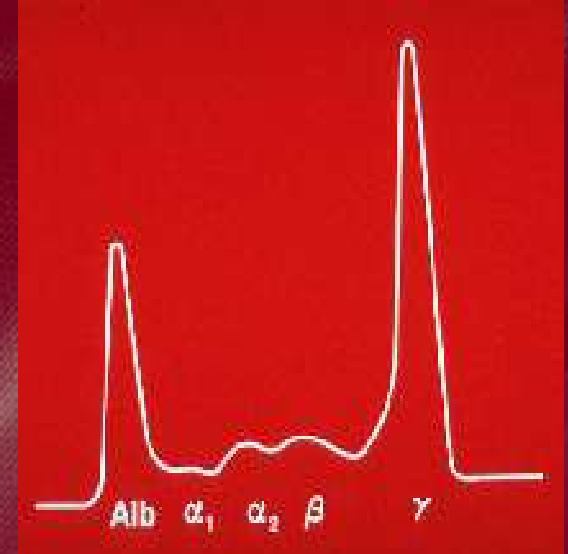
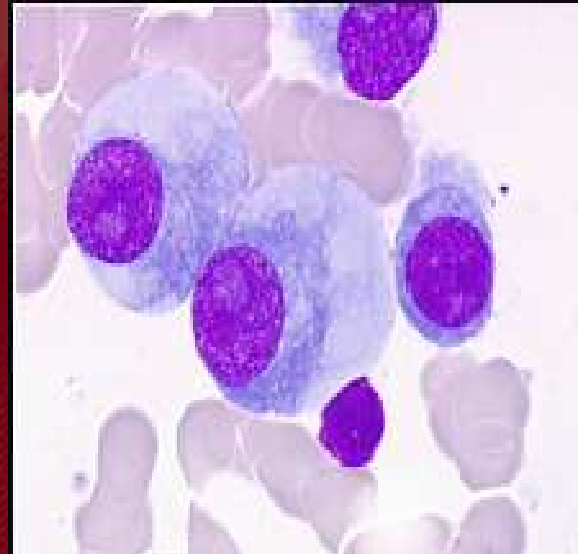
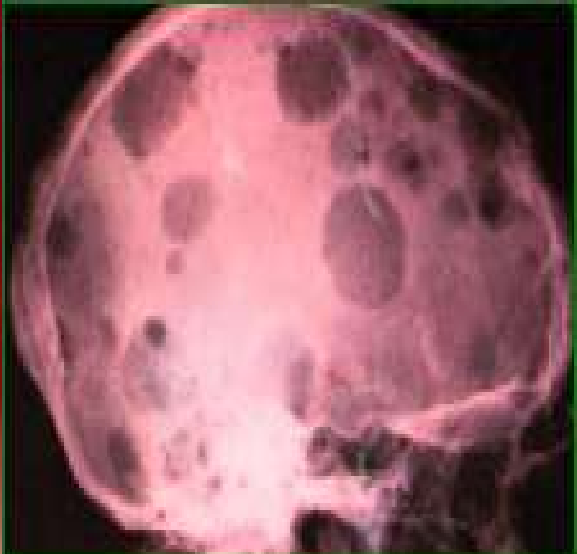


Nowości w leczeniu szpiczaka mnogiego

(przypadki kliniczne)

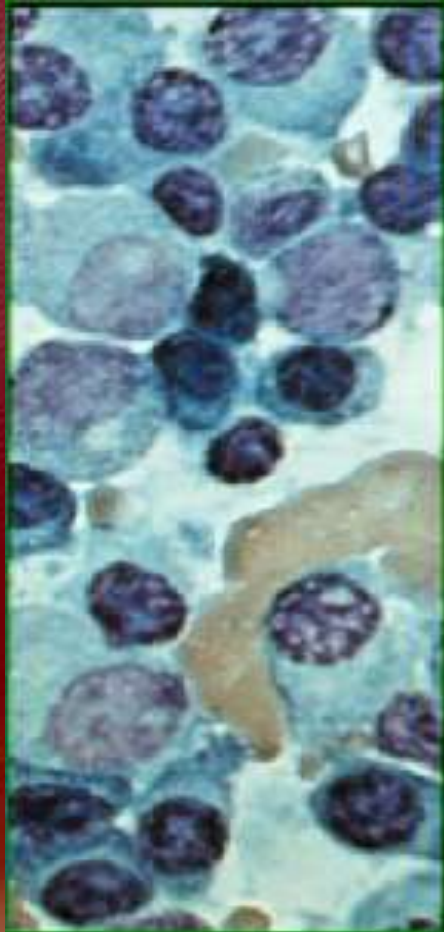


*Człowiek w chorobie boi się śmierci, bólu,
cierpienia, zniedołężnienia, utraty pozycji życiowej,
erotycznej, zawodowej, towarzyskiej itp.
Boi się też o swój prestiż, jak zachowa się
w chwilach cierpienia i obliczu śmierci.*

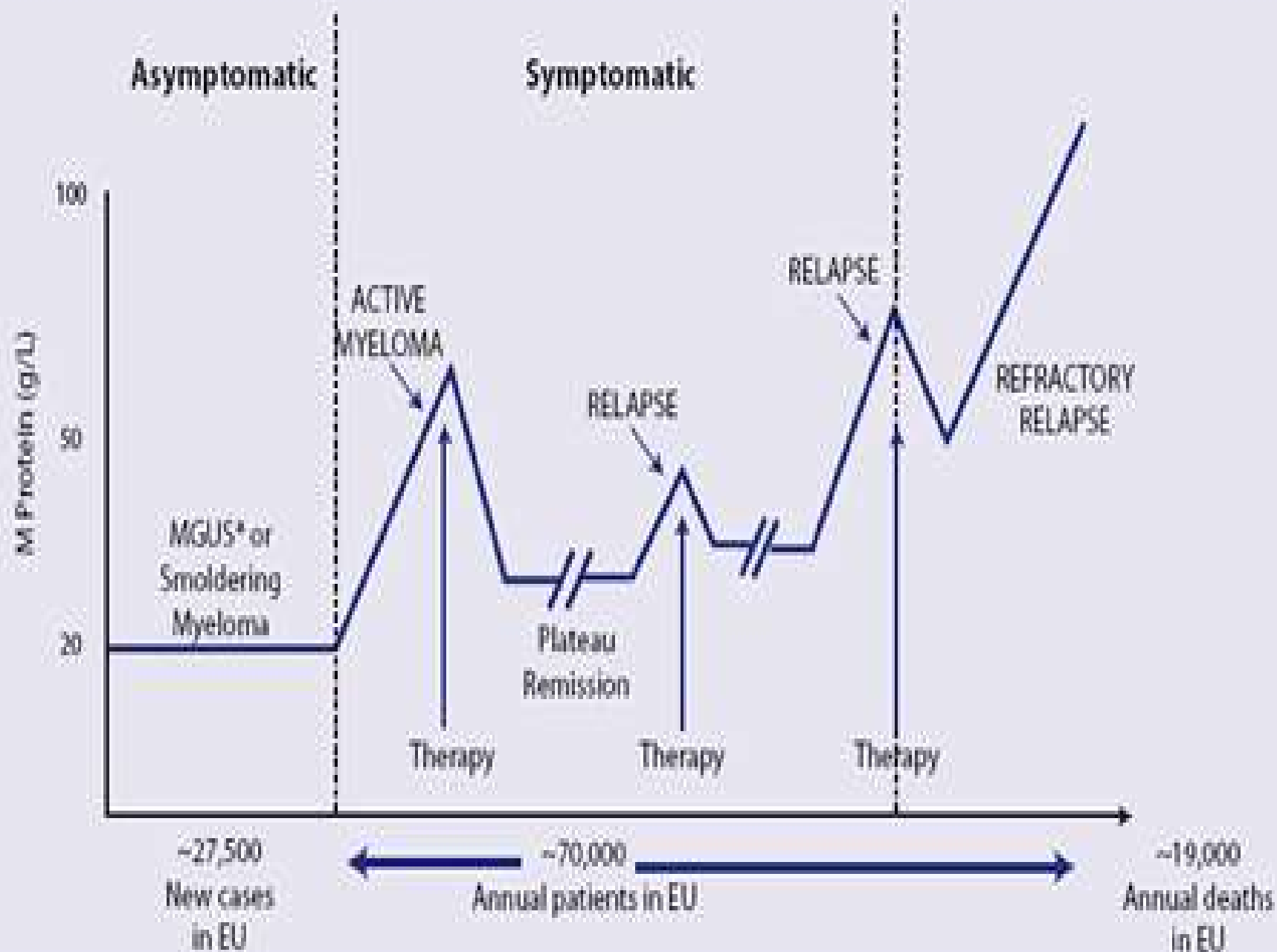
*Choroba stawia go w obliczu tajemnicy swego
ciała, nie wie on, co się z nim dzieje,
jakie jeszcze niespodzianki ze strony własnego
ciała mają go spotkać,
ciało staje się nieposłuszne, groźne, tajemnicze.*

prof. Antoni Kepiński

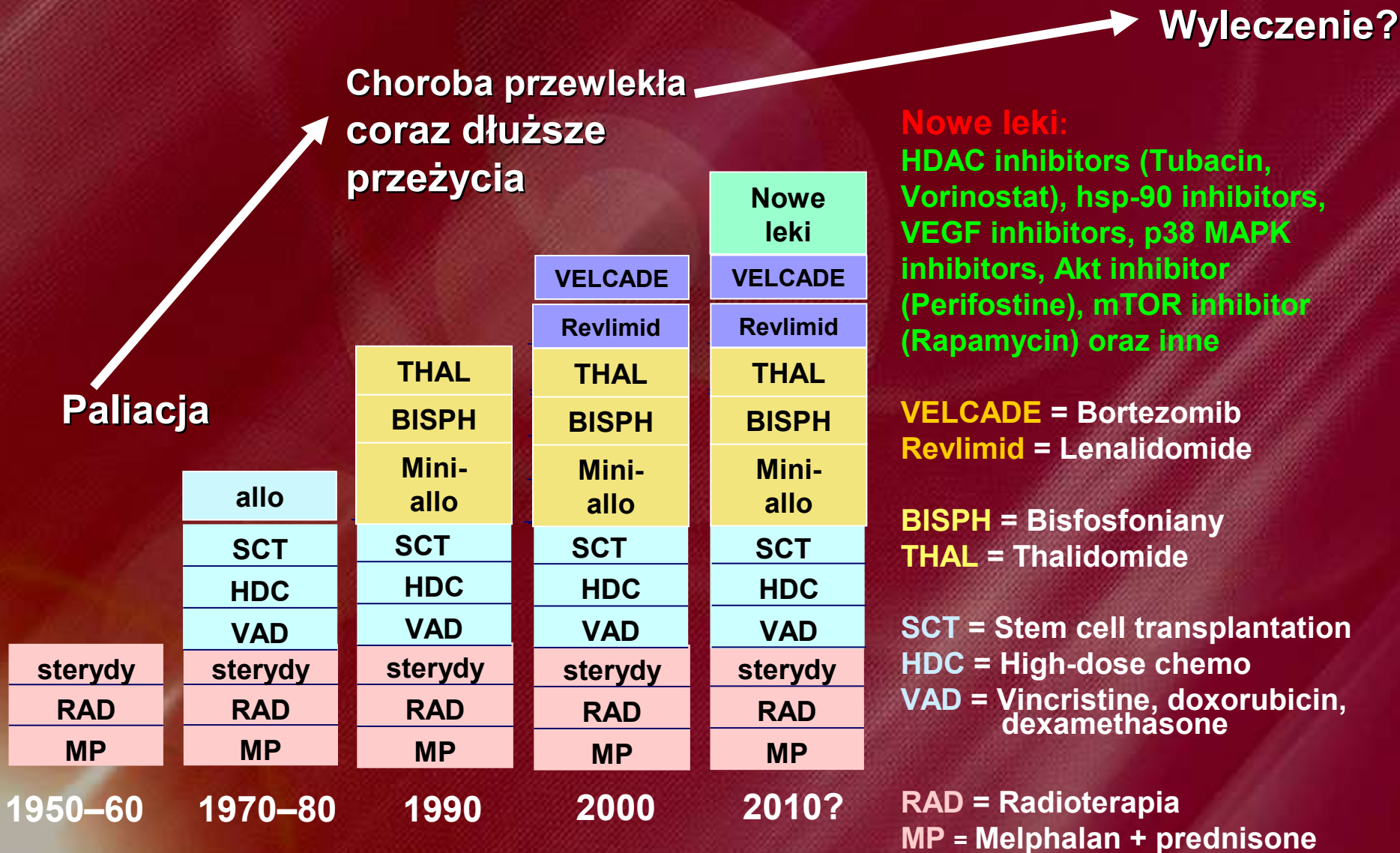
Typowe objawy szpiczaka



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



Zmieniające się opcje terapeutyczne u chorych z *de novo* zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim

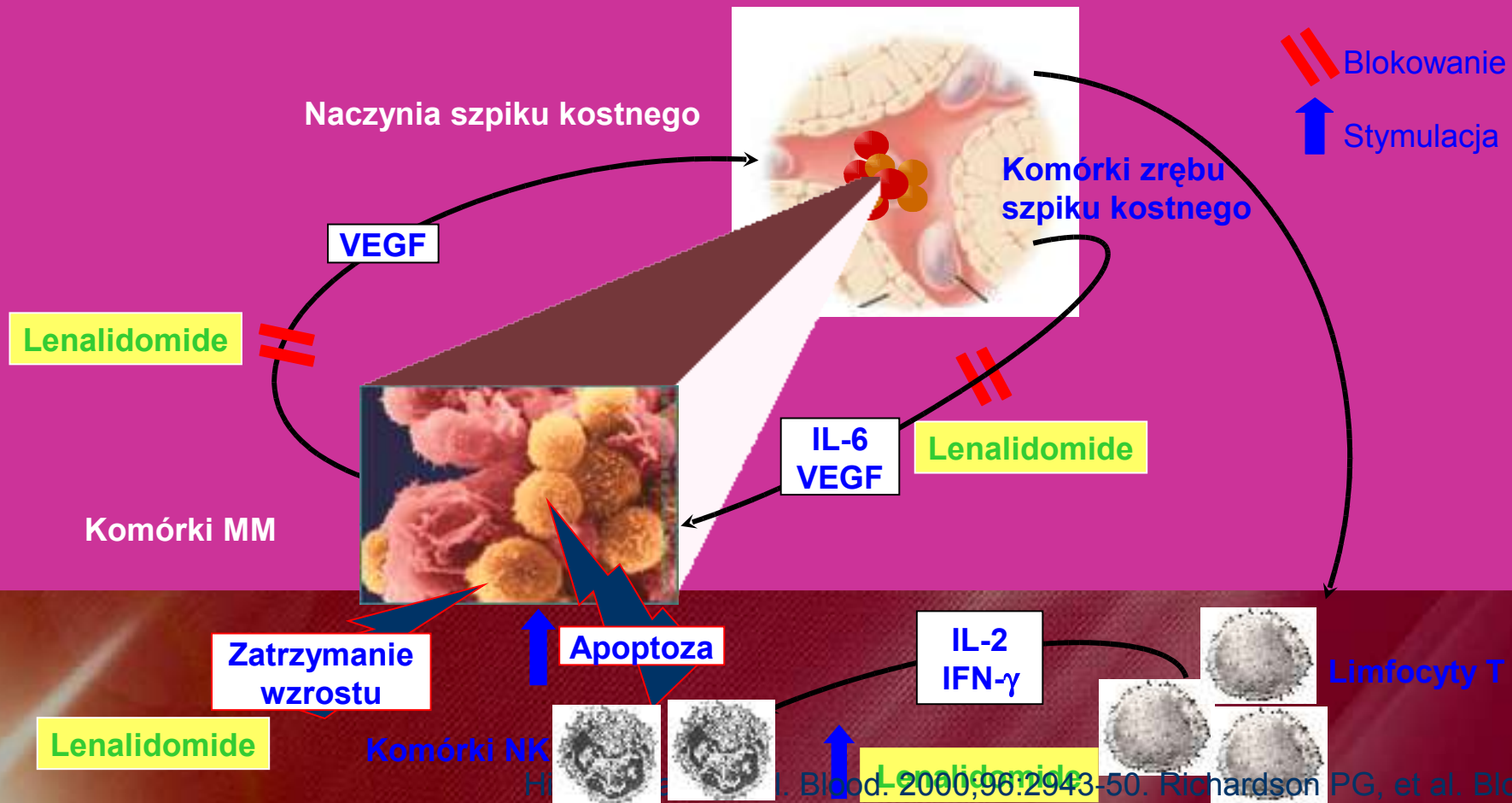


Porównanie Lenalidomidu i Thalidomidu

	Lenalidomide	Thalidomide
Aktywność anty-proliferacyjna przeciwko komórkom nowotworowym	++++	+
Aktywność stymulująca progenitory erytroblastów	+++	+
Aktywność przeciwzapalna przeciwko monocytom	++++	+
Stymulacja immunologiczna komórek NK i limfocytów T	++++	+
Aktywność anty-angiogenna (model ludzkiej tętnicy łożyskowej)	+++	++++

Aktywność Lenalidomidu w szpiczaku mnogim

Wpływ Lenalidomidu na komórki szpiczakowe w szpiku kostnym



Nr 1

Diagnoza i leczenie

Dwie chore zostały zdiagnozowane z podobnymi historiami choroby

- Przewlekły ból żeber po prawej stronie i zmęczenie od około 4 miesięcy
- Badania radiologiczne wykazały liczne ubytki osteolityczne w żebrach oraz duży ubytek w trzonie kręgu Th10.
- Białko monoklonalne: IgG κ = 4.9 g/dL
- Hemoglobina= 9.8 g/dL; Leukocyty i płytki krwi – wartości prawidłowe; kreatynina = 0.9 mg/dL; wapń w surowicy i inne badania biochemiczne w normie.
- Naciek w szpiku kostnym: 40% plazmocytów; cytogenetyka/FISH prawidłowe
- β_2 -mikroglobulina= 4.6 mg/dL; albuminy w surowicy= 3.6 g/dL.
- Stadium:

ISS II

Durie/Salmon III A

Pacjentka nr 1: 47-letnia kobieta

Pacjentka nr 2: 78-letnia kobieta

Jakie informacje są niezbędne aby optymalnie podjąć decyzję terapeutyczną?

- Wiek i płeć
- Szczegóły dotyczące szpiczaka: typ białka monoklonalnego; stadium zaawansowania choroby; zaburzenia cytogenetyczne;...
- Natychmiastowa interwencja lekarska: leczenie bólu; właściwa terapia infekcji;...
- Inne problemy internistyczne: cukrzyca; dolegliwości stenokardialne;...
- Sytuacja w pracy/ Rodzina: rodzaj pracy; dzieci;...
- Preferencje chorego co do terapii

Czynniki prognostyczne – stadium choroby

Międzynarodowy Indeks Prognostyczny β_2 M / Alb

Stopień I	niska β_2 M < 3.5* plus Albuminy** ≥ 3.5 g/dL
Stopień II	β_2 M < 3.5 ale niskie albuminy < 3.5 lub β_2 M : 3.5 – < 5.5
Stopień III	wysokie β_2M ≥ 5.5 mg/dL

Na podstawie 10-15 lat obserwacji

* mg/dL

** g/dL

Strategie terapeutyczne

Indukcja

Konsolidacja

Podtrzymanie

Indukcja:

- VAD lub VDD
- Thal + Dex
- MP lub MPT

Lenalidomide + Dex
Bortezomib + Dex
PAD...inne

**Wysokodozowana
chemioterapia**

**Tandemowy
przeszczep**
**Nowe leki w
konsolidacji**

Prednisone / Dexamethasone
**Thalidomide +
Dexamethasone**

Lenalidomide + Dexamethasone
Bortezomib + inne leki

lub
brak podtrzymania

Pacjentka nr 1

47-letnia kobieta

Jakie leczenie jest optymalne jeśli rozważamy przygotowanie do auto-przeszczepienia komórek macierzystych szpiku kostnego?

Jakie leczenie w pierwszej linii jest aktualnie rekomendowane gdy rozważamy transplantację?

1. VAD ???
2. Dexametazone samodzielnie
3. Thal/Dex
4. Bortezomib/Dex
5. Bortezomib/Thal/Dex
6. Lenalidomide/Dex
7. "PAD" (Velcade/Adria/Dex)
8. Inne kombinacje lekowe aby uzyskać jak największy stopień CR/ very good PR, (np. CTD/VRD/BiRD....)

III faza badania klinicznego: Thal/Dex vs Dex u chorych z „de novo” MM

Wyniki

Leczenie	Odpowiedź (%)	DVT (%)
Thal 200 mg/d + Dex 40 mg/d* *d 1-4; 9-12; 17-20 for 4 mos	63	18
VS		
Dex 40 mg/d* alone *d 1-4; 9-12; 17-20 for 4 mos	42	3

Opcje leczenia w pierwszej linii

Terapia	CR + PR
VAD	65%
Dex	42-46%
Thal/ Dex	58-68%
Bortezomib/Dex	90%
Lenalidomide/Dex	91%
PAD	95%
Inne kombinacje lekowe	95-100%

Czy osiągnięcie CR jest istotne?

Leczenie	CR + VGPR
VAD	$\leq 5\%$
Dex	$<5\%$
Thal/Dex	28%
Bortezomib/Dex	20%
Bortezomib/Thal/Dex	57%
Lenalidomide/Dex	38%
PAD	24%
VMP	45%
Inne kombinacje lekowe	50-60%

Pierwszo-liniowa terapia: czym się kierować w wyborze leczenia

- **Leki doustne *versus* dożyłne**
- **Możliwe wystąpienie powikłań zakrzepowozatorowych; ryzyko rośnie przy użyciu EPO**
- **Polineuropatia motoryczna (Thalidomide) lub polineuropatia sensoryczna (Velcade)**
- **Komplikacje infekcyjne np. VAD, MPT, Revlimid**
- **Efekty uboczne sterydo-terapii**
- **Inne**

Aktualne pytania

- Czy osiągnięcie CR jest ważne przed procedurą auto-przeszczepową?
- Czy przeszczep jest niezbędny, jeśli zostanie osiągnięta CR po leczeniu indukcyjnym?

Rola transplantacji

- Czy wykonywać po indukcji chemioterapii jedną auto-transplantację?
- Czy decydować się na przeszczep tandemowy?
- Jaka jest rola allo, mini-allo lub auto/allo?
- Co w sytuacji gdy nie decydujemy się na opcję przeszczepową?

Czynniki predykcyjne związane z najdłuższym przeżyciem

z

- Osiągnięcie trwałej odpowiedzi
- Szpiczak mnogi i tzw. korzystne czynniki rokownicze:
 - Niska wartość w surowicy β_2 mikroglobuliny
 - Prawidłowa wartość albumin w surowicy
 - Brak niekorzystnych anomalii chromosomowych
- Młodszy wiek w chwili diagnozy

Jak sytuacja wygląda u starszych pacjentów?

78-letnia kobieta

- **Czy leczenie z wykorzystaniem przeszczepu jest wykluczone?**
- **Jakie opcje terapeutyczne powinny być rozważone?**

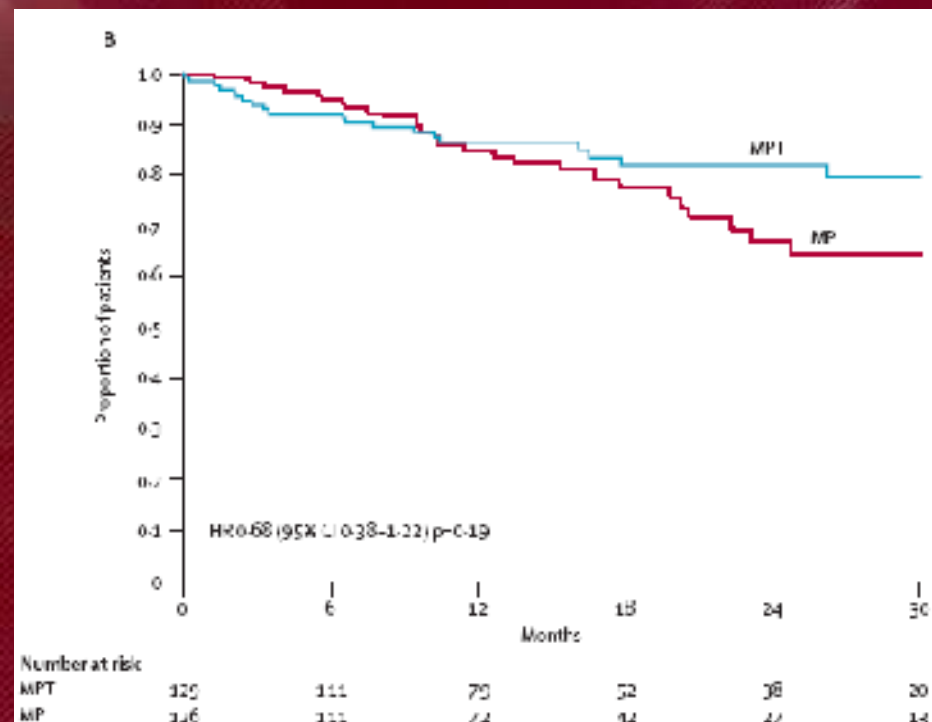
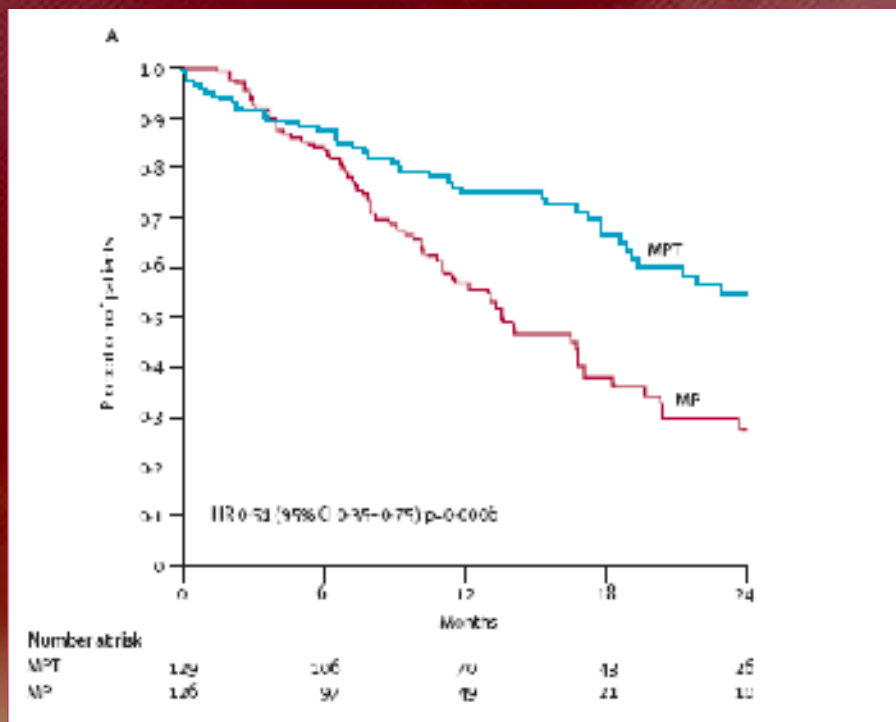
Które leczenie pierwszo-liniowe wybrać, jeśli nie planujemy przeszczepienia (wiek >65 rż)

- 1. MP**
- 2. MPT**
- 3. Bortezomib/ MP**
- 4. Revlimid/ MP**
- 5. CTD (lub P)**
- 6. Thal/ Dex**
- 7. Bortezomib/ Dex**
- 8. Lenalidomide/ Dex**
- 9. Dex solo**
- 10. VMP**
- 11. Inne**

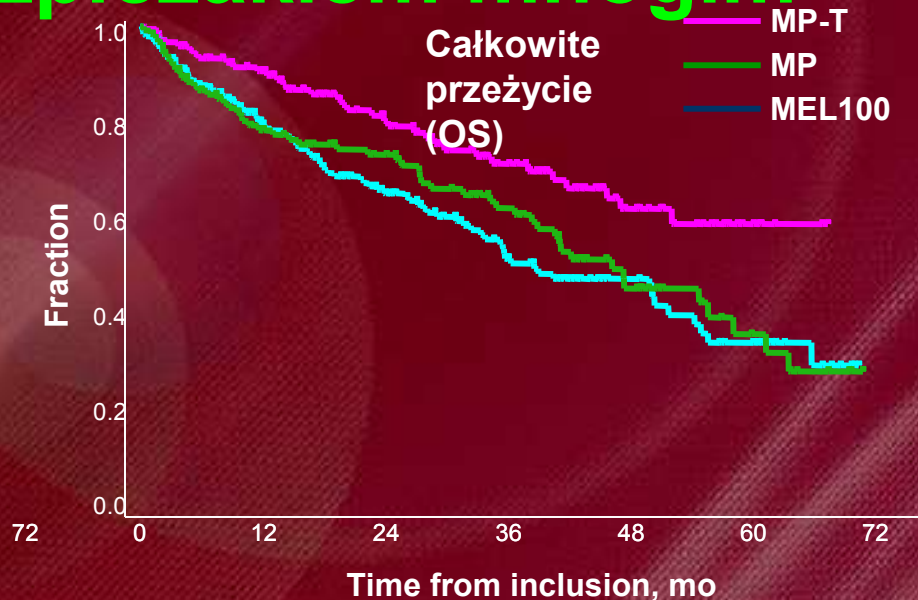
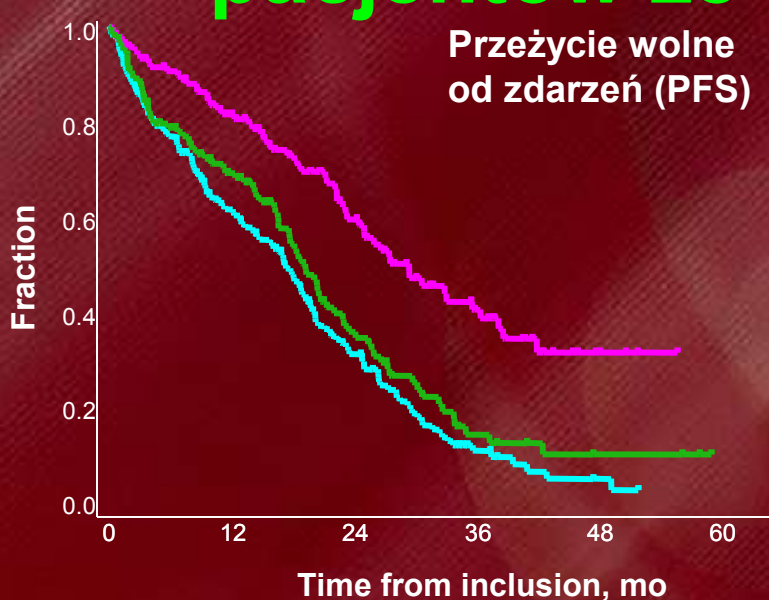
MP vs. MPT

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Całkowite przeżycie (OS)



MP vs MP-T i MP vs Mel100 u nowo-zdiagnozowanych starszych pacjentów ze szpiczakiem mnogim



Leczenie	PFS (miesiące)	<i>p</i>	OS (miesiące)	<i>p</i>
MP	17.2 ± 1.5	} <0.0001	30.3 ± 5.8	} 0.0008
MP-T	29.5 ± 3.6		>56	
MEL 100	19.0 ± 1.3	} 0.0001	38.6 ± 3.0	} 0.014

Nr 2: pacjent wysokiego ryzyka

Dwóch chorych zostało zdiagnozowanych z podobnymi historiami choroby

- 60-letni mężczyzna
- Uciążliwy ból pleców i miednicy
- W badaniach RTG kości płaskich liczne ubytki osteolityczne
- Hemoglobina= 8.9 g/dL; Płytki krwi= 120,000 /mL; naciek plazmocytów 86% w szpiku kostnym; kreatynina w surowicy= 2.6 mg/dL; wapń w surowicy= 10.6 g/dL
- Hypogammaglobulinemia; białko w moczu= 6.7 g/24 h 98% λ monoclonal protein. FREELITE 1420 mg/dL.
- β_2 microglobulina= 7.4 mg/dL; albumina= 2.8 g/dL w surowicy ISS - III. Durie i Salmon - III B

Pacjent 1: del13q- and t(4;14) obecne w badaniu cytogenetycznym i FISH

Pacjent 2: Cytogenetyka prawidłowa

Bortezomib u chorych z delecją chromosomu 13

Badanie APEX

- Del(13) – nie ma żadnej różnicy jeśli chodzi o długość całkowitego przeżycia przy podaniu bortezomibu

Badanie SUMMIT

- Del(13) - wyniki
 - Przeżycia są podobne u chorych leczonych bortezomibem z obecnością lub bez del(13)
 - Del(13) jest związana z krótszym przeżyciem u chorych leczonych dexametazonem

Co oznacza wysokie ryzyko?

- Stadium III wg Durie/Salmona
- Del 13 (cytogenetyka) i/lub
 - t(4;14), t(14;16)
 - del 17p13.1
- Podwyższona wartość LDH i wapnia w surowicy
- Płytki krwi < 150000/ mm³
- Poza-kostne guzy szpiczakowe
- Niewydolność nerek

Jakie jest najbardziej optymalne leczenie dla chorych z wysokim ryzykiem?

- Tandemowy autoprzeszczep?
- Autoprzeszczep z następowym mini-allo przeszczepieniem, jeśli jest to możliwe?
- Pojedynczy autoprzeszczep plus leczenie bortezomibem w kombinacjach lekowych jako leczenie konsolidujące?
- Pojedynczy autoprzeszczep plus thalidomid lub lenalidomid w kombinacjach lekowych jako leczenie konsolidujące?
- Nowe połączenia lekowe bez wykorzystania opcji przeszczepowej?
- Nowe terapie eksperymentalne celem konsolidacji (np. blokery białka szoku termicznego HSP-90)?
- Inne?

Nr 3: nawrót choroby

65-letnia kobieta z nawrotem po indukcji cyklem VAD

Pojedynczy ASCT i żadnej terapii podtrzymującej przez 15 miesięcy po procedurze

- IgG λ białko monoklonalne, było obecne w immunofiksacji, wzrosło z wartości nie badalnych do 1.3 g/dL. Hemoglobina spadła z 14.0 g/dL do 12.8 g/dL.

Brak innych klinicznych problemów w obserwacji

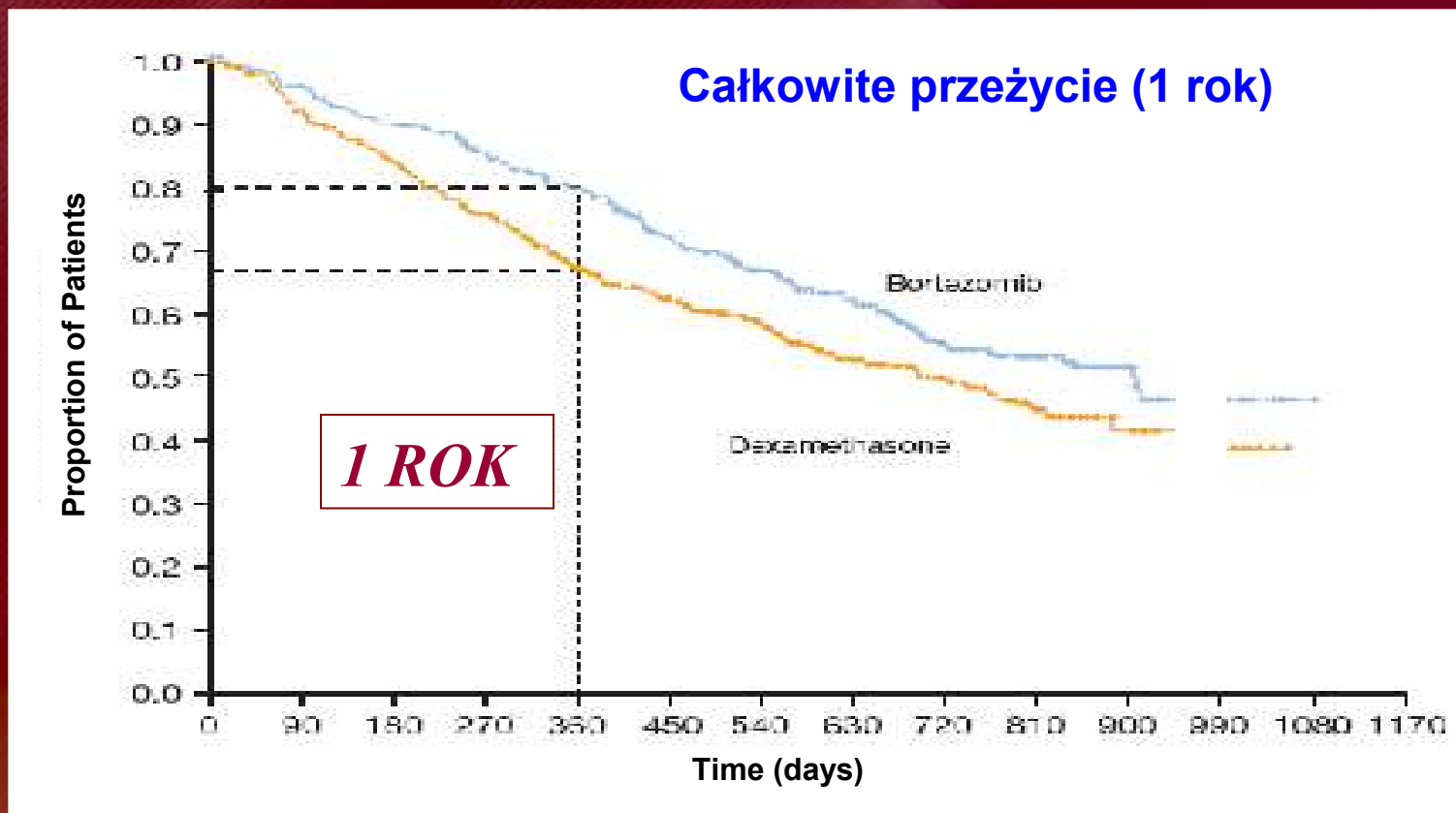
Jeśli nastąpi nawrót tzw. laboratoryjny lub biochemiczny bez klinicznych problemów to...

1. Ścisła obserwacja i monitoring chorego jest najlepszym rozwiązaniem
2. W niektórych sytuacjach niezbędna jest natychmiastowa terapia
3. Możliwe są też inne rozwiązania

Jeśli zdarzy się nawrót biochemiczny choroby i/lub będzie to połączone z pełno-objawowym klinicznym stanem, po terapii VAD i autotransplantacji wtedy:

1. Dex „solo” to rozwiązanie do rozważenia
2. Powtórka programu VAD?
3. Bortezomib w kombinacjach lekowych jest wskazany
4. Thalidomide „solo” jest do rozważenia
5. Thal/Dex jest lepszym pomysłem
6. Lenalidomide/Dex jest bardzo dobrym pomysłem
7. Terapia eksperymentalna

Bortezomib *versus* Dexamethasone w nawrotowym/opornym MM



Jeśli zastosujemy Bortezomib w terapii chorych z nawrotem...

1. Osiem cykli leczniczych jest najlepszą opcją jeśli jest to możliwe klinicznie
2. Leczenie może być zatrzymane po dwóch cyklach przy potwierdzonym uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi, czyli CR lub VGPR
3. Inne możliwości

MM-009

Leczenie chorych z postacią oporną/nawrotową MM

Całkowita ilość pacjentów n=354

	Odpowiedź (%)	CR (%)	TTP (miesiące)	OS (miesiące)
Lenalidomide + Dex (n = 171)	59	13	11.1	29.6
Dex (n = 170)	21	0.6	4.7	20.1

MM-009

Leczenie chorych z postacią oporną/nawrotową MM

Całkowita ilość pacjentów n=354

	Stopień 3-4 Neutropenia (%)	DVT (%)
Lenalidomide + Dex (N = 171)	24	15
Dex (N = 170)	3.5	3.5

Opcje terapeutyczne leczenia nawrotu choroby

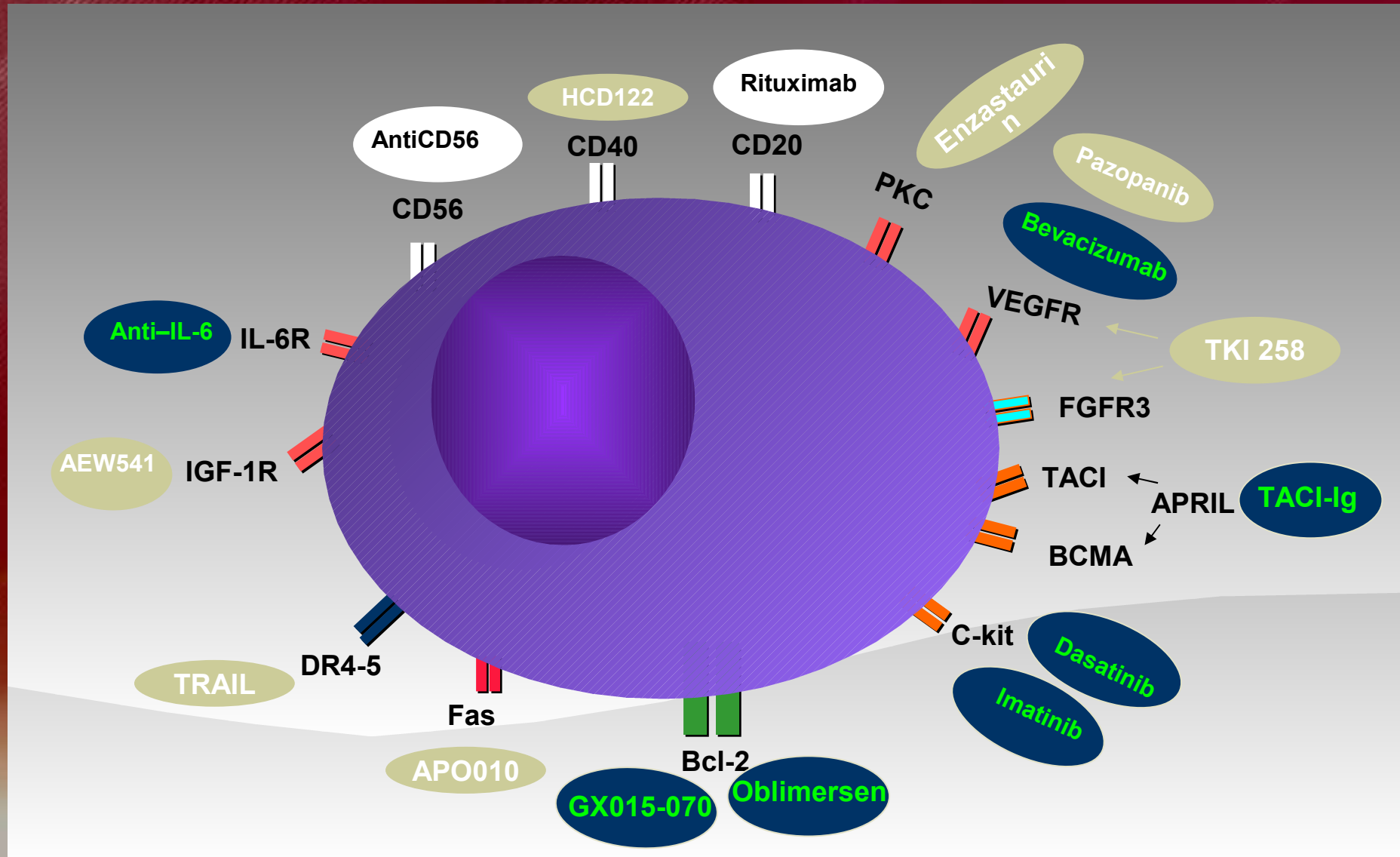
STANDARD

- Dexametazon „solo”
- VAD-opodobne cykle
 - VAD, Hyper C-VAD, C-VAMP
- Przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego
 - Auto- lub alloprzeszczep
- Leki alkilujace
 - Ciągłe podawanie cyklofosfamidu lub kombinacji z tym lekiem
 - Dożylny cyklofosfamid
 - MP lub VMBCP i inne podobne schematy

Nowe leki

- **Thalidomide**
 - Thalidomido-podobne schematy terapeutyczne
- **Bortezomib**
 - Leczenie oparte o połączenia lekowe (VMPT, VDT i inne)
- **Lenalidomide**
 - Lenalidomido-podobne schematy lecznicze
- **Nowe leki w próbach klinicznych**

Nowe leki – receptory na komórce MM



Leczenie programem Bortezomib/Melphalan/Prednisone wykazuje wyższość nad terapią Melphalan/Prednisone u chorych z de novo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim (1,2)

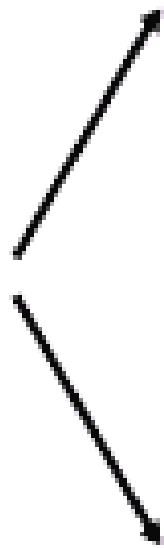
Program VISTA

1. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N, et al. MMY-3002: a phase 3 study comparing bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) with melphalan-prednisone (MP) in newly diagnosed multiple myeloma. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology; Dec. 8-11, 2007; Atlanta, Georgia. Abstract 76.
2. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood*. 2006;108:2165-2172.

54 weeks



Patients
with untreated
multiple myeloma
(N = 682)



VMP
Bortezomib IV 1.3 mg/m² on Days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 for four 6-wk cycles, then on Days 1, 8, 22, 29 for five 6-wk cycles + Melphalan PO 9 mg/m² once daily on Days 1-4 each cycle + Prednisone 60 mg/m² once daily on Days 1-4 each cycle
(n = 344)

MP
Melphalan PO 9 mg/m² once daily on Days 1-4 each cycle + Prednisone 60 mg/m² once daily on Days 1-4 each cycle for nine 6-wk cycles
(n = 338)

PO, orally.

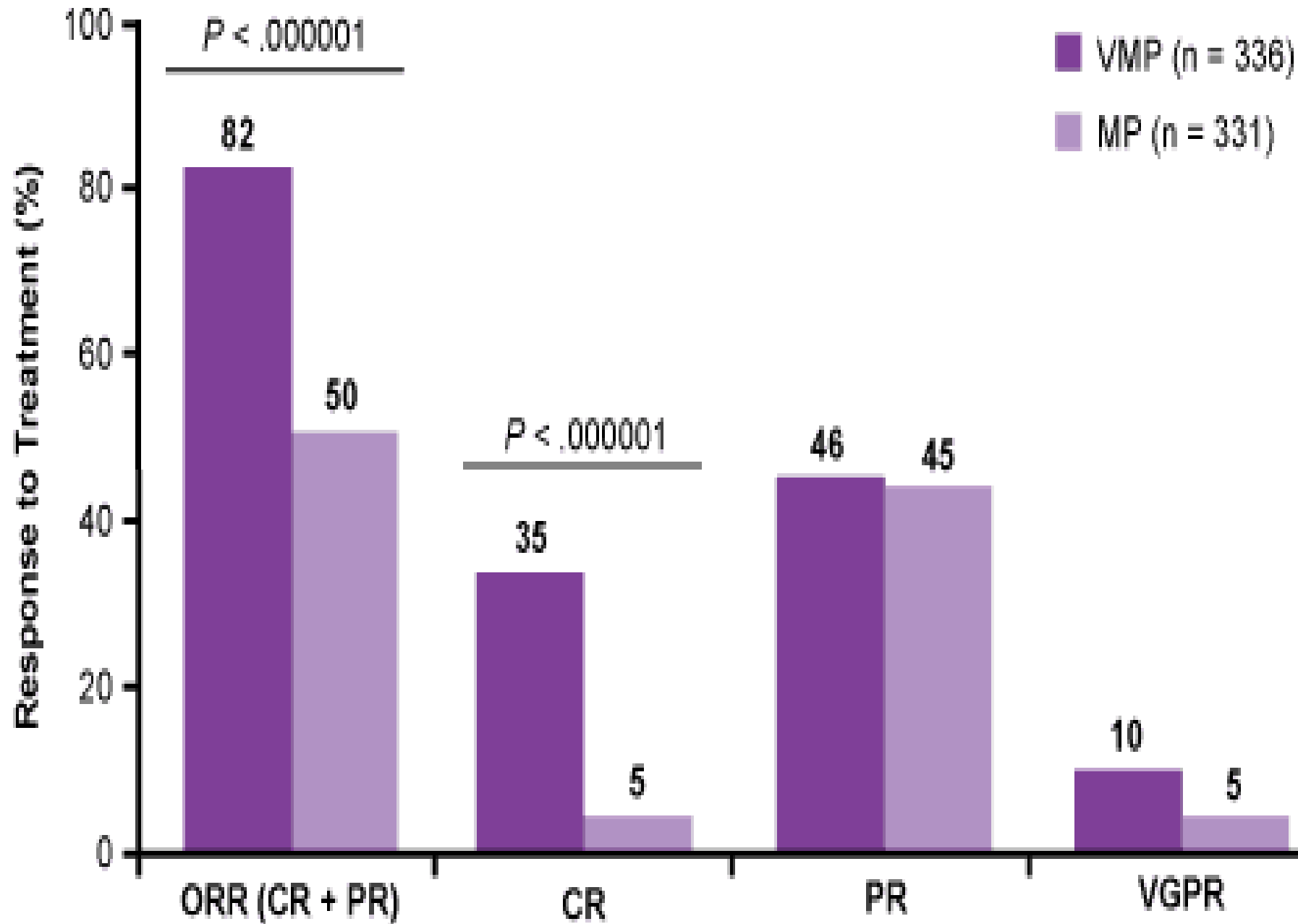
Charakterystyka demograficzna

	VMP, n=344	MP, n=338
Mężczyźni, %	51	49
Średnia wieku, lata	71	71
Wiek ≥ 75 lat, %	31	30
KPS $\leq 70\%$, %	35	33
ISS Stadium I / II / III, %	19 / 47 / 35	19 / 47 / 34
β_2 M < 2.5 / $2.5-5.5$ / > 5.5 mg/L, % (średnie stężenie β_2 M, mg/L)	12 / 55 / 33 (4.2)	12 / 55 / 33 (4.3)
Albuminy < 3.5 g/dL, % (średnie stężenie albumin, g/dL)	58 (3.3)	59 (3.3)
IgG / IgA / lekkie łańcuchy, %	64 / 24 / 8	62 / 26 / 8
Stężenie kreatyniny w surowicy, średnie (mg/dL)	1.1	1.1
Klirens kreatyniny/ $> 30-60$ / > 60 ml/min, %	6 / 48 / 46	5 / 50 / 46
Powikłania neurologiczne, %	18	20

Program VISTA: włączanie chorych trwało od XII 2004 r.
do IX 2006 r. – brało udział 151 Ośrodków na całym świecie

3-4 stopień wg WHO
działania uboczne

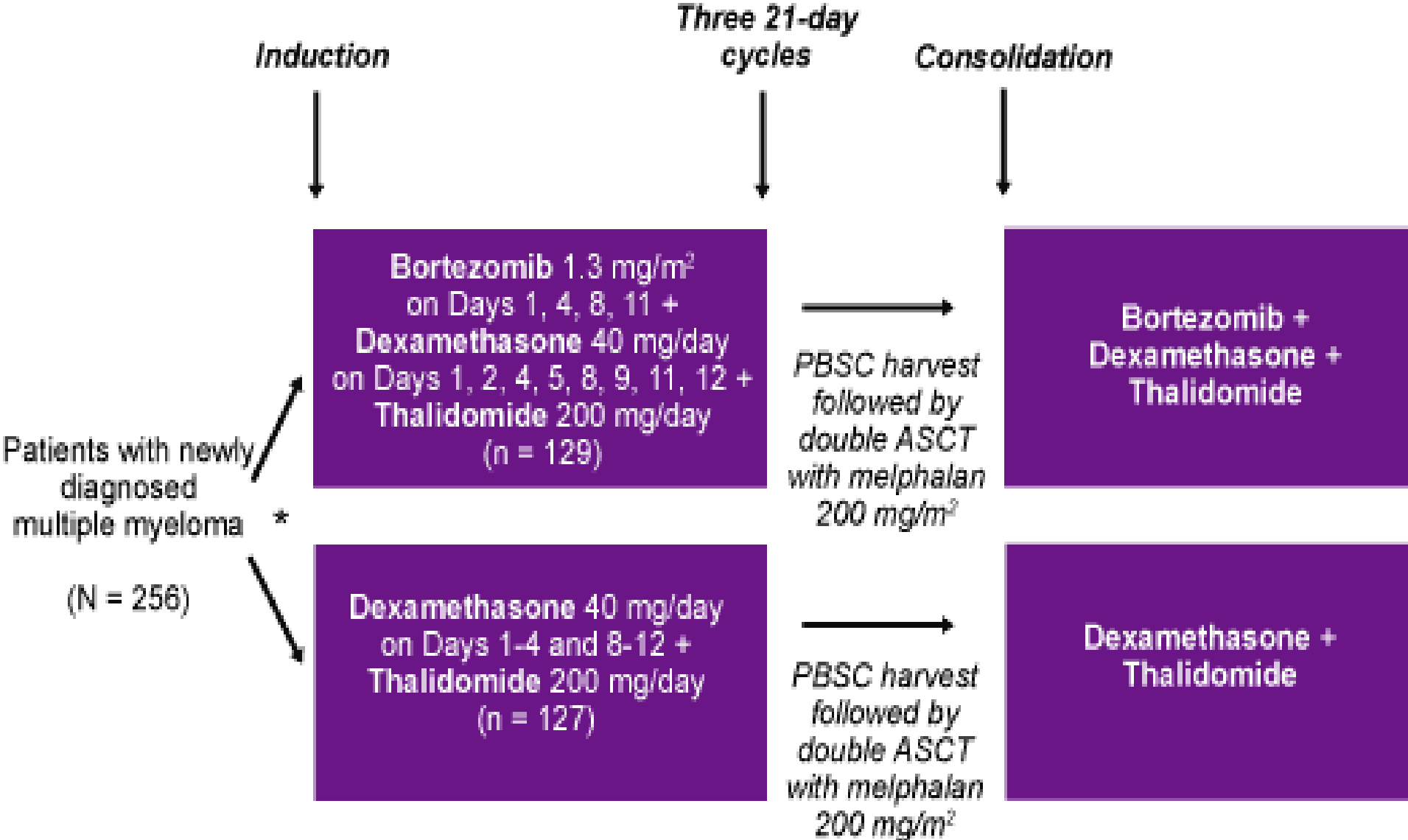
	<i>VMP</i> (<i>n</i> = 340)	<i>MP</i> (<i>n</i> = 337)
Neutropenia	40	38
Małopłytkowość	37	30
Anemia	19	28
Powikłania żołądkowo-jelitowe	20	5-6
Polineuropatia	13-14	0
Zmęczenie	8	2
Astenia	6-7	3
Zapalenie płuc	7	5
Herpes zoster	3	2



VGPR, very good partial response.

Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone stanowi wyższość nad terapią Thalidomide/Dexamethasone u chorych z de novo szpiczakiem mnogim jako terapia indukcyjna (1,2,3)

1. Cavo M, Patriarco F, Tacchetti P, et al. Bortezomib (*Velcade*)-thalidomide-dexamethasone (VTD) vs thalidomide-dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem cell (SC) transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM). ASH, 2007; Abstract 73.
2. Rajkumar SV, Blood E, Vesole DH, Shepard R, Greipp PR. Thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (EIA00): results of a phase III trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. ASH, 2004; Abstract 205.
3. Wang M, Giral S, Delasalle K, Handy B, Alexanian R. Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Hematology*. 2007;12:235-239.



PBSC, peripheral blood stem cell.

*Patients also randomized to DVT prophylaxis with enoxaparin 40 mg/day, aspirin 100 mg/day, or warfarin 1.25 mg/day.

Zastosowanie Bortezomibu/Thalidomidu/Dexametazonu było zdecydowanie lepszym rozwiązaniem od Thalidomidu/Dexametazonu dla chorych z obecnymi aberracjami cytogenetycznymi

<i>Zaburzenia cytogenetyczne</i>	<i>CR + nCR, %</i>		
	<i>Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone</i>	<i>Thalidomide/ Dexamethasone</i>	<i>p</i>
del13	43	4	< .001
t(4;14)	47	8	.002

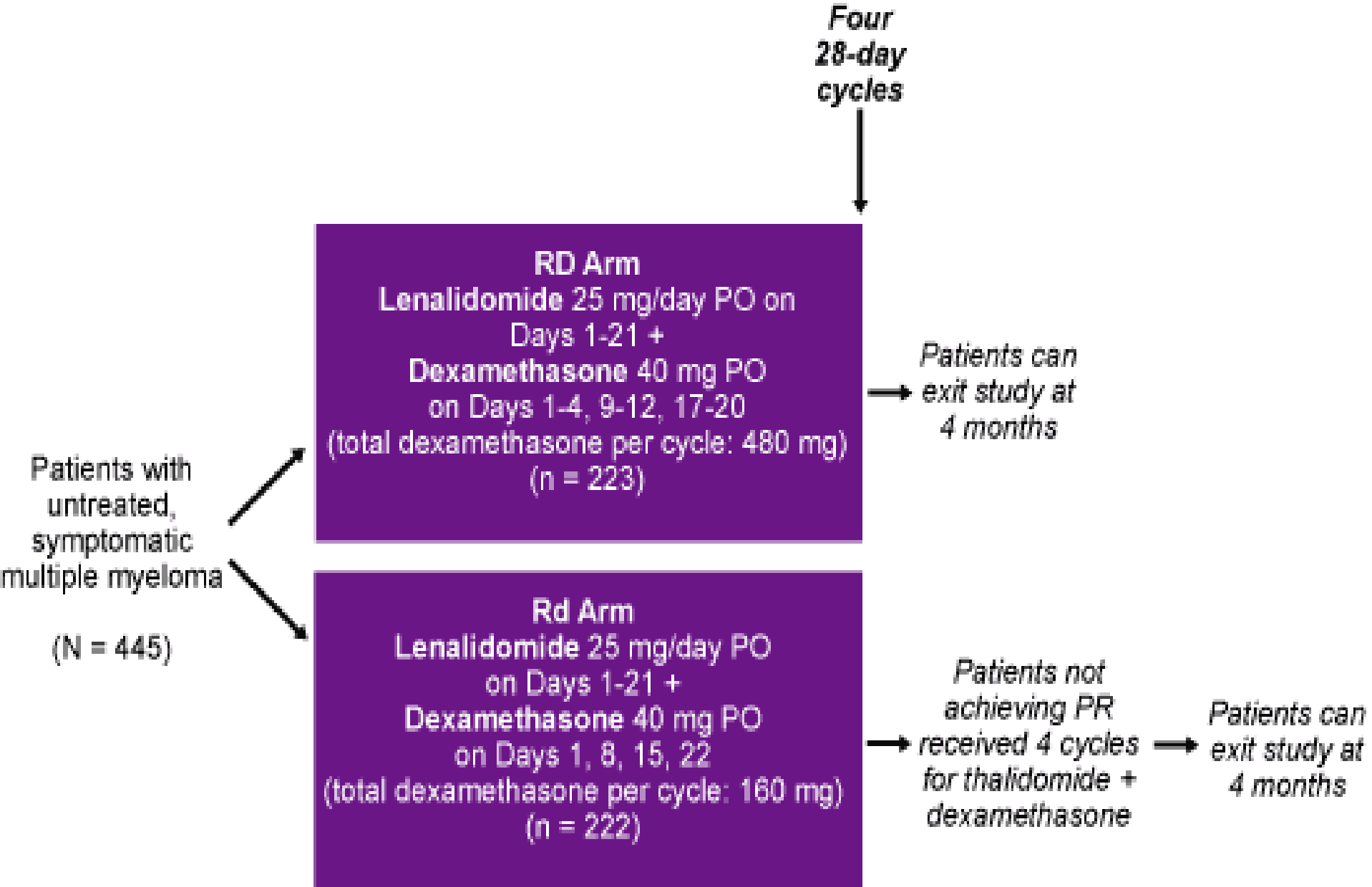
Jeśli chodzi o mobilizację do procedury auto-PBSCT to w obu ramionach było podobnie z równie dobrą efektywnością, bez znaczących różnic

Przed procedurą autologicznego przeszczepienia szpiku był widoczny istotnie statystycznie większy odsetek odpowiedzi klinicznych w ramieniu bortezomib/thalidomide/dexamethasone w porównaniu do grupy thalidomide/dexamethasone

<i>Odpowiedź %</i>	<i>Bortezomib/ Thalidomide /Dex (n= 74)</i>	<i>Thalidomide /Dex (n= 79)</i>	<i>p</i>
CR + nCR	57	28	< .001
CR	45	19	< .001
≥ VGPR	77	54	.003

Znacząco dłuższe przeżycie chorych z *de novo* szpiczakiem mnogim otrzymujących Lenalidomide z niskimi dawkami dexametazonu versus Lenalidomide i wysokie dawki dexametazonu (1,2)

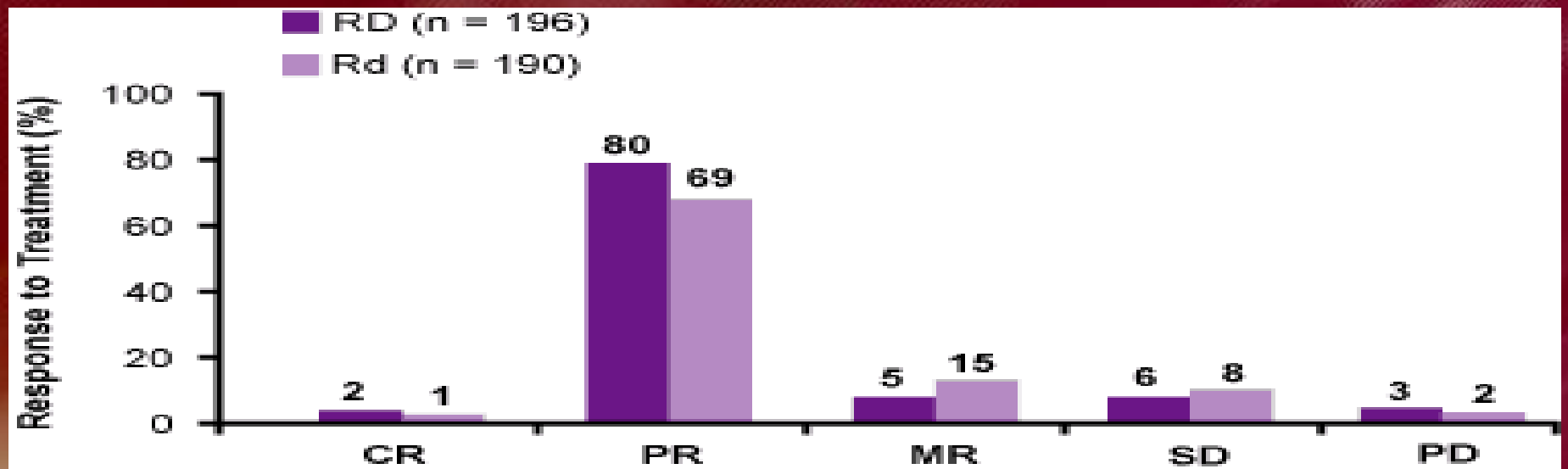
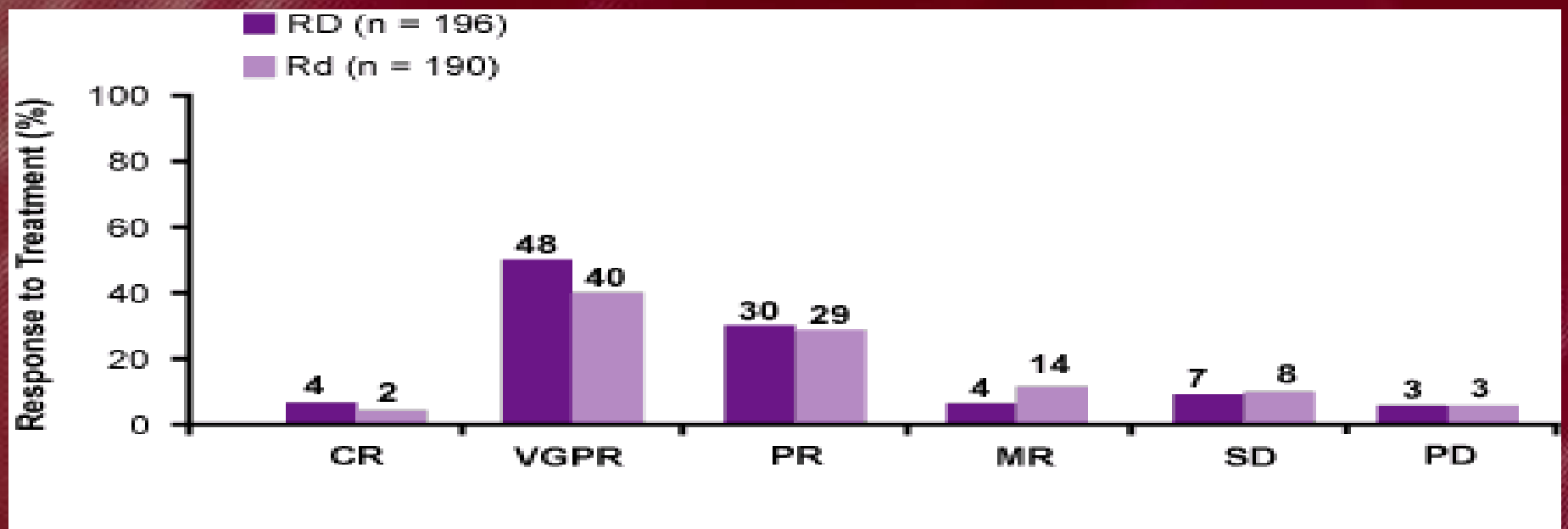
1. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) vs lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. ASH, 2007; Abstr. 74.
2. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. Blood. 2005;106:4050-4053



PO, orally.

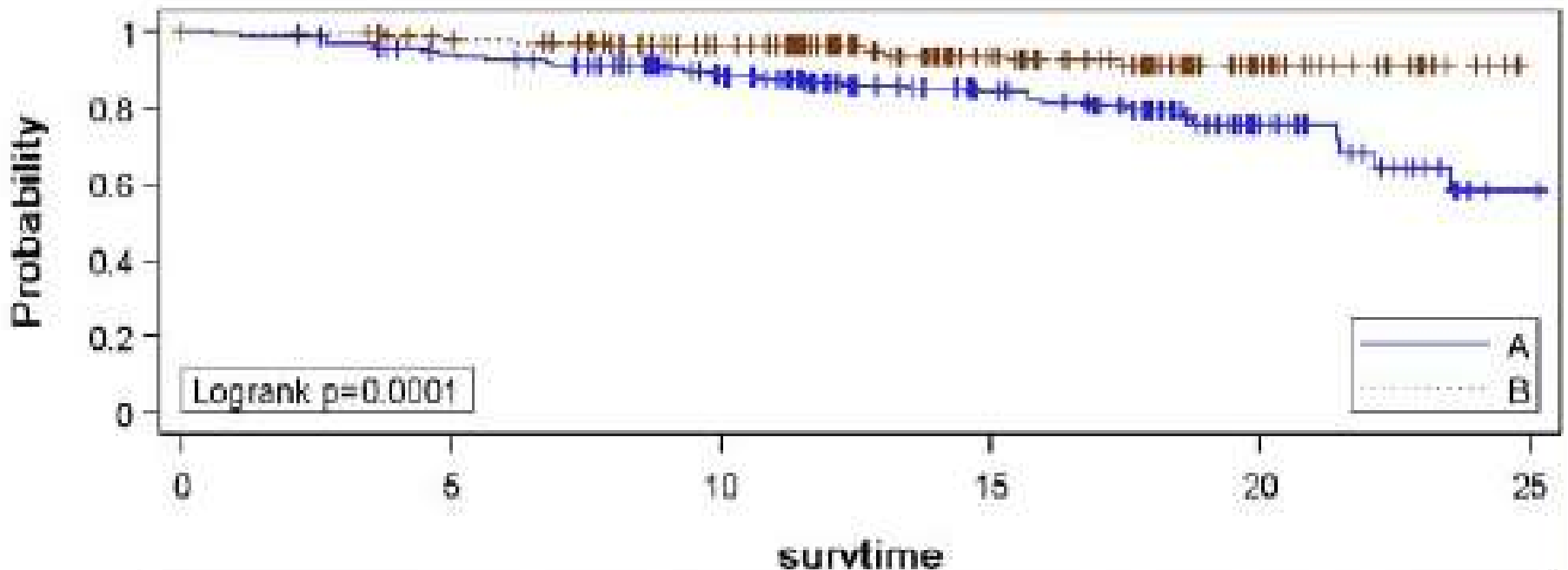
Poważne nie hematologiczne efekty uboczne po zastosowanym leczeniu

Toxicity (N=433 Ever Reported)	LD (N=217)	Ld (N=216)	P value
Any non hem toxicity (≥Grade 3)	52.1%	34.3%	<0.001
Toxicity of any type (≥Grade 4)	28.6%	18.1%	0.003
Early deaths (<4 months)	4.5%	1.4%	0.034
DVT/PE (AdEERS*)	23.8%	9.1%	<0.001
Infection/Pneumonia	14.7%	5.1%	<0.001
Hyperglycemia	9.7%	6%	0.05
Cardiac ischemia	2.8%	0.5%	0.05
Atrial fibrillation/flutter	2.3%	0.5%	0.09
Neuropathy	1.4%	0.9%	0.31



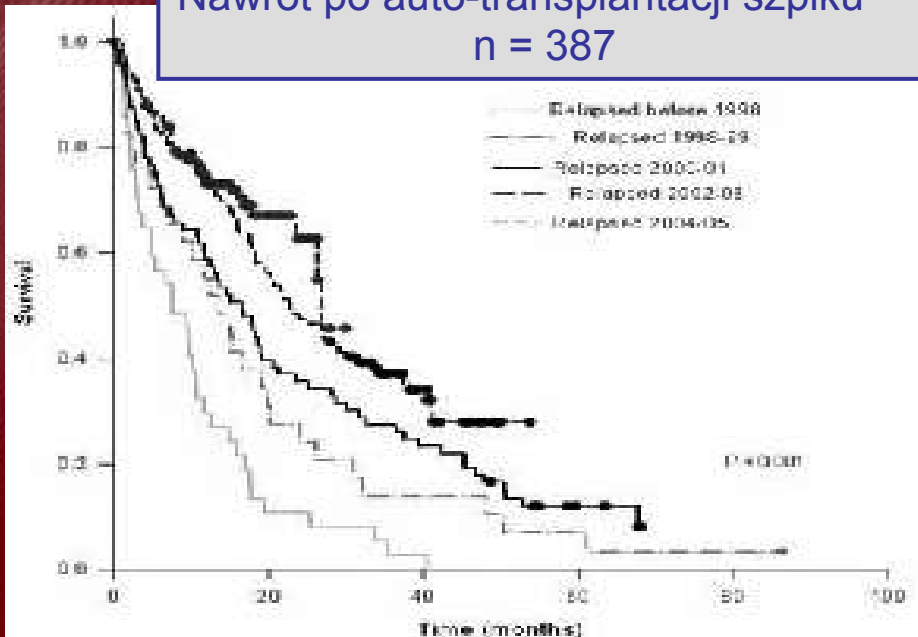
MR, minimal response.

Całkowite przeżycie



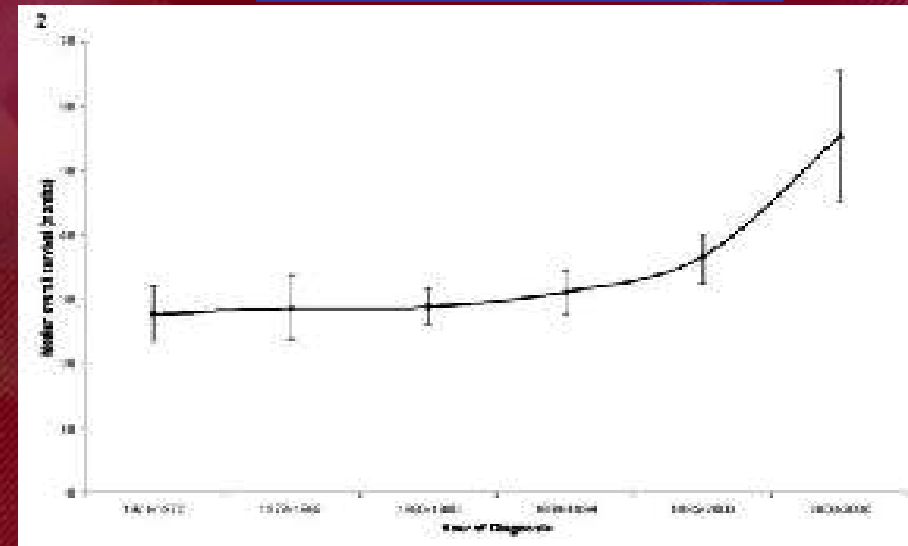
Szpiczak mnogi w erze nowych leków

Nawrót po auto-transplantacji szpiku
n = 387



Całkowite przeżycie > 2000
→ + 12 miesięcy

De novo MM (1971-2006)
n = 2981



Całkowite przeżycie > 1996
→ od 30 do 45 miesięcy

**Nowe leki (thalidomide, bortezomib i lenalidomide)
znacząco wydłużają przeżycie u chorych ze szpiczakiem mnogim**

Kumar i wsp. abstr 3594

*„XII Międzynarodowe Warsztaty Szpiczakowe”
odbędą się w New Delhi w Indiach
w dniach od 26 lutego do 1 marca 2009*

