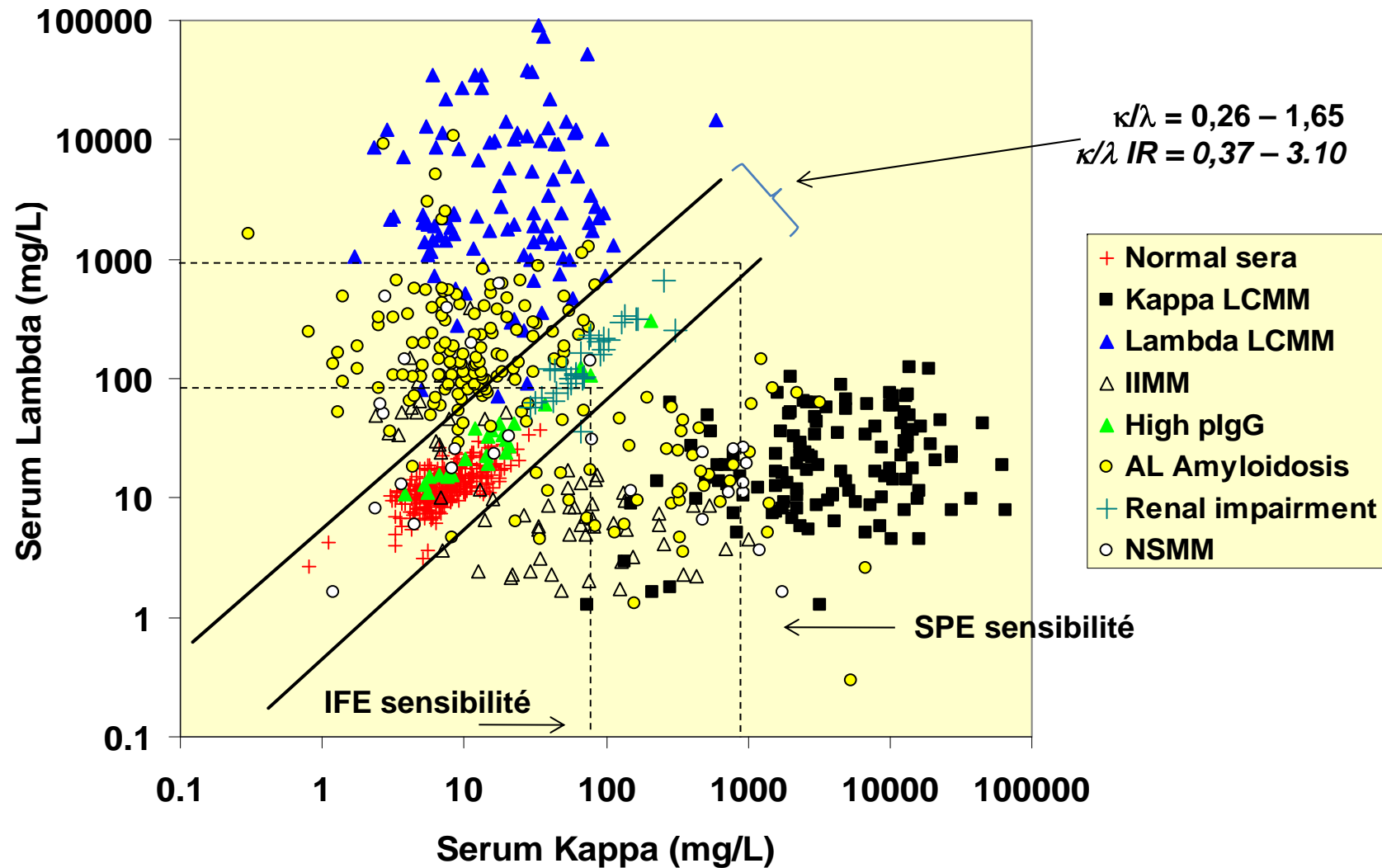
Futurs marqueurs potentiels de Myélome

	2-year probability of progression
High levels of circulating plasma cells	80% ⁹³
Abnormal plasma cell immunophenotype $\geq 95\%$ plus immunoparesis	50% ^{28,38,94,95}
Evolution of smouldering multiple myeloma*	65% ⁹⁶
Cytogenetic subtypes: t (4;14), 1q amp, or del 17p	50% ^{97,98}
High bone marrow plasma cell proliferative rate	80% ⁹⁹
Unexplained decrease in creatinine clearance by $\geq 25\%$ accompanied by a rise in urinary monoclonal protein or serum free light-chain concentrations	Not known

* Increase in serum monoclonal protein by $\geq 10\%$ on each of two successive evaluations within a 6-month period.

Table 2: Potential future biomarkers for diagnosis of multiple myeloma

Répartition des dosages de chaînes légères libres d'Ig Kappa et Lambda



D'après A.R. Bradwell