



Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Recommandations régionales

Prise en charge du myélome multiple

- juillet 2010 -

A visée diagnostique

Bilan clinique

OMS.

Douleurs osseuses, tuméfactions osseuses.

Bilan biologique

Hématologique

NF, plaquettes.

Réticulocytes.

Biochimique

Créatininémie et clairance de la créatinine.

Calcémie.

Protidique

Sérique avec :

- électrophorèse des protides avec intégration de pic pour dosage,
- immunofixation,
- dosages pondéraux des Ig,
- dosage des chaînes légères libres sériques et ratio (au diagnostic d'une gammopathie évoquant une MGUS ou en cas de myélomes à chaînes légères, oligo ou non sécrétants).

Urinaire :

- protéinurie des 24h,
- électrophorèse des protides avec recherche de Bence-Jones,
- immunofixation.

Histologique

Myélogramme.

Tumorothèque régionale

Prélèvement d'échantillons destinés à la biologie moléculaire et à la tumorothèque. Ils doivent être placés dans du RNA later et accompagnés d'un échantillon formolé en regard (consensus régional). L'information des patients (et/ou des responsables légaux) est nécessaire pour la conservation de prélèvements en tumorothèque.

Bilan radiologique

Radiographies standard du squelette complet.

Complétées si besoin en fonction des points d'appel cliniques ou radiologiques par :

- IRM,
- scanner si contre indication à l'IRM (éviter l'injection d'iode pour le scanner).

La scintigraphie osseuse n'a aucune place dans le bilan initial d'un myélome.

Le TEP-Scan ne fait pas partie du bilan standard, il est à discuter au cas par cas en RCP.

Critères diagnostiques

Critères diagnostic IMWG <i>(Kyle, Leukemia 2009)</i>	Plasmocytome solitaire 1 + 2 + tous les 3	MGUS 1 + 2 + tous les 3	Myélome « smoldering » 1 et/ou 2 + tous les 3	Myélome symptomatique 1 + 2 + un des 3
1. Plasmocytose	< 5 %	< 10 %	≥ 10 %	≥ 10 %
2. Pic sérique (IgG, IgA)	0	< 30 g	≥ 30 g	présent
3. Calcium	N	N	N	> 2,65 mmol
3. Rein	N	N	N	> 177 μmol
3. Anémie	N	N	N	< 10 g ou 2 g < normal
3. Os	1 IRM nég	N	N	geodes fractures patho.

A visée pronostique

Cytogénétique sur moelle : del 13, t(11,14), t(4,14), t(14,16). Idéal : envoi centralisé au Pr Hervé Avet-Loiseau (CHU de Nantes).

Beta2microglobuline.

Albumine, LDH, CRP.

A visée préthérapeutique

Clinique : antécédents ou pathologies associées pouvant modifier la prise en charge.

Ionogramme, uricémie, bilan hépatique.

TP TCA fibrinogène.

Groupe (phénotype), RAI.

RP, ECG.

Sérologies virales (VIH, Hépatites B et C) et CMV chez les sujets éligibles à une allogreffe.

Autres si besoin selon contexte clinique.

Traitement

L'obtention d'une réponse optimale est devenue l'objectif principal des protocoles de traitement du myélome multiple en première ligne, en prenant en compte :

- le rapport efficacité/toxicité,
- la qualité de vie.

Le traitement doit être basé sur les référentiels nationaux de bon usage des médicaments hors GHS en cours au moment du traitement du patient.

Il est recommandé d'inclure les patients chaque fois que possible dans un essai thérapeutique. La liste des essais en cours est disponible sur les sites internet :

- du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine : www.canceraquitaine.org (dans l'onglet Informations Professionnels / Les essais cliniques),
- de l'INCa : www.e-cancer.fr (dans l'onglet Les essais cliniques / Registre des essais cliniques (possibilité de chercher uniquement dans la région en tapant Aquitaine dans la zone de recherche)),
- du National Institute of Health : www.clinicaltrials.gov.

Critères de mise en place et stratégies thérapeutiques

Plasmocytome solitaire :

- traitement local,
- surveillance.

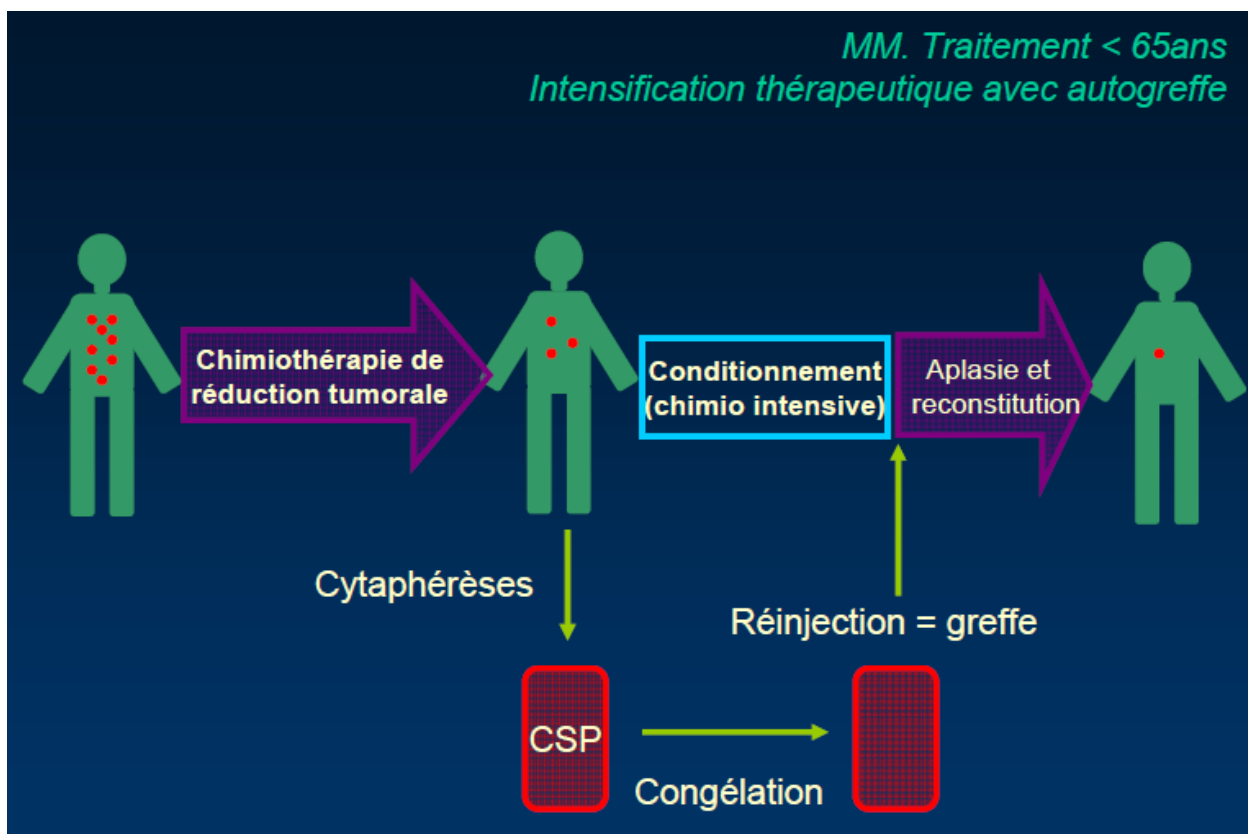
MGUS ou myélome « smoldering » :

- abstention,
- surveillance.

Myélome multiple symptomatique :

- traitement,
- variable selon :
 - âge < ou > 65 ans,
 - réponse et facteurs pronostiques.

Traitement des patients de moins de 65 ans en première ligne



Hors protocole : VELCADE-DEXAMETHASONE (4 cycles), collection après le 3ème cycle sous G-CSF seul, suivi d'une intensification avec autogreffe conditionnée par Melphalan.

La prescription de velcade – dexaméthasone, suivie d'une intensification avec autogreffe, est une situation hors AMM hors PTT, dont l'argumentaire doit être porté au dossier médical du patient, selon l'article 7 point 3 du chapitre III de l'annexe du Contrat de Bon usage (décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008).

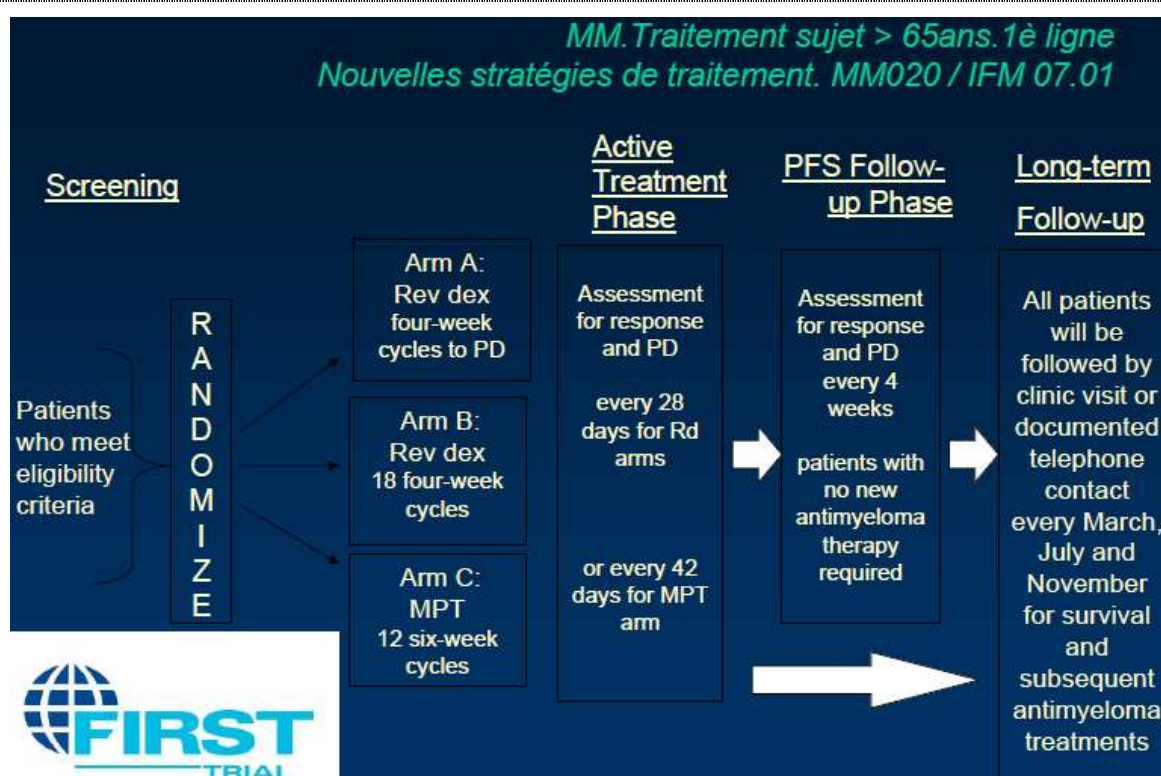
Il n'y a pas actuellement de protocole ouvert pour les sujets jeunes.

Traitement des patients de plus de 65 ans ou non éligibles à l'intensification thérapeutique

Hors protocole :

- MP-T : Melphalan – prednisone J1 à J4, 12 cycles toutes les 6 semaines, + thalidomide en continu (Réf. 2 et bras de référence du protocole FIRST),
- MP-V :
 - Melphalan - prednisone J1 à J4 (cycles de 6 semaines),
 - Cycles 1.4 : Velcade J1,4,8,11,22,25,29,32,
 - Cycles 5.9 : Velcade IV J1,8,22,29,

Protocole ouvert : Protocole FIRST (Centres ouverts : www.e-cancer.fr dans l'onglet Les essais cliniques / Registre des essais cliniques (possibilité de chercher uniquement dans la région en tapant Aquitaine dans la zone de recherche)).



Critères de réponse

Cliniques : OMS, douleurs osseuses, volume des tuméfactions osseuses.

Biologiques :

- pic monoclonal sérique ou urinaire (24 h) :
 - dosage en intégration sur l'électrophorèse des protéides sanguins,
 - immunofixation si disparition du pic en électrophorèse,
 - chaînes légères libres sériques,
- myélogramme (uniquement si disparition du composant monoclonal pour confirmer la rémission complète ou si myélome non sécrétant),
- autres : NFS, fonction rénale, calcémie.

Lésions radiologiques sur clichés standards.

Rémission complète « vraie » :

- taux normal de chaînes légères libres sériques,
- recherche de plasmocytes anormaux par cytométrie de flux négative sur la moelle.

Rémission complète :

- absence de pic monoclonal (sérique et urinaire),
- pas de plasmocytome extra-osseux et envahissement médullaire < 5%.

Très bonne réponse partielle :

- pic monoclonal à l'immuno électrophorèse mais pas à l'électrophorèse,
- réduction du pic monoclonal sérique $\geq 90\%$ et taux < 100 mg/24h dans les urines.

Rémission partielle :

- réduction du pic monoclonal sérique $\geq 50\%$, et $\leq 90\%$ ou taux < 200 mg/24h dans les urines de 24h,
- si peu sécrétant : réduction $\geq 50\%$ de la différence entre les taux de chaînes légères libres sériques atteintes et non atteintes,
- si non sécrétant : réduction $\geq 50\%$ de l'envahissement médullaire et de la taille des plasmocytomes extra-osseux.

Surveillance

Pendant le traitement

Pendant le cycle surveillance adaptée selon les protocoles.

Avant chaque cycle de traitement :

- surveillance clinique,
- bilan biologique :
 - NF plaquettes,
 - fonction rénale, calcémie, ionogramme, uricémie, bilan hépatique,
 - électrophorèse des protides sériques avec intégration de pic,
 - protéinurie des 24h avec électrophorèse et recherche de Bence-Jones,
 - chaînes légères libres sériques (si myélome à chaînes légères, ou oligo ou non sécrétant),
 - myélogramme si myélome non sécrétant.

Bilan radiologique (selon clinique).

Après le traitement

Surveillance clinique.

Bilan biologique tous les 3 mois :

- NF, plaquettes,
- fonction rénale, calcémie,
- électrophorèse des protides sériques avec intégration de pic,
- protéinurie des 24h avec électrophorèse et recherche de Bence-Jones,
- chaînes légères libres sériques (si myélome à chaînes légères, ou oligo ou non sécrétant).

Myélogramme si besoin de confirmer une rémission complète ou si myélome non sécrétant.

Bilan radiologique (radiographies standard, si besoin scanner et/ou IRM).

Critères de rechute

Dans tous les cas apparition / aggravation :

- de signes d'insuffisance médullaire,
- de lésions osseuses,
- d'une insuffisance rénale,
- d'une hypercalcémie.

Patients en rémission complète : réapparition confirmée :

- du pic sérique ou urinaire,
- d'une plasmocytose médullaire > 5%.

Patients en rémission partielle : augmentation de plus de 25% à 2 contrôles successifs :

- de la plasmocytose médullaire (augmentation en valeur absolue d'au moins 10%),
- du plus bas composant monoclonal observé (augmentation en valeur absolue d'au moins 5 g/l si pic sérique ou 200 mg/24h si Bence-Jones).

Traitement

Il n'y a pas de protocole standard.

Chaque dossier devra être discuté en RCP pour adapter au mieux le traitement.

Privilégier l'inclusion dans des protocoles (www.e-cancer.fr, onglet Les essais cliniques / Registre des essais cliniques (possibilité de chercher uniquement dans la région en tapant Aquitaine dans la zone de recherche)).


Pour les patients hors protocoles, différentes associations sont possibles, selon le type de molécules reçues en première ligne de traitement et le délai de survenue de la rechute :

- reprise de la chimiothérapie initiale,
- Dexaméthasone associée à Thalidomide Velcade ou Revlimid,
- nouvelles molécules en ATU comme la Bendamustine.


Ce référentiel a été réalisé par un groupe de travail régional pluridisciplinaire.
Le référentiel complet avec les participants à sa réalisation est disponible sur le site internet
du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine : www.canceraquitaine.org

Contacts :

Isabelle CIRILO-CASSAIGNE : *Chargée d'études*

 icirilo@canceraquitaine.org

Suzy VEIGA : *Assistante du RCA*

 sveiga@canceraquitaine.org

