

MGUS - SMM



Xavier Leleu, *Lille*

MGUS

Une femme de 73 ans est hospitalisée en Endocrinologie pour le bilan de son diabète.

- **Protidémie à 60 g/l**
- **IgG kappa**
- **Dosage pondéral 7g/L**
- **pas d'hypogammaglobulinémie**
- **Protéinurie de Bence Jones négative**
- **Bilan**

**hémogramme
ionique
rénale
phosphocalcique**

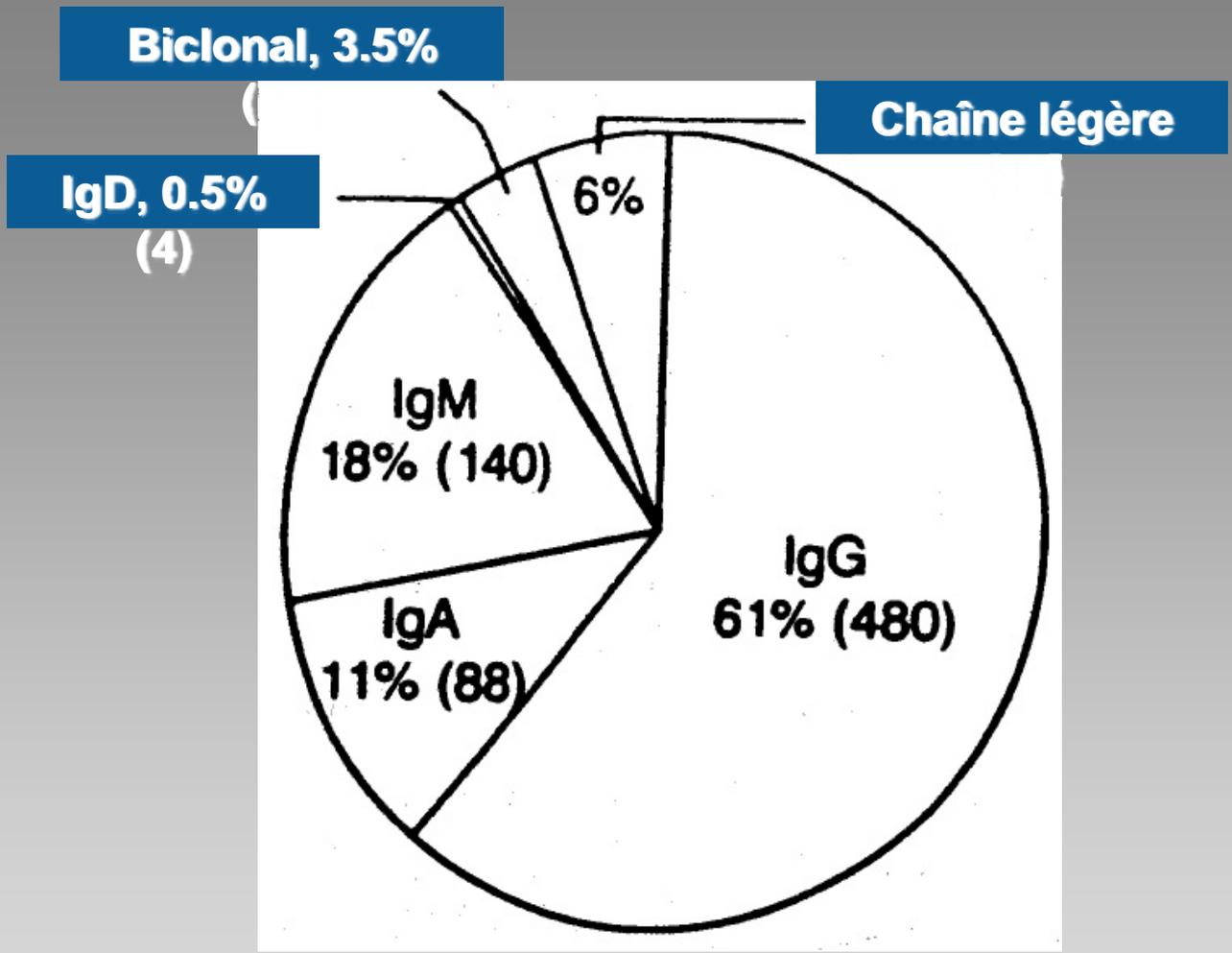
normal

Une femme de 65 ans est hospitalisée en cardiologie pour HTA

- **Protidémie à 80 g/l**
- **IgA lambda**
- **Dosage pondéral 20g/L**
- **Hypogammaglobulinémie modérée**
- **Protéinurie de Bence Jones à l'état de traces**
- **Bilan**

**hémogramme
ionique
rénale
phosphocalcique**

normal



Répartition des isotypes de composants monoclonaux chez 787 patients suivis à la Mayo Clinique depuis 1990

Ig monoclonale: démarche diagnostique

Existe-t-il une prolifération lymphocytaire et/ou plasmocytaire avérée?



Caractérisation de l'Ig monoclonale
(étape immunochimique)



L'Ig monoclonale est-elle la cause
de complications?

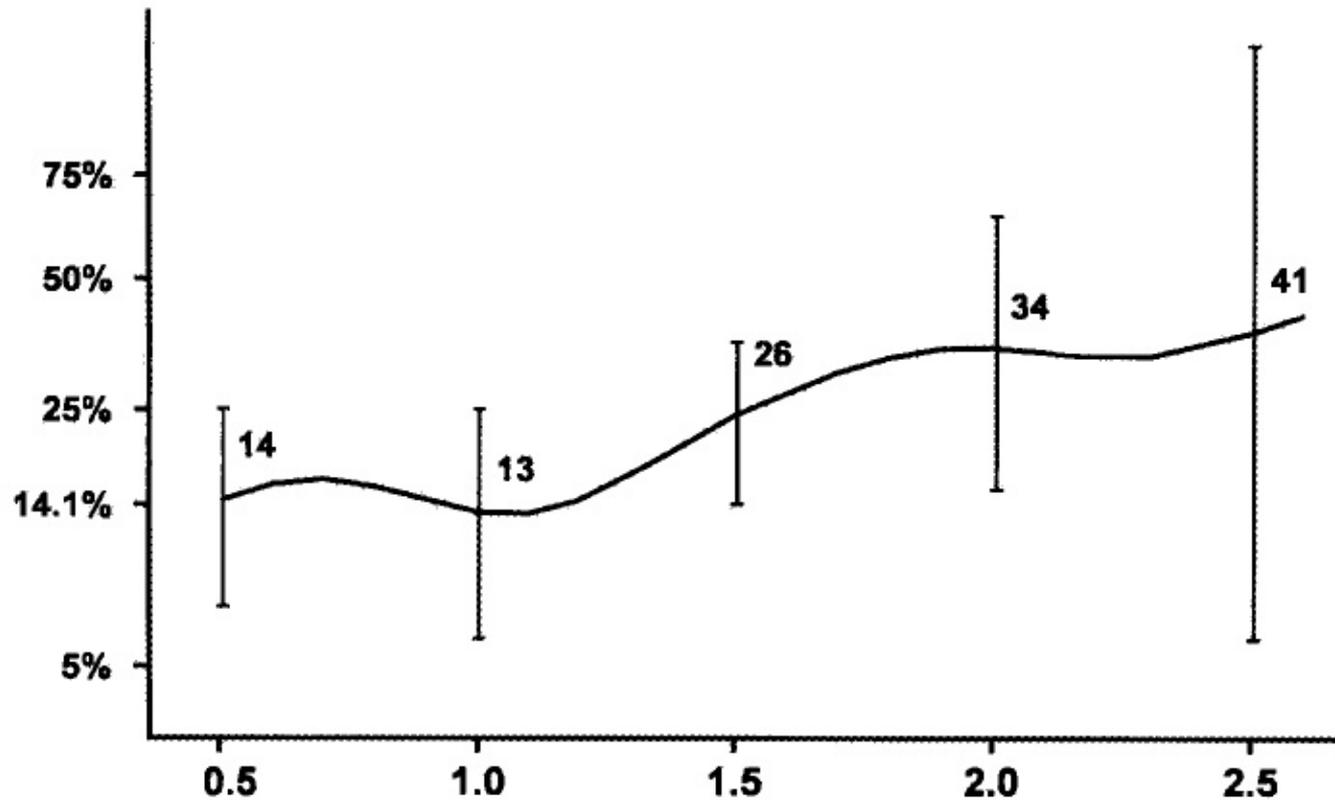
Diagnostic d'une Ig monoclonale

IgG, IgA, chaîne légère isolée: myélome
ou gammopathie monoclonale « bénigne » ?

IgM: macroglobulinémie de Waldenström,
leucémie lymphoïde chronique, lymphomes
ou IgM monoclonale « bénigne »?

Incidence de transformation à 10 ans des MGUS en fonction du taux du composant monoclonal

Risque de progression à 10 ans



Composant monoclonal sérique
en g/dL

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée : Quel suivi ?

Si composant monoclonal < 20 g/L

- Bilan médullaire et osseux rarement nécessaires
- Surveillance à 6 mois, puis annuelle

Si composant monoclonal > 20 g/L

- Surveillance à 3 mois, puis à 6-12 mois si maladie stable

Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance

S. Vincent Rajkumar, Robert A. Kyle, Terry M. Therneau, L. Joseph Melton III, Arthur R. Bradwell, Raynell J. Clark, Dirk R. Larson, Matthew F. Plevak, Angela Dispenzieri and Jerry A. Katzmann

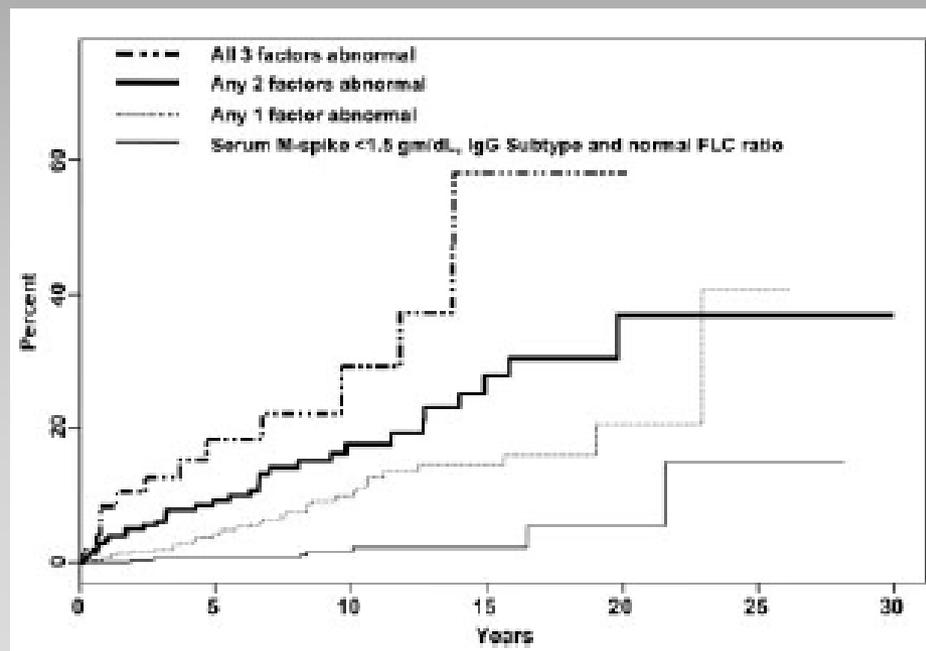
Risk stratification model incorporating all 3 predictive factors

Low risk (serum M protein < 15 g/dL, IgG subtype, normal FLC ratio [0.26-1.65])

Low-intermediate risk (any 1 factor abnormal)

High-intermediate risk (any 2 factors abnormal)

High risk (all 3 factors abnormal)



MGUS a Haut Risque

	MGUS*		SMM*
	Faible-risque	Haut-risque	
M-comp g/L	<15	≥15 - 29	≥30
Isotype	IgG	IgA, IgM	
FLC ratio	normal	abnormal	
Bone marrow aspirate/Biopsy	No	Yes	Yes
Bilan osseux	No	Yes	Yes
IRM	No	No	?
Suivi			
Serum protein Electrophoresis etc.	Tous les 2-3 ans	Tous les ans	Tous les 6-12 mois
*EPS, NFS, Calcémie, Créatinine sérique			

SMM

Qu'est qu'un SMM ?

Homme 60 ans

- Au cours d'un épisode de rhinopharyngite l'hiver dernier, découverte d'une VS élevée. Surveillance à distance, persistance de la VS élevée
- Antécédents : DID II traité équilibré. Dyslipidémie traitée équilibrée. Pds. 80 Kg, T. 178 cm
- Dans le bilan de VS élevée :
 - NFS : Hb 13.1g/L, Plq 175 x10⁹/L, PNn 2,1 x10⁹/L
 - Ionogramme : Créatinine 13g/L (normale 5-12), calcémie 95mg/L
Clairance créatinine inf. 60ml/min
 - EPS/IFS : Pic monoclonal IgG Kappa, 32g/L
Pas d'hypogammaglobulinémie
 - Proteinurie : 500mg/24h
BJ négative

Ce patient a un Myélome ?

1. Oui, car il a des critères CRAB
2. Non, il n'y a pas les critères CRAB
3. Ne sait pas, il faut un myélogramme
4. Ne sait pas, le bilan est incomplet, il manque les radiographies osseuses et l'IRM rachis et bassin
5. Aucun bilan complémentaire est nécessaire, critères de MGUS

Entendons nous...

- **MGUS**. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Ne plus dire bénigne
- **SMM**. MM à faible masse tumorale. Ne plus dire MM asymptomatique = un MM qui n'a pas de symptôme...
- **SMM** à faible masse tumorale mais à haut potentiel évolutif ou à haut risque d'évoluer vers un MM actif – nécessitant une thérapeutique spécifique
- **MM actif**. MM symptomatique ou Asymptomatique nécessitant une prise en charge thérapeutique spécifique du MM

Critère Diagnostique du Myelome

MGUS

- < 30g/L g M comp
- < 10% plasmocytes

SMM

- ≥ 30 g/L M comp
- $\geq 10\%$ plasma cells

MM actif

- $\geq 10\%$ plasmocytes
- M comp +

AND



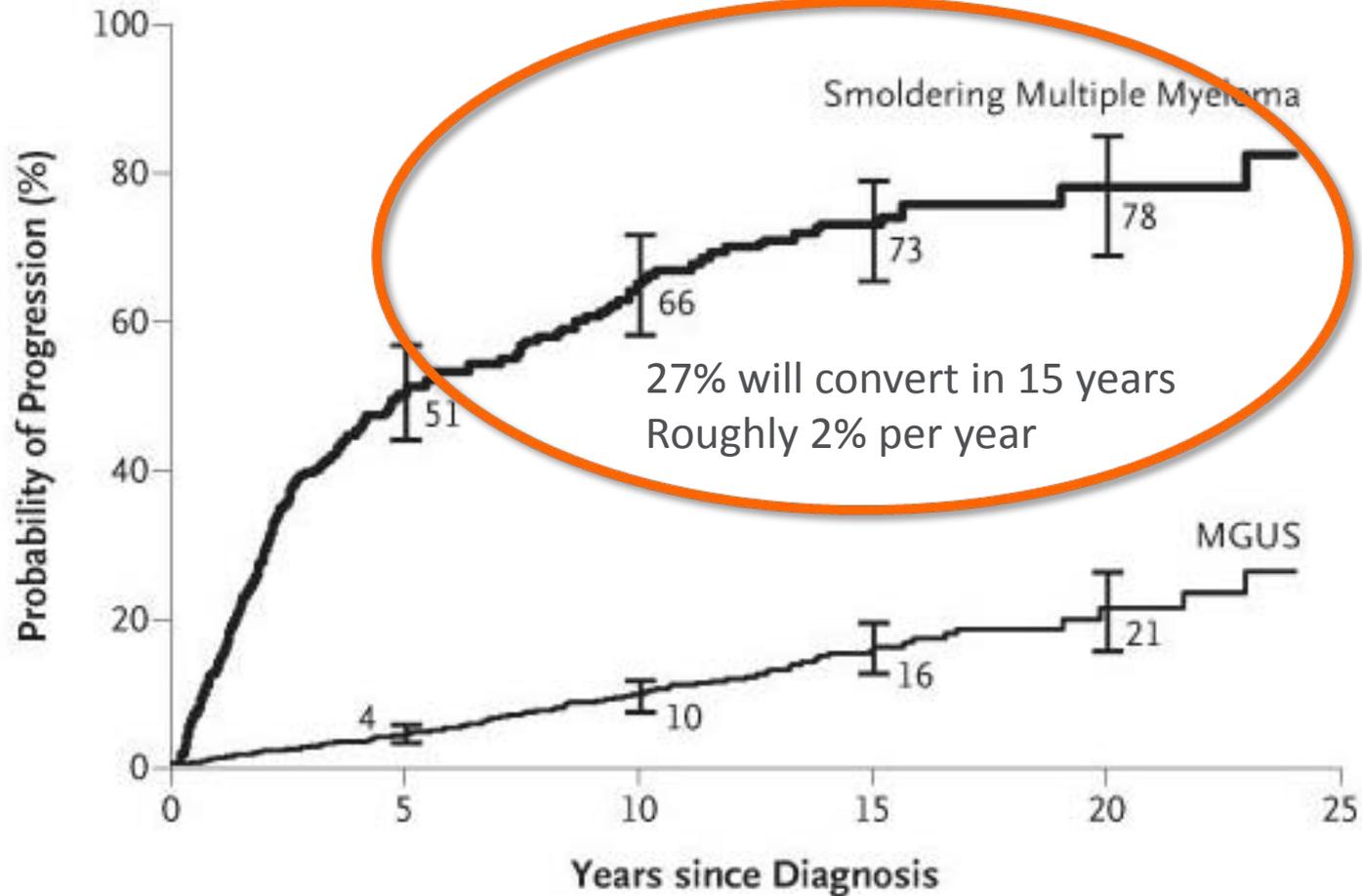
PAS DE
anémie, lésions osseuses,
hypercalcémie, et
Insuffisance rénale

AND



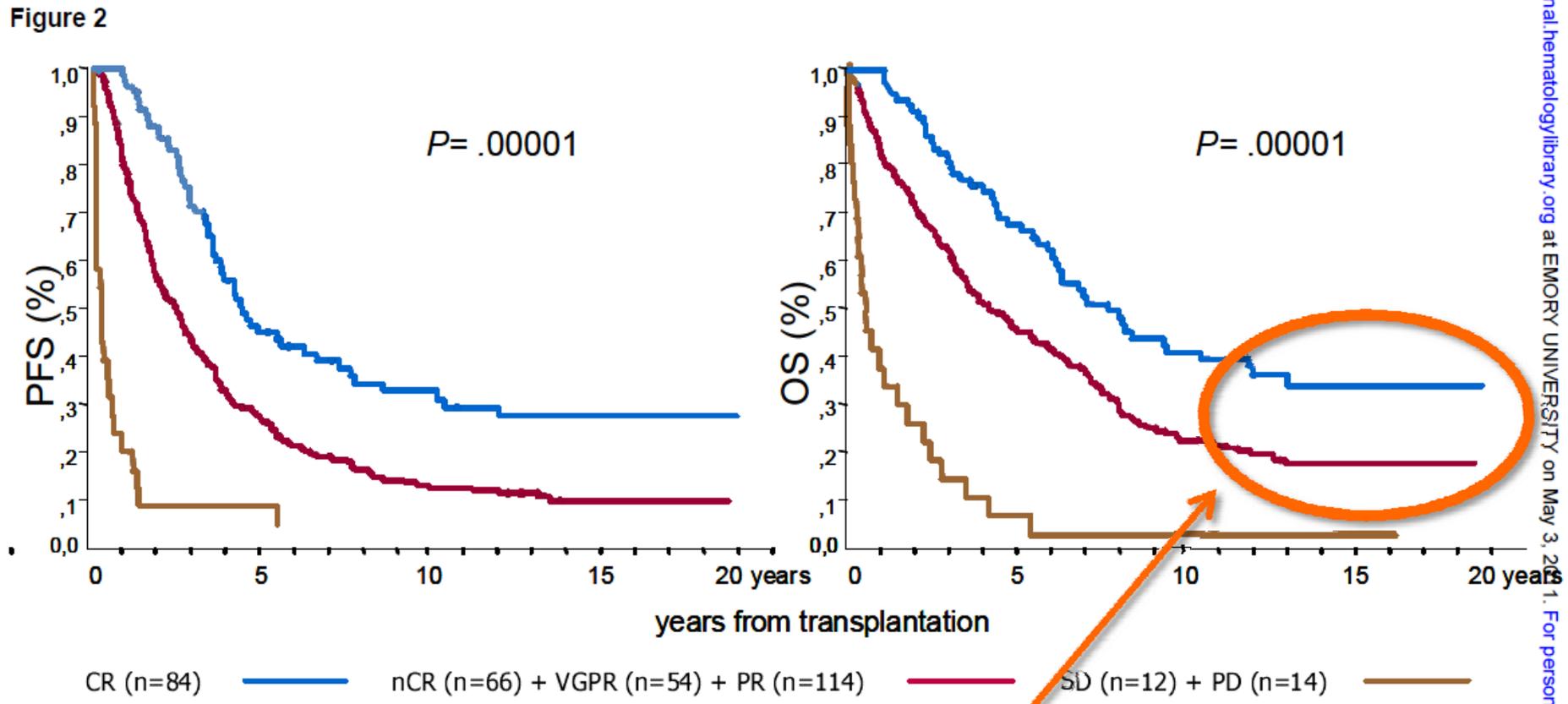
Anémie, lésions osseuses,
hypercalcémie, ou
Insuffisance rénale

SMM, une entité réelle distincte des MGUS



Pourquoi s'intéresser aux SMM ?

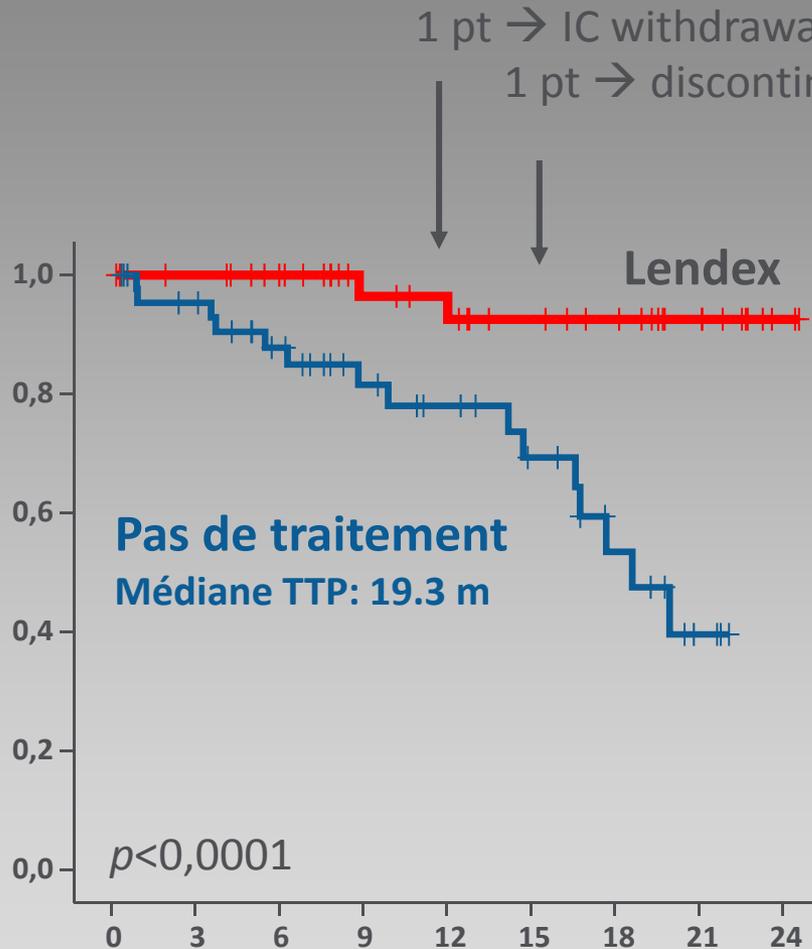
Pourquoi s'intéresser aux SMM ?



Interferon?????

QuiRedex : Survie sans Progression (n:94)

Médiane de suivi: 14 m (1-24)



Progressions dans le bras Abstention (n=16)

- 6 pts : lésions lytiques
- 3 pts : lésions lytiques plus anémie
- 1 pt : lésions lytiques, insuffisance rénale & hypercalcémie
- 5 pts : anémie





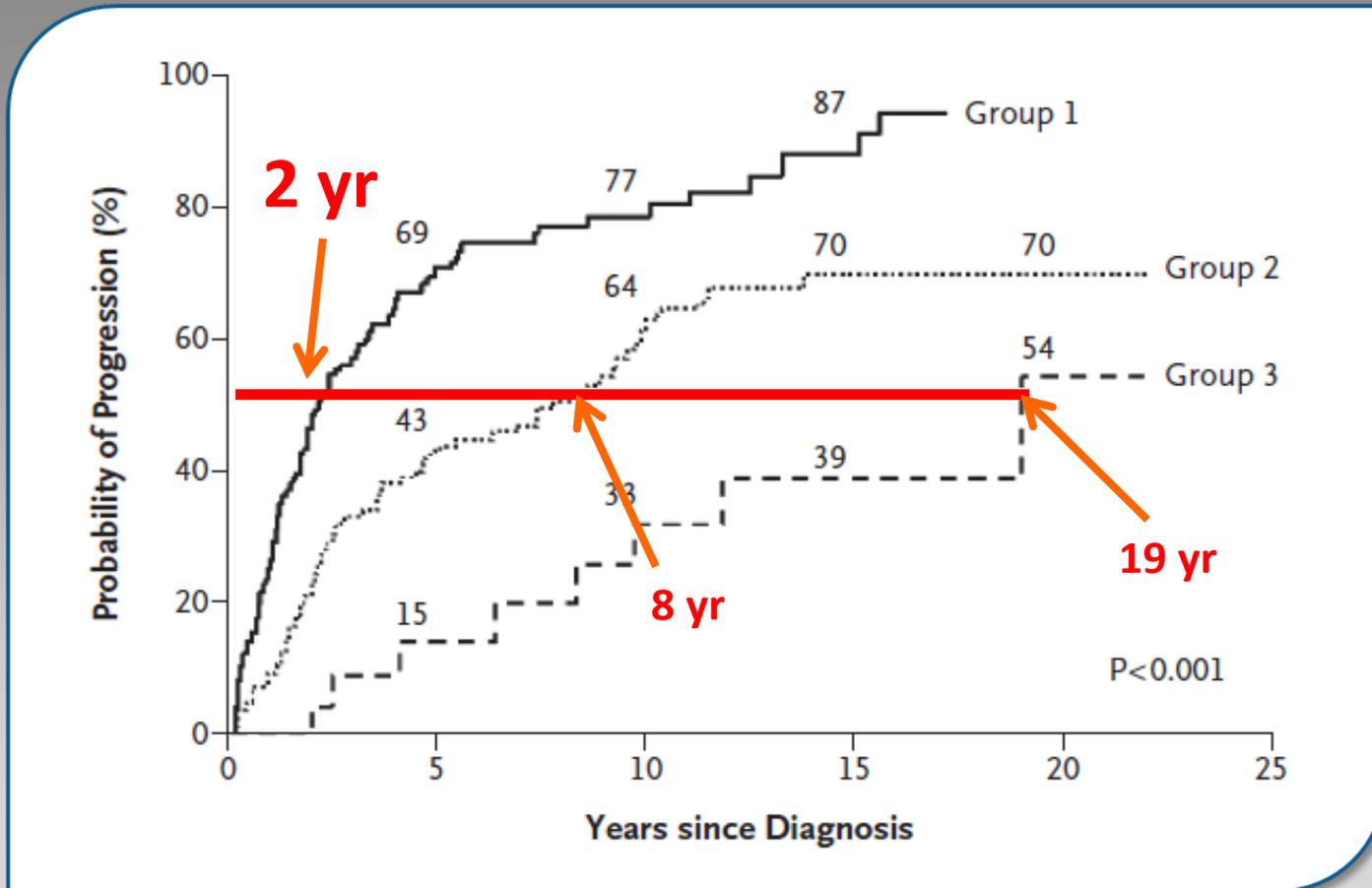
Comment identifier les SMM à haut risque évolutif ?



Faut-il compléter ce bilan ?

1. Oui, radiographies osseuses et myélogramme
2. Oui, radiographies osseuses, IRM rachis et bassin et myélogramme
3. Non, car il n'y aura pas de décision thérapeutique
4. Oui, myélogramme et si MM alors radiographies osseuses
5. Oui, IRM rachis et bassin et myélogramme
6. Oui, IRM rachis et bassin et TEP scanner

A l'origine, différents groupes de SMM



- Patients avec plasmocytose médullaire $>10\%$ ET M comp $>30\text{g/L}$ sont à haut risque

Comment identifier les SMM à haut risque évolutif

- Doivent être identifier grace à des test de routine
- Correspond à un sous groupe de patients dont la grande majorité (plus de 80%) vont évoluer dans les deux ans vers un MM actif
- Deux problématiques
 - Eviter une complication grave lors de l'évolution vers le MM actif
 - Peut on changer l'évolution naturelle du myelome dans ce sous groupe

Lequel choisir ?

- Sérum composant monoclonal (> 30 g/L)
- Plasmocytose médullaire (PCs $> 10\%$)
- sFLC ratio anormal ($< 1/8$ or > 8)
- Plasmocytose médullaire par immunophénotype ($\geq 95\%$)
- Immunoparésie - Hypogammaglobulinémie
- IRM anormale

OU

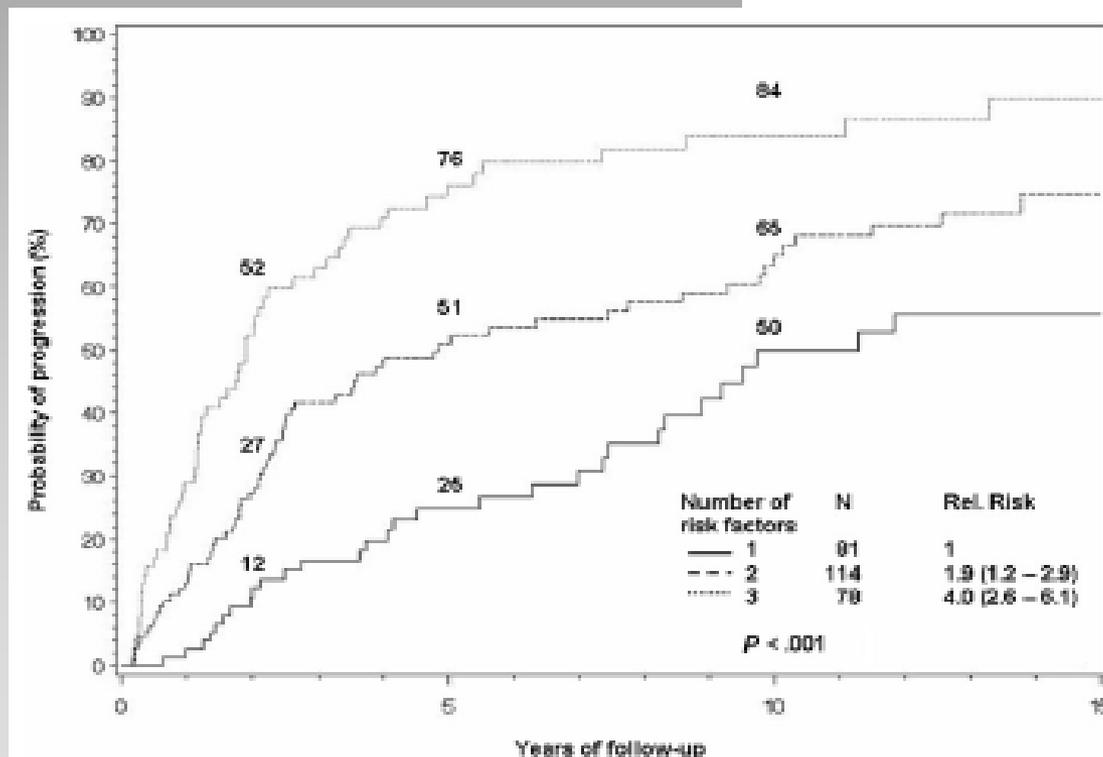
- Evolution des marqueurs dans le temps vers MM actif

Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma

Angela Dispenzieri, Robert A. Kyle, Jerry A. Katzmann, Terry M. Therneau, Dirk Larson, Joanne Benson, Raynell J. Clark, L. Joseph Melton III, Morie A. Gertz, Shaji K. Kumar, Rafael Fonseca, Diane F. Jelinek and S. Vincent Rajkumar

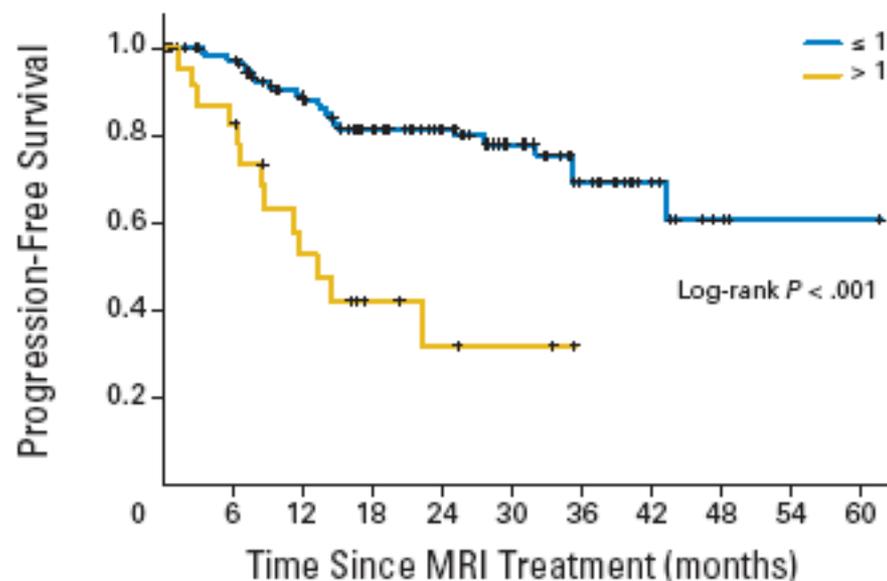
Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors for progression of SMM to myeloma and related disorders

Prognostic factor	Hazard ratio (95% CI)	P
Bone marrow plasma cells more than 10%	3.1 (1.6-6.3)	< .01
Abnormal FLC ratio less than 0.125 or more than 8	1.9 (1.3-2.7)	< .01
Serum M protein size, more than 30 g/L	1.9 (1.4-2.6)	< .01



Prognostic Significance of Focal Lesions in Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Patients With Asymptomatic Multiple Myeloma

Jens Hillengass, Kerstin Fechtner, Marc-André Weber, Tobias Bäuerle, Sofia Ayyaz, Christiane Heiss, Thomas Hielscher, Thomas M. Moehler, Gerlinde Egerer, Kai Neben, Anthony D. Ho, Hans-Ulrich Kauczor, Stefan Delorme, and Hartmut Goldschmidt



0 or 1 FL	126	106	81	64	49	36	20	11	3	1	1
More than 1 FL	23	19	10	5	3	2					

Faut-il traiter les SMM ?

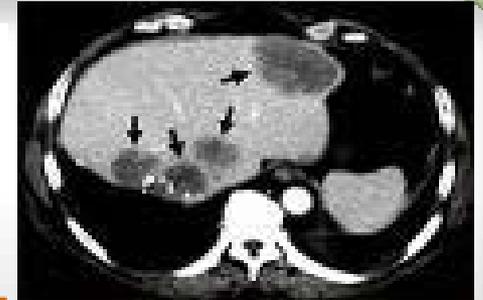
Le patient a un SMM a haut risque évolutif. Myelogramme. 21% plasmocytes dystrophiques, IRM rachis et bassin. Aspect poivre et sel

1. Il faut traiter le patient comme un MM actif pour anticiper l'évolution vers un MM actif
2. Le SMM ne se traite pas, même à haut risque évolutif
3. Il s'agit d'un SMM, mais pas à haut risque évolutif
4. L'aspect de l'IRM est en faveur MM actif et justifie un traitement du MM actif
5. Le SMM a haut risque évolutif ne se traite que dans le cadre d'un essai thérapeutique, y a-t-il des essais en cours ?

Perspective et concept

- En cancérologie en générale, Intervention précoce = possible guérison
- Par ailleurs, un plasmocytome solitaire peut guérir...

Du Polype du colon au Cancer



Faut-il traiter tous les patients qui ont un SMM ?

NON

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management

RA Kyle¹, BGM Durie², SV Rajkumar¹, O Landgren³, J Blade⁴, G Merlini⁵, N Kröger⁶, H Einsele⁷, DH Vesole⁸, M Dimopoulos⁹, J San Miguel¹⁰, H Avet-Loiseau¹¹, R Hajek¹², WM Chen¹³, KC Anderson¹⁴, H Ludwig¹⁵, P Sonneveld¹⁶, S Pavlovsky¹⁷, A Palumbo¹⁸, PG Richardson¹⁴, B Barlogie¹⁹, P Greipp¹, R Vescio², I Turesson²⁰, J Westin²¹ and M Boccadoro¹⁸ on behalf of the International Myeloma Working Group²²

Patients with smoldering myeloma with FLC ratio ≤ 0.125 or ≥ 8 plus $\geq 10\%$ plasma cells in the marrow are at high risk of progression in the first 2 years following recognition. These patients should be considered candidates for chemoprevention trials. However, off-study, observation is still the standard even in this group.

Leukemia 2010

Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma: Current Diagnostic Criteria, New Predictors of Outcome, and Follow-Up Recommendations

Joan Bladé, Meletios Dimopoulos, Laura Rosiñol, S. Vincent Rajkumar, and Robert A. Kyle

Until the results of additional randomized trials are available, observation remains the standard of care in SMM.

JCO 2010

Faut-il traiter tous les patients qui ont un SMM ?

NON

- **Mais faut-il traiter certains patients avec un sous groupe, les patients avec un SMM à haut risque évolutif ?**

OUI

(que dans le cadre d'essais thérapeutiques)

Quels sont les objectifs thérapeutiques ?

- Traitement doit être bien toléré
(ces patients sont Asymptomatiques)
- Ne pas induire de complication à long terme
- Réduire le risque de développer une complication grave, compression médullaire ou neurologique, insuffisance rénale, infection grave....
- Augmenter la survie globale, le temps à la progression ne peut et ne doit pas être l'objectif chez ces patients

Ou en sommes nous...

Traiter les SMM, une « vieille » histoire

Agents Conventionnels

MP Initial vs
MP Différé^{1,2,3}

Pas de bénéfice en termes ORR/TTP/OS

Nouveaux Agents

Thalidomide^{4,5}

≈ 30% ≥ PR; toxicité +++

Bisphosphonates vs
abstention^{6,7}

Pas de bénéfice en termes ORR/TTP/OS
MAIS incidence plus faible d'événement osseux

1. Hjorth M, *et al.* Eur J Haematol. 1993;50:95-102.
2. Grignani G, *et al.* Br J Cancer. 1996;73:1101-07.
3. Riccardi A, *et al.* Br J Cancer. 2000;82:1254-60.
4. Rajkumar SV, *et al.* Am J Hematol 2010; 85(10):737-40

5. Barlogie B, *et al.* Blood. 2008;112:3122-25.
6. Musto P, *et al.* Leuk Lymphoma. 2011;52(5):771-775
7. Musto P, *et al.* Cancer. 2008;113:1588-95.

Expérience du thalidomide. Le prix est élevé...

● 3 essais conduits avec le thalidomide¹

- TTP prolongée dans deux essais
- Aucun bénéfice en termes de survie globale

● Toxicité significative du traitement²

- Incidence de Neuropathie élevée
- Durée médiane sous traitement courte
- Conclusion des auteurs : “l’utilisation du thalidomide n’est pas recommandée dans le SMM”

1. MDACC, Mayo, UAMS

2. Detweiler-Short et al, AMJ 2010

Les essais conduits dans les SMM n'ont pas différencié SMM à haut risque évolutif versus risque faible

Peut on considérer que les SMM à haut risque évolutif ont un pronostic qui justifie le risque d'être exposé au traitement du MM actif

**A Multicenter, Randomised, Open-label, Phase III Study of
Lenalidomide/Dexamethasone versus Therapeutic Abstinence in
high-risk Smoldering MM**

MV Mateos, L López-Corraz, MT Hernández, J de la Rubia, JJ Lahuerta, P Giraldo, J Bargay, L Rosiñol, A Oriol, J García-Laraña, I Palomera, F de Arriba, F Prósper, ML Martino, AI Teruel, J Hernández, G Estevez, M Mariz, A Alegre, JL Guzman, N Quintana, JL García, JF San Miguel.

On behalf of **Spanish Myeloma Group (PETHEMA/GEM)**

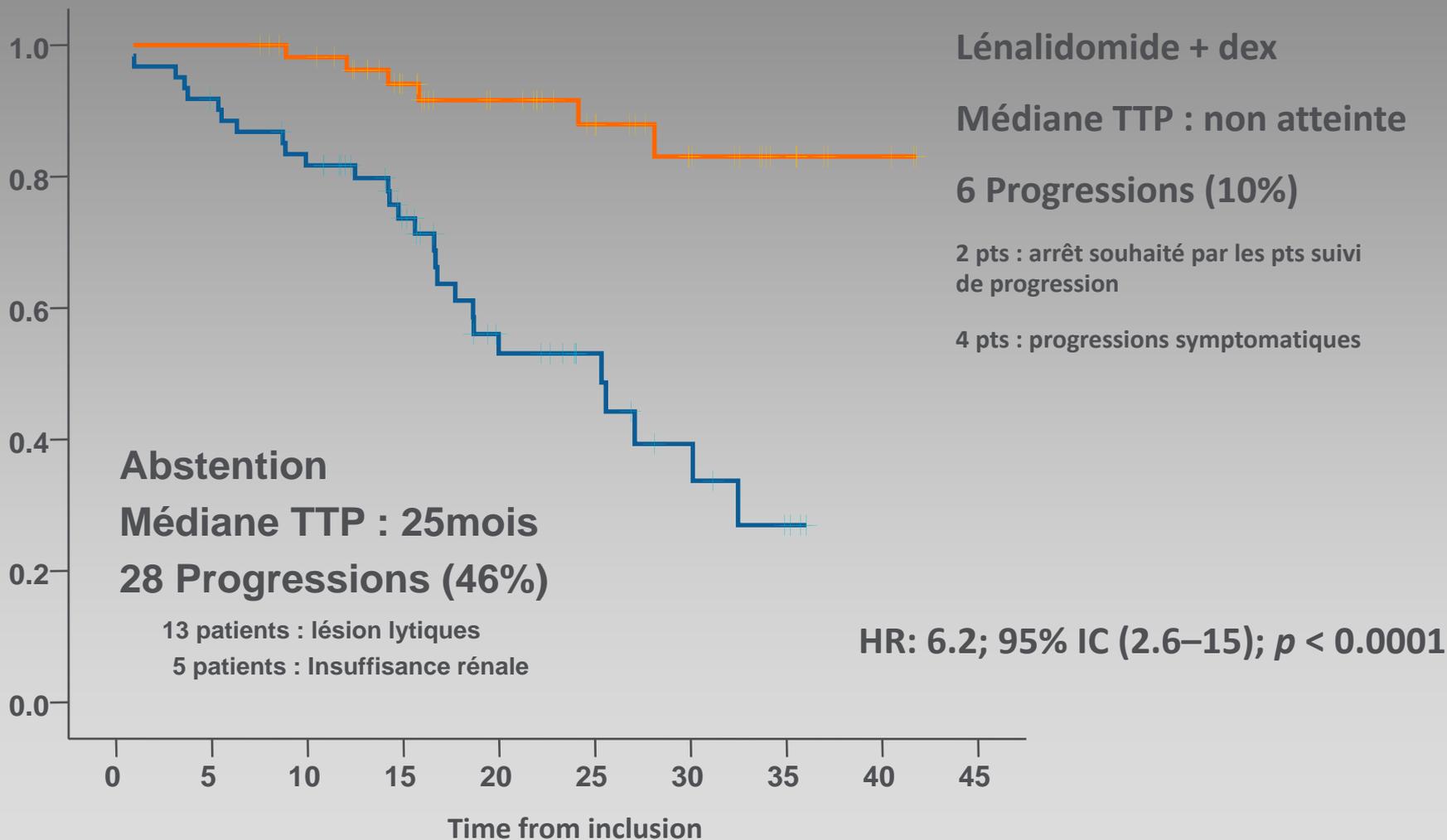


QuiRedex: Len-dex vs abstention

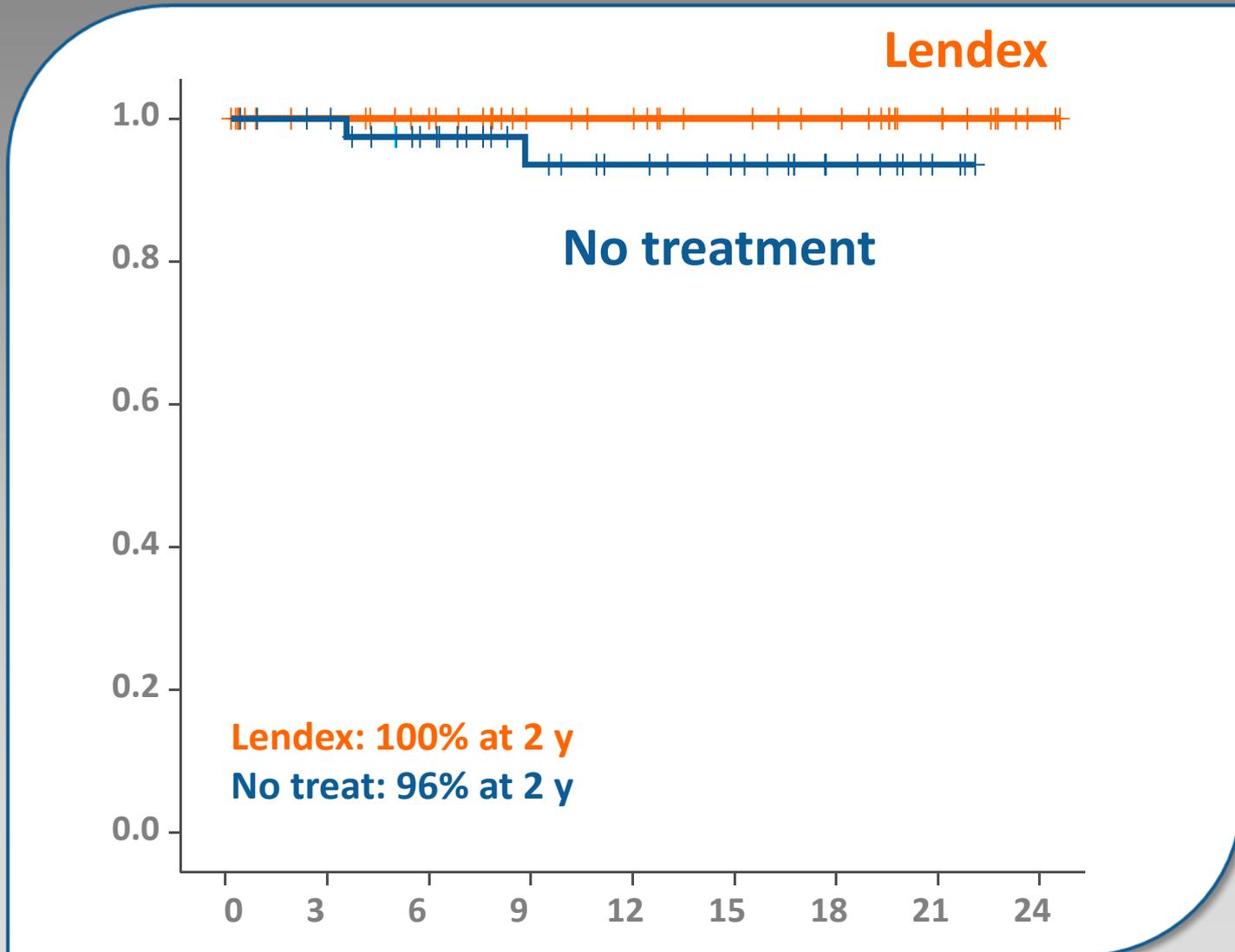
- SMM à haut potentiel évolutif :
 - PCs **BM** $\geq 10\%$ plus **M-protein** ≥ 30 g/L
 - or
 - PCs **BM** $\geq 10\%$ ou **M-protein** ≥ 30 g/L
 - MAIS **BM aPC/nPC** $> 95\%$ plus **immunoparésie**
- + Pas de critère CRAB (hypercalcemia, anemia, bone lesions, renal impairment) ou symptômes
- + Temps entre le diagnostic et l'inclusion dans l'essai inférieur à 5 ans

QuiRedex : TTP vers MM actif (n = 118)

Médiane de suivi : 22 mois (range 5–42)



QuiRedex : Survie sans Progression (n:94)

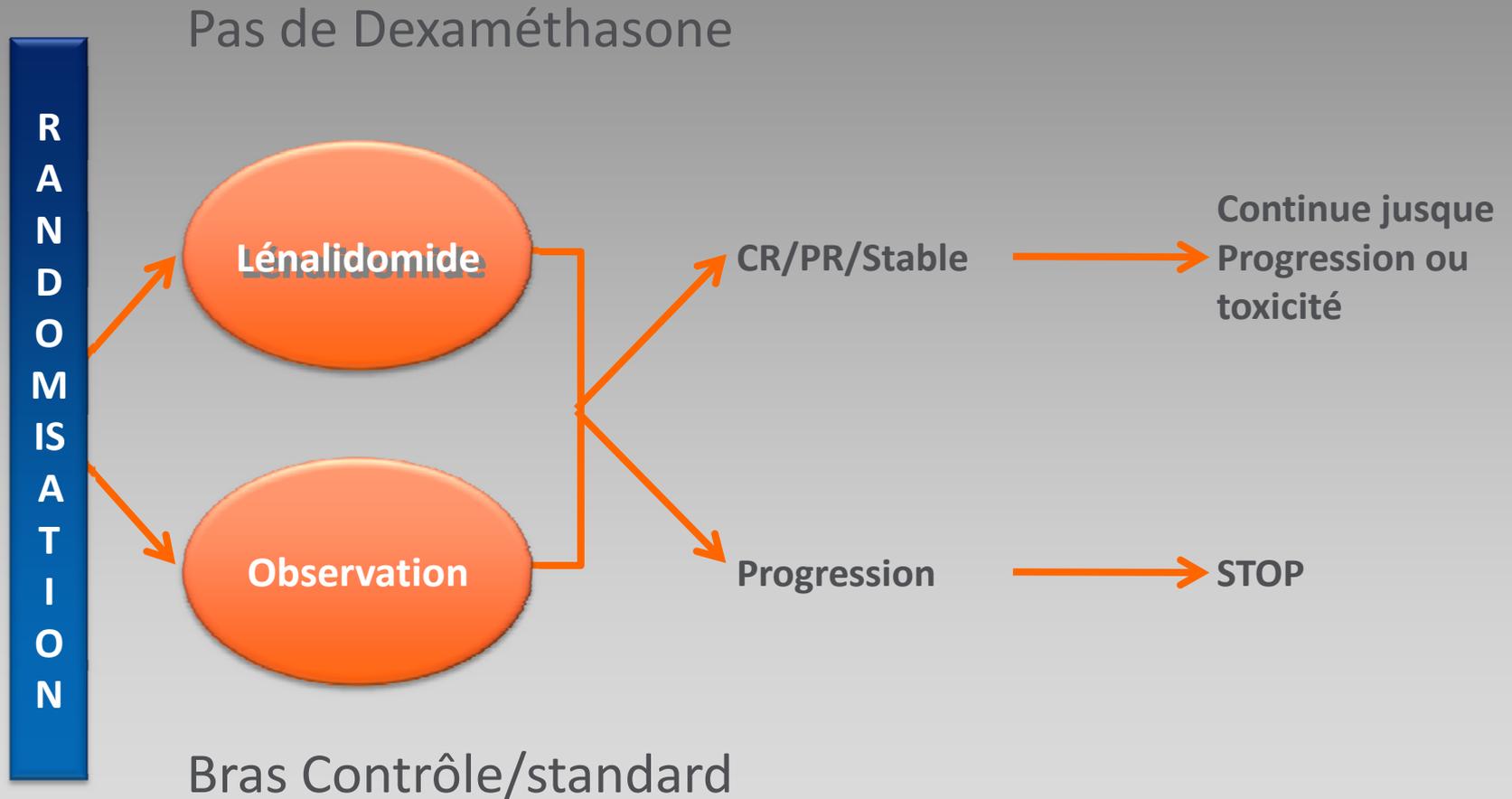


Lendex : Toxicity profile (n:47)

	G1-2	G3
Anemia, n (%)	8 (17%)	1 (2.6%)
Neutropenia, n (%)	10 (21%)	-
Thrombocytopenia, n (%)	5 (11%)	-
Asthenia	7 (15%)	2 (4.5%)
Anorexia	4 (9%)	
Pancreatitis	-	1 (2%)
Constipation	5 (11%)	4 (9%)
Diarrhea	3 (6%)	1 (2%)
Rash	8 (17%)	1 (2%)
Paresthesias	2 (4%)	
Infection	9 (19%)	
DVT*	3 (6%)	

ECOG/SWOG: Phase 3 – SMM

Lénalidomide vs. observation



SMM - Traitement

- Que chez les patients à haut risque évolutif¹
- Démontrer tolérance à long terme
- Démontrer efficacité sur survie globale
- Pas de Dexaméthasone
- Il est suggéré de collecter les CSP des patients
- Besoin de données scientifiques
[GEP, optional MRI, Immunologic studies (SWOG)]

Quel objectif primaire Pourquoi OS et pas PFS/TTP ?

PFS/TTP un objectif primaire pour

- Induction première ligne car:
 - Schéma thérapeutique complexe, et multiples traitements à la rechute qui impacte sur la survie globale
- Myélome en rechute/réfractaire
 - Peu d'options thérapeutiques et l'amélioration de la PFS est associée à une amélioration de la survie globale

PFS ne doit pas être un objectif principal

- Post autogreffe en première ligne
- Maintenance en général
 - PFS n'est pas associée à un bénéfice de survie pour le moment
 - Thal. a amélioré la PFS, parfois la survie, mais au prix de la QOL
- SMM
 - **PFS n'a pas de sens pour des patients ASymptomatiques et qui ne nécessitent pour la plupart pas de traitement spécifique**

Myelome « symptomatique »: Critères CRAB (IMWG, 2003)

Myeloma-related organ or tissue impairment (end organ damage) (ROTI)* due to the plasma cell proliferative process



Calcium levels increased: serum calcium >0.25 mmol/l above the upper limit of normal or > 2.75 mmol/l

Renal insufficiency: creatinine >173 mmol/l

Anaemia: haemoglobin 2 g/dl below the lower limit of normal or haemoglobin <10 g/dl

Bone lesions: lytic lesions or osteoporosis with compression fractures (MRI or CT may clarify)

Other: symptomatic hyperviscosity, amyloidosis, recurrent bacterial infections (>2 episodes in 12 months)

*Where there is uncertainty as to whether or not organ or tissue impairment is attributable to myeloma the percentage bone marrow plasma cells should be $>30\%$.

Myélome « symptomatique »: MDEs

Le CRAB revisité....(IMW2011)

Calcémie : Ionisée $>0,25$ mmol/L ou Ca co $>2,75$ mmol/l
Reliée au myélome (Attention hyperParathyroïdie)

Insuffisance Rénale : Clairance (MDRD) - variation $\geq 35\%$ sur 1 an - CI
 ≤ 50 ml/mm sans autres causes
Présence cylindres chaînes légères à la biopsie rénale
(PBR si pas de BJ, Pas de PBR si Pu à BJ prédominante)

Anémie : 2g/dl Hb en dessous des valeurs limite inférieure
<10 g/dl en rapport avec MM (Eliminer autres causes +++)

Lésions osseuses : Radio standard avec lésions lytiques
IRM soit ≥ 3 lésions hypersignal, soit 1 lésion « macro focale »
PET/CT soit 1 lésion lytique >1 cm soit ≥ 3 lésions (fixation + ou-)
Ostéopénie: non, tassement nécessité investigation
Biopsie si suspicion autre Cancer

Hyperviscosité : Symptomatique nécessitant traitement

Conclusions

Le savoir que l'on ne complète pas chaque jour diminue tous les jours.

Proverbe Chinois