

# Optymalna terapia pacjentów ze szpiczakiem mnogim

## Przypadki kliniczne



dr n. med. Artur Jurczyszyn

# Przypadek nr 1

## Nowy pacjent: Diagnoza i leczenie

Dwóch chorych zostało zdiagnozowanych z podobnymi historiami choroby

- Przewlekły ból żeber po prawej stronie i zmęczenie od około 4 miesięcy
- Badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej wykazało liczne ubytki osteolityczne w żebrach oraz duży ubytek w trzonie kręgu Th10.
- IgG = 5600 mg/dL. IgG $\kappa$  = 4.9 g/dL (białko monoklonalne)
- Hemoglobina = 9.8 g/dL; Leukocyty i płytki krwi – wartości prawidłowe; kreatynina = 0.9 mg/dL; wapń w surowicy i cały panel pozostałych parametrów biochemicznych były prawidłowe.
- Naciek w szpiku kostnym 40% plazmocytów; cytogenetyka/FISH prawidłowe
- $\beta_2$  microglobulina = 4.6 mg/dL; albumin 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 właściwie podjąć optymalną decyzję terapeutyczną?

- Wiek i płeć
- Szczegóły dotyczące szpiczaka: typ białka monoklonalnego; stadium zaawansowania; zaburzenia cytogenetyczne;...
- Natychmiastowa interwencja lekarska: leczenie bólu; terapia optymalna infekcji;...
- Inne problemy internistyczne: cukrzyca; problemy z sercem;...
- Sytuacja w pracy/ Rodzina: rodzaj pracy; dzieci;...
- Preferencje chorego



# Czynniki prognostyczne – stadium choroby

## International Staging System $\beta_2$ M / S. Alb

<b>Stage I</b>	Low $\beta_2$ M < 3.5* <i>plus</i> S. Albumin** $\geq$ 3.5 g/dL
<b>Stage II</b>	$\beta_2$ M < 3.5 <i>but low albumin</i> < 3.5 <i>or</i> $\beta_2$ M : 3.5 – < 5.5
<b>Stage III</b>	High $\beta_2$ M $\geq$ 5.5 mg/dL

Based upon 10-15 years follow-up

\* mg/dL

\*\* g/dL

# Strategia terapeutyczna

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



# Pacjent 1

## **47-letnia kobieta**

Jakie leczenie jest właściwe jeśli rozważamy przygotowanie do auto-przeszczepienia\*?

\*lub aby pozostać otwartym na terapię z wykorzystaniem transplantacji

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

1. VAD
2. Dexametazone samodzielnie
3. Thal/Dex
4. Bortezomib/Dex
5. Lenalidomide/Dex
6. “PAD” (Velcade/Adria/Dex)
7. Inne kombinacje lekowe aby uzyskać jak największy stopień CR/ VGPR, (np. CTD/VRD/BiRD....)

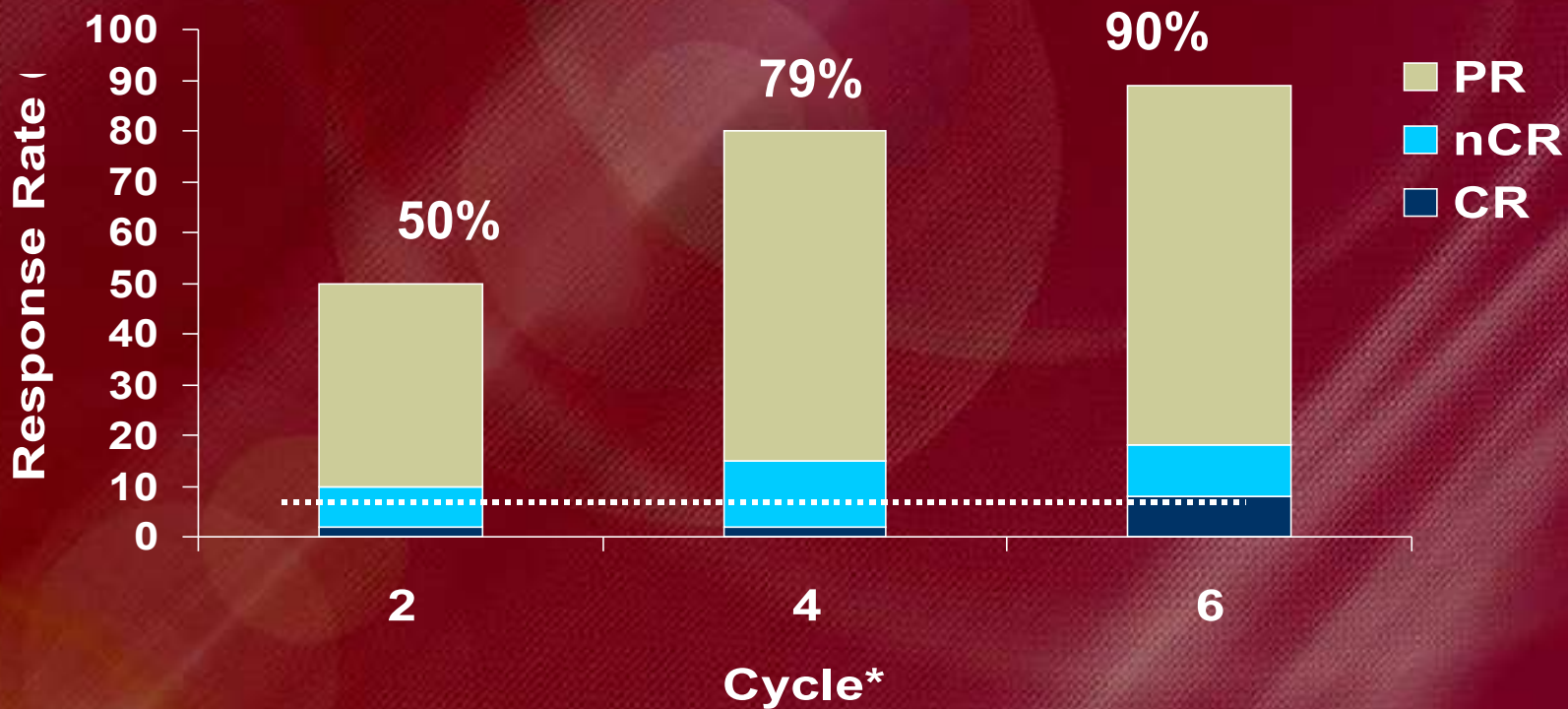
# III faza badania klinicznego: Thal/Dex vs Dex u chorych z „de novo” MM

## Wyniki

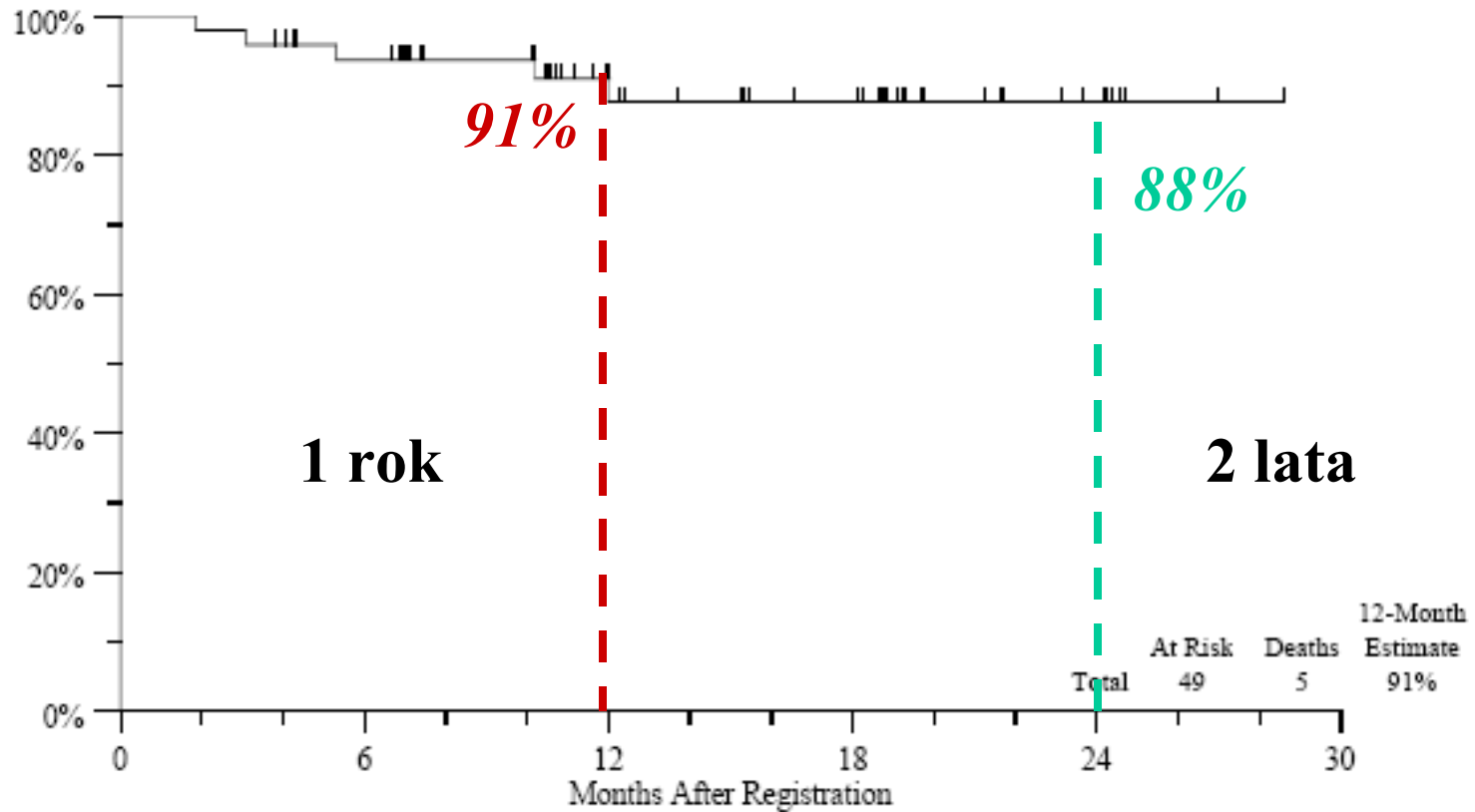
Outcome	Response (%)	DVT (%)
<b>Thal 200 mg/d + Dex 40 mg/d*</b> *d 1-4; 9-12; 17-20 for 4 mos	<b>63</b>	<b>18</b>
<b>VS</b>		
<b>Dex 40 mg/d* alone</b> *d 1-4; 9-12; 17-20 for 4 mos	<b>42</b>	<b>3</b>



# Velcade ± Dexamethasone u chorych z „de novo” MM



# Całkowite przeżycie (n=49)



# Opcje leczenia w pierwszej linii

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



# Czy osiągnięcie CR jest istotne?

<b>Leczenie</b>	<b>CR + VGPR</b>
<b>VAD</b>	<b>≤ 5%</b>
<b>Dex</b>	<b>&lt;5%</b>
<b>Thal/Dex</b>	<b>5-6%</b>
<b>Bortezomib/ Dex</b>	<b>20%</b>
<b>Lenalidomide/Dex</b>	<b>38%</b>
<b>PAD</b>	<b>24%</b>
<b>Inne kombinacje lekowe</b>	<b>50-60%</b>

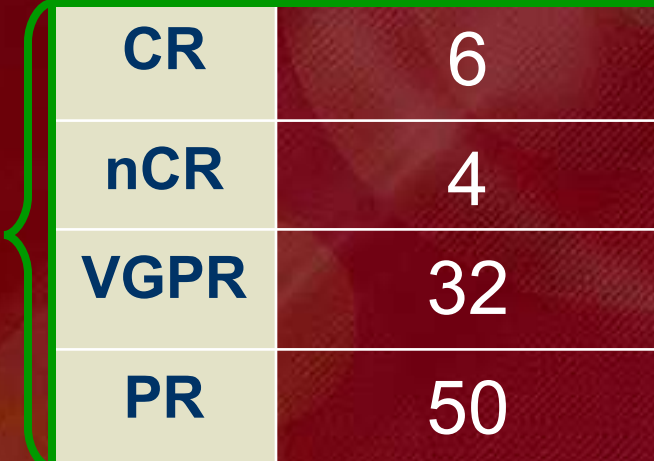
# Które kombinacje lekowe wybrać? Czym się w tym kierować?

1. CTD
2. VCD
3. VRD
4. CRD
5. VTD
6. Bortezomib/ Adria/ D (PAD)
7. C VTD
8. C VRD
9. "BiRD"
10. Other

# Lenalidomide/ Dex vs. "BiRD"

	Len/Dex	CORNELL BiRD
	N=34 %	N=42 ITT %
CR	6	26
nCR	4	17
VGPR	32	10
PR	50	40
SD	8.8	7

92%



93%





# Pierwszo-liniowa terapia: czym się kierować w wyborze leczenia

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

# Aktualne pytania

- Czy osiągnięcie CR/VGPR jest ważne przed procedurą autoprzeszczepową?
- Czy przeszczep jest niezbędny, jeśli zostanie osiągnięta CR/VGPR po leczeniu indukcyjnym?



# Rola transplantacji

- Czy wykonywać po indukcji jedną autotransplantację?
- Czy decydować się na przeszczep tandemowy?
- Jaka jest rola allo, mini-allo, or 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  $\beta_2$ mikroglobuliny
  - Prawidłowa wartość albumin w surowicy
  - Brak niekorzystnych anomalii chromosomowych
- Młodszy wiek w chwili diagnozy

# Długotrwała, ciągła remisja (PR + CR) jako najlepszy wskaźnik długotrwałego przeżycia przy tzw. "Total Therapy" 2



**Table 3 Multivariate Analysis of Baseline and 5-Year Features Affecting Survival Beyond 5 Years**

Variable	n/N (%)	HR (95% CI)	P Value
Age at Enrollment	N = 230	1.03 (1.01-1.05)	0.021
Hemoglobin < 10 g/dL at Enrollment	55/230 (24)	1.82 (1.09-3.03)	0.022
Continuous Remission	161/230 (70)	0.25 (0.15-0.42)	< 0.001



# Jak sytuacja wygląda u starszych pacjentów?

*78-letnia kobieta*

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

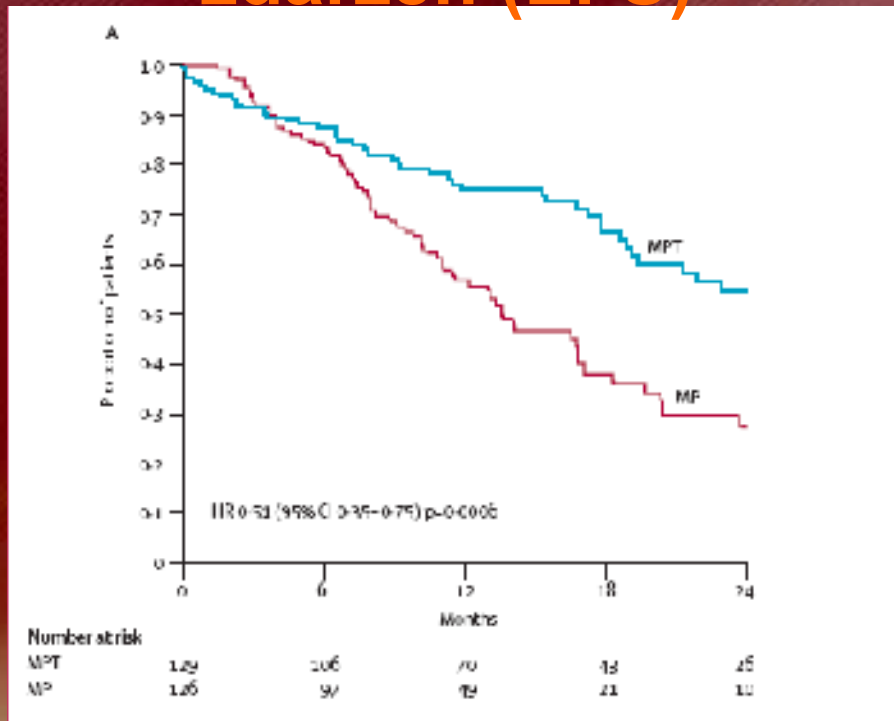


# **Które leczenie pierwszo-liniowe wybrać, jeśli nie planujemy przeszczepienia (wiek >65 rż)**

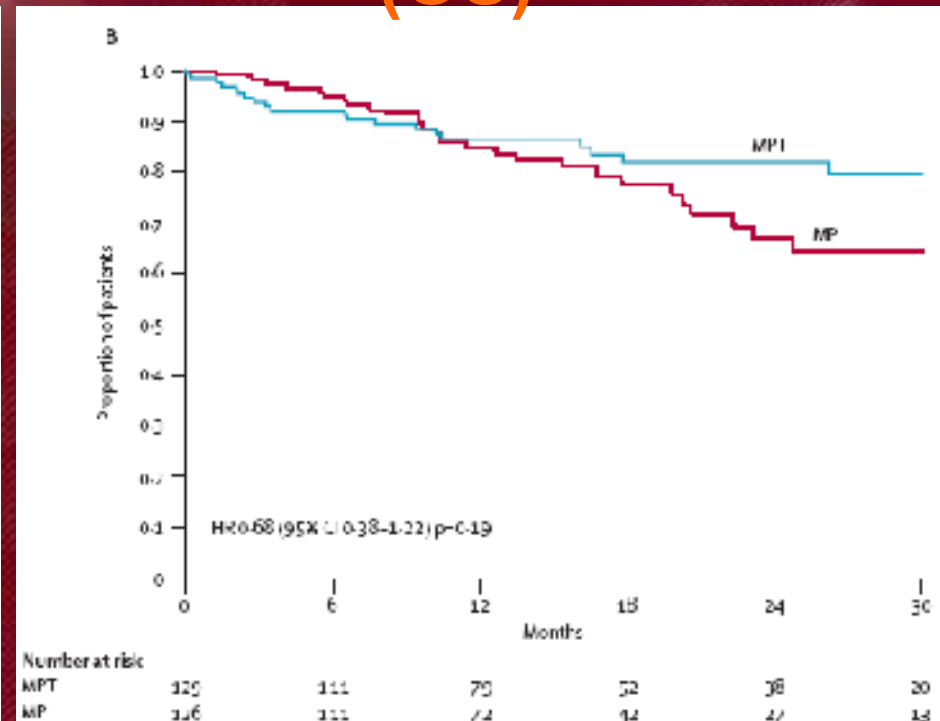
- 1. MP**
- 2. MPT**
- 3. Bortezomib/ MP**
- 4. Revlimid/ MP**
- 5. CTD ( lub P)**
- 6. Thal/ Dex**
- 7. Bortezomib/ Dex**
- 8. Lenalidomide/ Dex**
- 9. Dexametazone samodzielnie**
- 10. Inne**

# MP vs. MPT

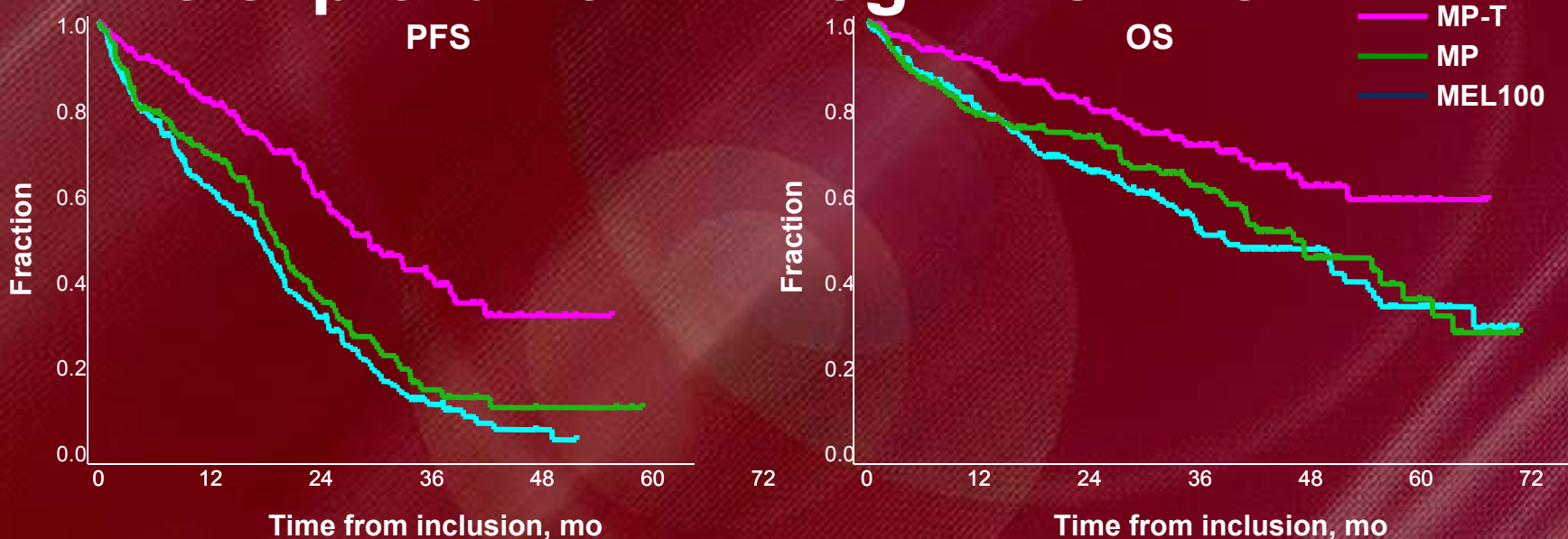
## Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)



## Całkowite przeżycie (OS)



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



Treatment	PFS, mo	<i>P</i> value	OS, mo	<i>P</i> value
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



# Przypadek nr 2: pacjent wysokiego ryzyka

Dwóch chorych zostało zdiagnozowanych z podobnymi historiami choroby

- 60-letni mężczyzna
- Poważny i 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%  $\lambda$  monoclonal protein. FREELITE 1420 mg/dL.
- $\beta_2$  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 MM z delecją chromosomu 13

## Badanie APEX

- Del(13) – nie ma żadnego efektu jeśli chodzi o całkowite przeżycie 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 Ca w surowicy
- Płytki krwi < 150,000/ mm<sup>3</sup>
- 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?

# Przypadek 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 $\lambda$  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...

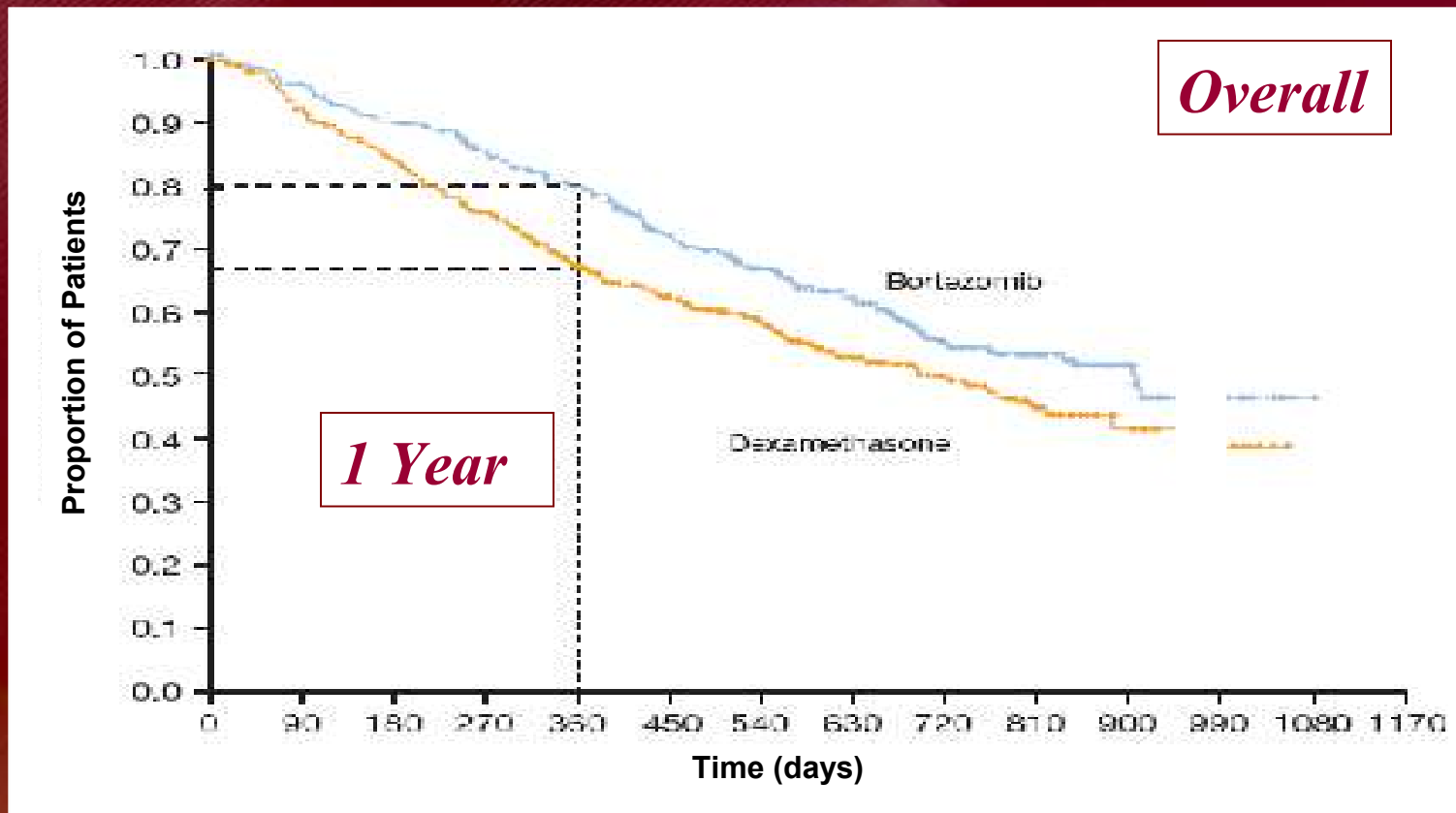
1. Ścisła obserwacja i monitoring chorego jest najlepszym rozwiązaniem
2. W niektórych sytuacjach niezbędna jest natychmiastowa terapia
3. Możliwe są też inne rozwiązania



**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 dobre rozwiązanie
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 lepszym 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

- Dex „solo”
- VAD-opodobne cykle
  - VAD, Hyper C-VAD, C-VAMP
- Stem cell transplant
  - Autograft or allograft
- Leki alkilujace
  - Ciągłe podawanie Endoxanu lub kombinacji z tym lekiem
  - Dożylny Endoxan
  - MP lub VBMCP 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**



# “Wybrane leki w I/II fazie badań klinicznych”\*

- AP 23573 (Rapamycin)
- Avastin (VEGF CCI-779)
- Erbitux (EGFR)
- Perifosine (Akt)
- Bay 43-9006 (VEGF)
- PXD 101 (Histane deacetylase [HDAC])
- RAD001 (Rapamycin)  
(see CCI-779)
- SC10-469
- XL999 (VEGF)
- Actimid (CC-4047)
- Imexon (Rapamycin)
- Atiprimod
- Circumin
- 210 101 (organic arsenic)
- KOS-953 (HSP-90)
- IGF-IR
- CHIR-258 (FGFR3)
- HUN901-DMI (CD56)
- RTA 402 (NFkB)
- SAHA (HDAC)
- NPI-0052 (Proteasome)
- Reseratrol (czerwone wino)

\* Alfabetycznie