

Thalidomid v léčbě mnohočetného myelomu

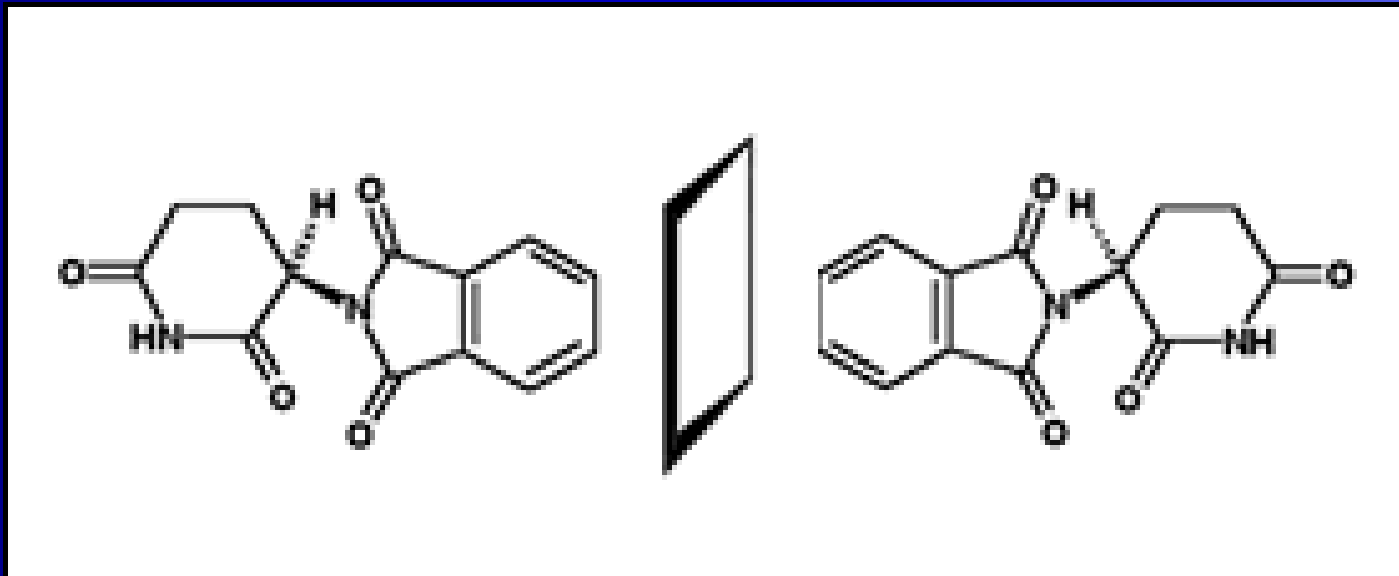
J. Minařík, V. Ščudla, M. Zemanová

III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

Velké Bílovice, 2007

Thalidomid

- α -Phthalimidoglutarimide
- (\pm) -N-(2,6-Dioxo-3-piperidyl)phthalimide
- (\pm) -N-(2,6-Dioxo-3-piperidinyI)-1H-isoindol-1,3(2H)-dione



R-thalidomid

S-thalidomid

Teratogenita thalidomidu (Contergan)

- Amelie (chybění končetin)
- Fokomelie (zkrácení končetin)
- Hypoplasticita kostí, chybění kostí
- Abnormality zevního ucha (chybění aurikuly, malý nebo chybějící zvukovod)
- Ochrnutí tváře
- Abnormality oka (anoftalmus, mikroftalmus)
- Vrozené defekty srdce
- V malé míře malformace GI traktu, močových cest a pohlavních orgánů
- Perinatální mortalita až 40%

Návrat thalidomidu

- 1965 – *Olson et al.* - zpomalení progresu u jednoho nemocného s MM¹
- 1999 **Arkansas** – thalidomid pro refrakterní/relabující myelom²:
Protokol s eskalací dávky 200-800mg
- 2%CR, 12%VGPR, 10% PR, 7% MR,
- **ORR 31%**

¹*Olson KB, Hall TC, Horton J, Khung CL, Hosley HE. Thalidomide (N-phthaloylglutamimide) in the treatment of advanced cancer. Clin Pharmacol Ther 1965; 6: 292-7.*

²*Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, Spencer T, Zeldis J, Munshi N, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. Blood 2001; 98: 492-4.*

Thalidomid v monoterapii

Autor	ORR	Citace
Yakoub-Agha	66%	<i>Hematol J 2002; 3: 185-92</i>
Petrucci	63%	<i>Hematol J 2003; 4(suppl 1):S59</i>
Dmoszynska	56%	<i>Hematol J 2003; 4(suppl 1): S34</i>
Tosi	46%	<i>Haematologica 2002; 87:408-14</i>
Wu	45%	<i>Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146:1445-8</i>
Neben	42%	<i>Br J Haematol 2001; 115: 605-8</i>
Barlogie	37%	<i>Blood 2001; 98: 492-4</i>
Grosbois	32%	<i>Blood 2001; 98: 163a</i>
Mileshkin	28%	<i>Blood 2003; 102: 69-77</i>
Neuwirtová, Špička	48%	<i>Transfuz Hemat dnes 2002; 8 (1): 13-19</i>
Celková odpověď	42% (CR + PR + MR) CR + PR \cong 30%	

Volně dle: Joshua DE. Thalidomide in the treatment of multiple myeloma, *Haematologica reports 11 (vol 1), 2005: 1-6.*

Účinky thalidomidu

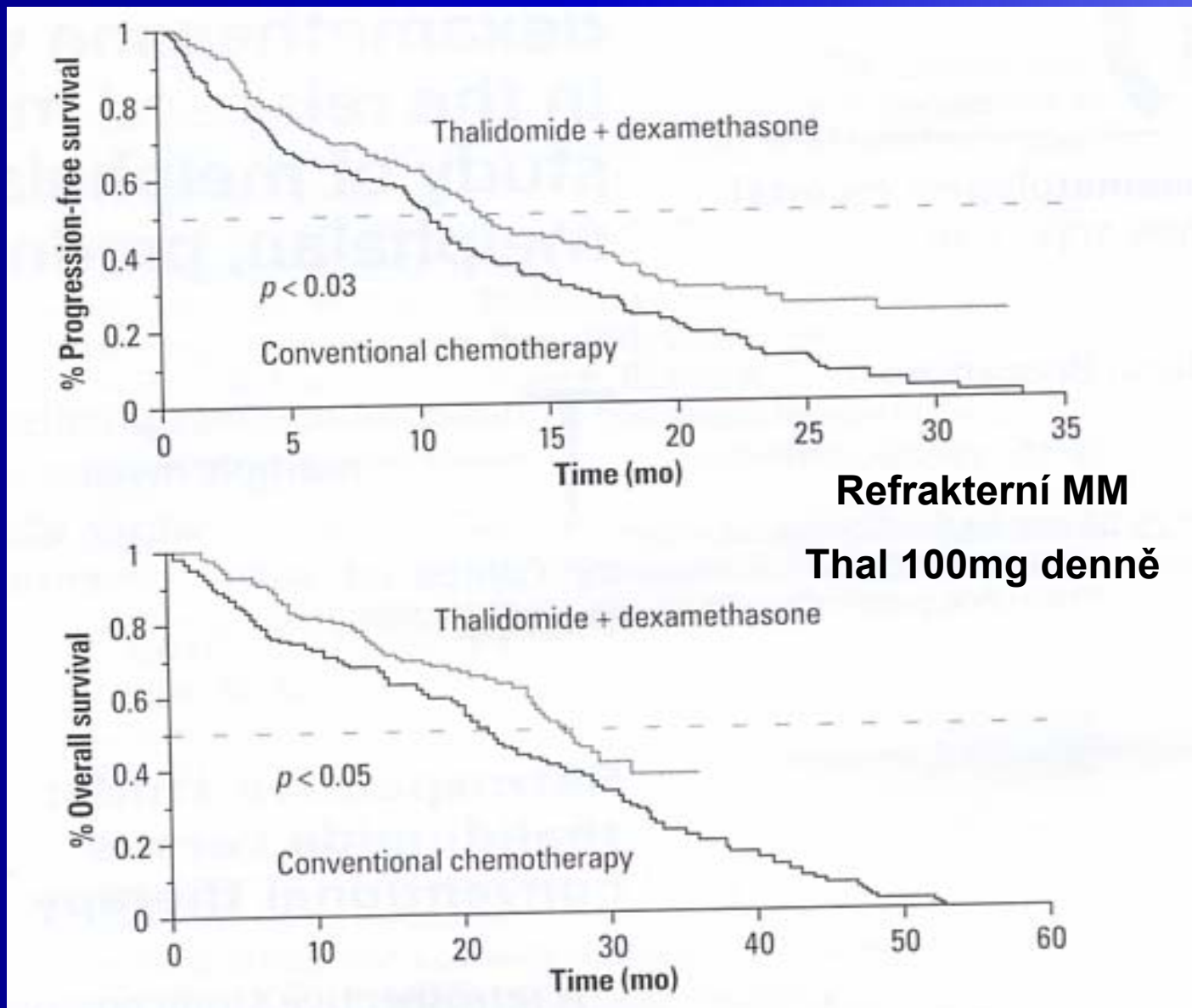
„biological-based“ efekt

- Přímý cytotoxický efekt na maligní buňky - stimulace CD8+ T-ly
- Blokace angiogeneze (blokáda růstu fibroblastů, blokace VEGF)
- Down-regulace IL-6 a TNF- α , snížení vazby NF- κ B
- Stimulace anti-CD3 T-lymfocytů
- Indukce sekrece IFN a IL-2 (Th1 odpověď)
- Inhibice adheze nádorových buněk a mikroprostředí kostní dřeně
- Zvýšení počtu NK buněk
- Indukce apoptózy myelomových plazmocytů
- Zástava růstu v G1 fázi buněčného cyklu
- „přímý antimyelomový efekt“ – in vitro
- Synergista „konvenčních chemoterapeutik“

Thalidomid v kombinacích

Thal + Dex	55	<i>Dimopoulos MA et al. Ann Oncol 2001;12:991-5</i>
	66	<i>Palumbo A et al. Haematologica 2001, 86(4): 399-403</i>
	72	<i>Weber D et al. J Clin Oncol 2003; 21:16-9</i>
	64	<i>Rajkumar SV et al. J Clin Oncol. 2002 Nov 1;20(21):4319-23</i>
TCD	77	<u><i>Garcia-Sanz R, San Miguel J et al. Hematol J 2002; 3(1):43-8</i></u>
	83	<i>Garcia-Sanz R, San Miguel J et al. Leukemia 2004; 18: 856-63</i>
	84	<i>Dimopoulos MA et al. Hematol J 2004; 5: 112-7</i>
	90	<i>Kyriakou Ch et al. BritJ Hemat 2005, 129 (6)</i>
T-CED	86	<i>Moehler T et al. Blood 2003; 102:2562.</i>
Thal + VNC + Doxil+ Dex	80	<i>Agrawal NR et al. Blood 2003; 102:831.</i>
VTD	92	<i>Zangari M et al. Blood 2003; 102:830.</i>
Low dose Thal + Velcade + Doxil	65	<i>Chanan-Khan AA et al. Leuk Lymphoma 2005;46:1103-4</i>
Thal + Velcade + ADM + Dex		<i>Hollming K et al. Blood 2004; 104:2399.</i>
Celková odpověď		až 90%(CR+PR+MR), PR 50%,CR 10%

Thalidomid v kombinacích



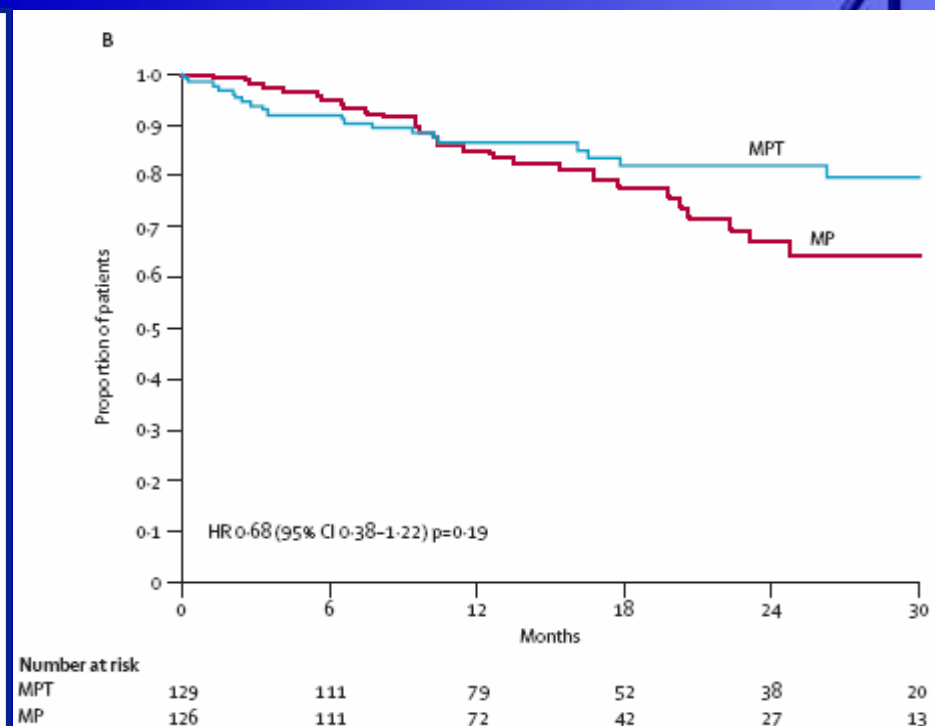
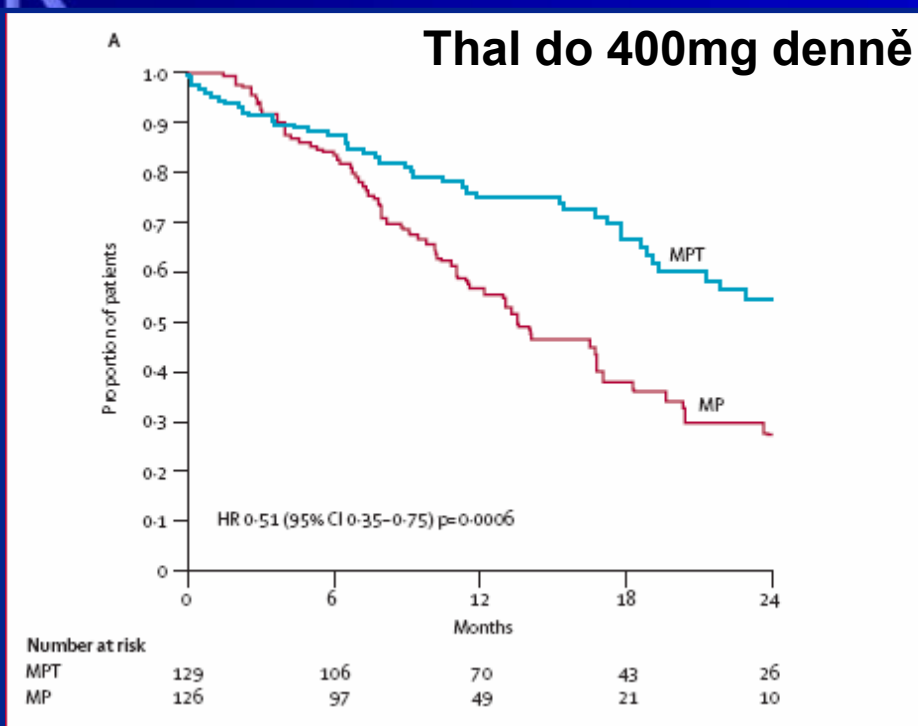
Thalidomid v primoléčbě

MP + Thal vs MP	84%	<i>Facon et al. Blood 2004; 104:206.</i>
	93%	<i>Palumbo et al. ASCO suppl 2004;6549.</i>
Thal vs Thal+Dex vs Dex	36vs72%	<i>Weber et al. J Clin Oncol 2003; 21:16-9.</i>
	58%	<i>Rajkumar SV et al. Blood 2004; 104:205.</i>
Thal+Dex vs VAD	76%	<i>Cavo et al, Blood 2005;1182.</i>
VTD vs Velcade	69%	<i>Alexanian et al, ASH abstract #210, 2005.</i>
	76%	<i>Rajkumar et al. J Clin Oncol 2002; 20:4319-23.</i>
Celková odpověď'		36-93%
X		
MP+ASCT vs MPT + ASCT	62%CR	<i>Barlogie et al. N Engl Jmed 2006; 354(10):1021-30.</i> (více CR a EFS, nikoli však OS)

Thalidomid v primoléčbě

Event-free survival

Overall survival

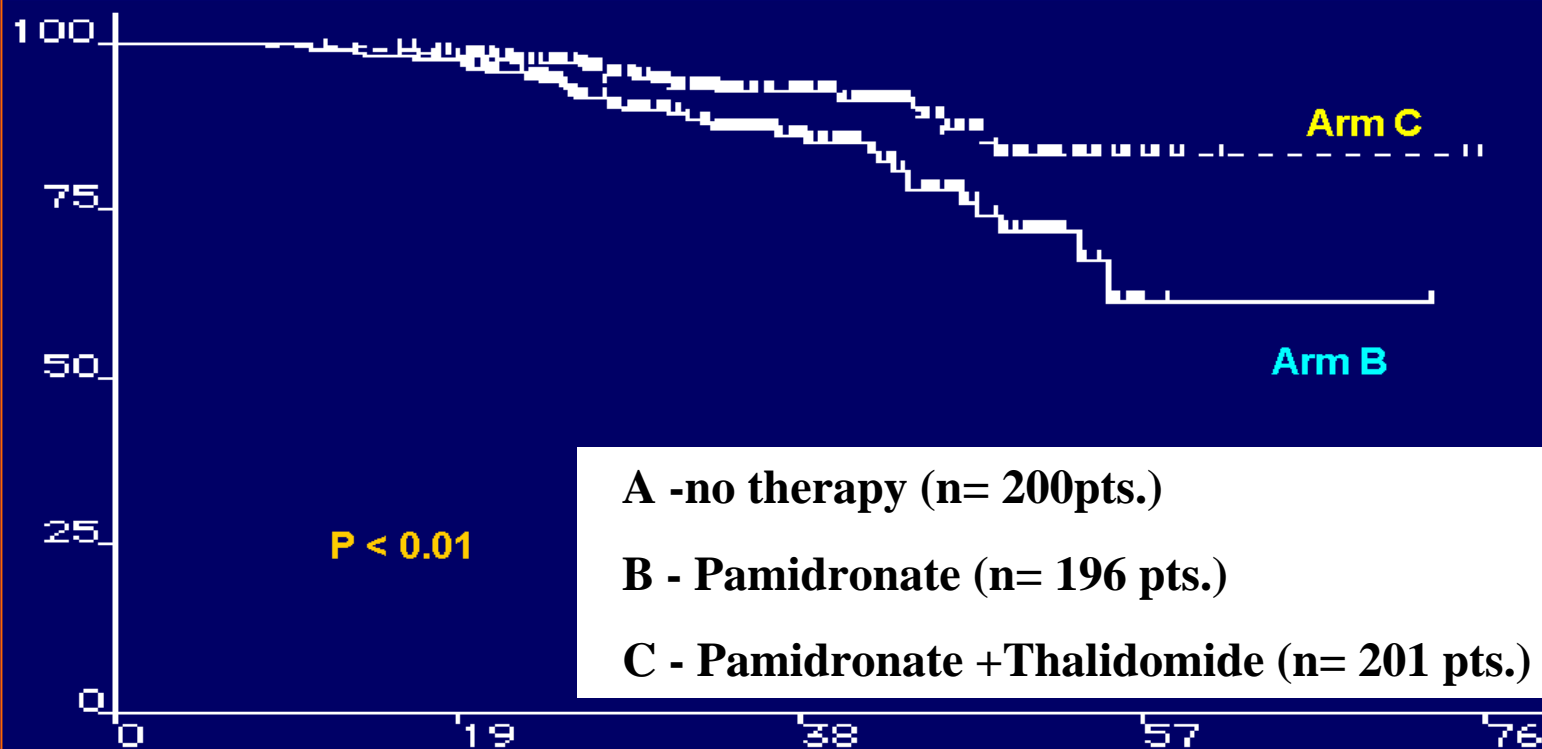


Thalidomid v udržovací terapii

<i>Tosi et al. Eur J. Hematol 2005; 74 (3): 212-6.</i>	(evaluace toxicity) 200-400mg
<i>Stewart et al. Clin cancer res 2005; 10 (24):8170-6.</i>	PFS 32-42 měsíců (od dg.), 200-400mg
<i>Dimopoulos et al. Hematol J 2004; 5(2):112-7.</i>	Režim CTD (400mg) – TTP 12 měsíců
<i>Sahebi et al. Bone Marrow Transplantaton 2006; 37: 825-829</i>	2-leté OS 83%, PFS 49%, (200mg)
<i>Attal et al. Haematologica 2005; 90 (suppl 1): 17. (Thal 400mg vs bisfosfonáty vs 0)</i>	4-leté EFS 52% vs 37 vs 36%

Thalidomid v udržovací terapii

IFM 99 02 : Overall Survival According to Thal (Arm B versus Arm C).



abnormální erytrocyty, aftozní stomatitis, agitace, akné, akutní renální selhání, alopecie, ALP, alterace hlasu, amblyopie, amenorrhea, amnézie, amyloidoza, angina pectoris, angiodém, anorexie, anxiety, aplastická anemie, apnea, artritida, arytmie, ascites, ataxie, avitaminózy, benigní kožní neoplázie, bilirubinemie, bolest horních končetin, bolest na hrudi, bolest očí, bradykardie, bronchitida, cellulitida, cerebrovaskulární poruchy, cirkumorální parestázie, cyanoza, dehydratace, dýchací kůže, demence, deprese, dermatitida, diabetes, diplopie, dysestezie, dysfagie, dyskineze, dyspepsie, dyspnoe, edém plic, ekzém, emfyzem, emociální labilita, eructace, eosinofilie, epistaxe, erythema nodosum, erytroleukemie, esofagitida, euforie, exfoliativní dermatitida, fibrinace sítnice, fitulence, flu-like syndrom, fotosenzitivita, galaktorrhoea, gastritida, gastrointestinální křeče, gastrointestinální poruchy, granulocytopenie, gynekomastie, hematurie, hepatitida, hernie, herpes simplex, hluboká žilní tromboza, hluchota, Hodgkinův lymfom, nodulární skleróza, horečka, hormonální poruchy, hyperestézie, hyperglykémie, hypercholesterolemie, hyperkalémie, hypersenzitivita, hypertenze, hypertonie, hyperurikémie, hypoglykemie, hypochromní anemie, hypokalcemie, hypomagnesemie, hypoproteinemie, hypotenze, hypotenze, hypothyreóza, cholangitida, cholestatický ikterus, chronická myelocytární leukemie, ichthyóza, infarkt myokardu, infekce HCD, inkoordinace, insomnie, kašel, kazivost zubů, kolitida, kongestivní srdeční poruchy, konjunktivitida, křeče, leukemie, leukocytoza, leukopenie, lomivost nehtů, lymfedém, lymfopenie, makrocytární anemie, megaloblastická anemie, meningitida, metrorrhagie, migrény, mikrocytární anemie, močová kámen, mozgový absces, myasthenie, myalgie, myasthenie, myxedém, nekroza kůže, nervozita, neuralgie, neuritida, neuropatie, neutropenie, nystagmus, obstrukce žlučových cest, oligurie, orchitida, ospalost, otok tváře, otoky končetin, palpitační, pancytopenie, pankreatitida, parestázie, periferní neuritida, periferní neuropatie, perikarditida, periodontitida, petechie, plicní embolie, pneumonie, pocení, polakisurie, porucha dásní, porucha chuti, porucha periferního prokrvení, porucha tvorby slz, poruchy elektrolytů, poruchy pasáže, poruchy sekrece ADH, porušení periostu, poškození kloubů, proteinurie, pruritus, psoriáza, psychóza, purpura, pyurie, Raynaudův syndrom, rýma, sňání, sarkom, sčebaziny, seborrhea, sypse, snížená clearance, snížení CD4, snížení fosforu, snížení lipidů, snížení reflexů, splenomegalie, suchá kůže, stomatitis, suchá kůže, suchost očí, suchost v ústech, syndrom pánevního dna, syndrom Sever-Johnston (inkapacitní), synkopy, šelesty, tachykardie, tinnitus, tremor, trombocytopenie, tromboflebitida, ulcerace žaludku, urtikárie, vasodilatace, vertigo, vesikulobulózní vyrážka, virové infekce, vyrážka, závratě a ortostatická hypotenze, zmatenost, zvětšená játra, zvětšení průšních žláz, zvracení, zvýšená chuť k jídlu, zvýšená nálož retrovirové RNA u HIV infekce, zvýšená urea, zvýšené jaterní testy, zvýšené LDH, zvýšení lipáz, zvýšení sedativního účinku alkoholu, zvýšení sedativního účinku barbiturátů, zvýšení sedativního účinku chlorpromazinu, zvýšení sedativního účinku reserpinu,...

Thalidomid – nežádoucí účinky

- **Časté a závažné:**

- **Periferní neuropatie** 9-75%
* dop. podávání do 6měsíců, pečlivé klinické hodnocení spíše než EMG
- **Hluboká žilní trombóza (kombinace se steroidy)** 2,5-27%
- **Alergická reakce** 3-35%

**Mileshkin L. et al. Development of Neuropathy in Patients With Myeloma Treated With Thalidomide: Patterns of Occurrence and the Role of Electrophysiologic Monitoring, J of Clin Oncol 2006; 24(27): 4507-14*

Thalidomid – nežádoucí účinky

- Časté a méně závažné
 - Ospalost, sedace 6-77%
 - Závratě, slabost 25-67%
 - Zácpa 18-86%
 - Otoky 0-8,3%
 - Neutropenie 2-26%
 - Bradykardie 4-19%
- U **renálního postižení** – hyperkalemie (v prvních týdnech podávání) **X** obecně - bezpečný i u renálního selhání*

*Fakhouri et al. Brit J Haematol 2004; 125:90-102

Tosi et al Eur J Haematol 2004; 73: 98-103

Thalidomid v ČR

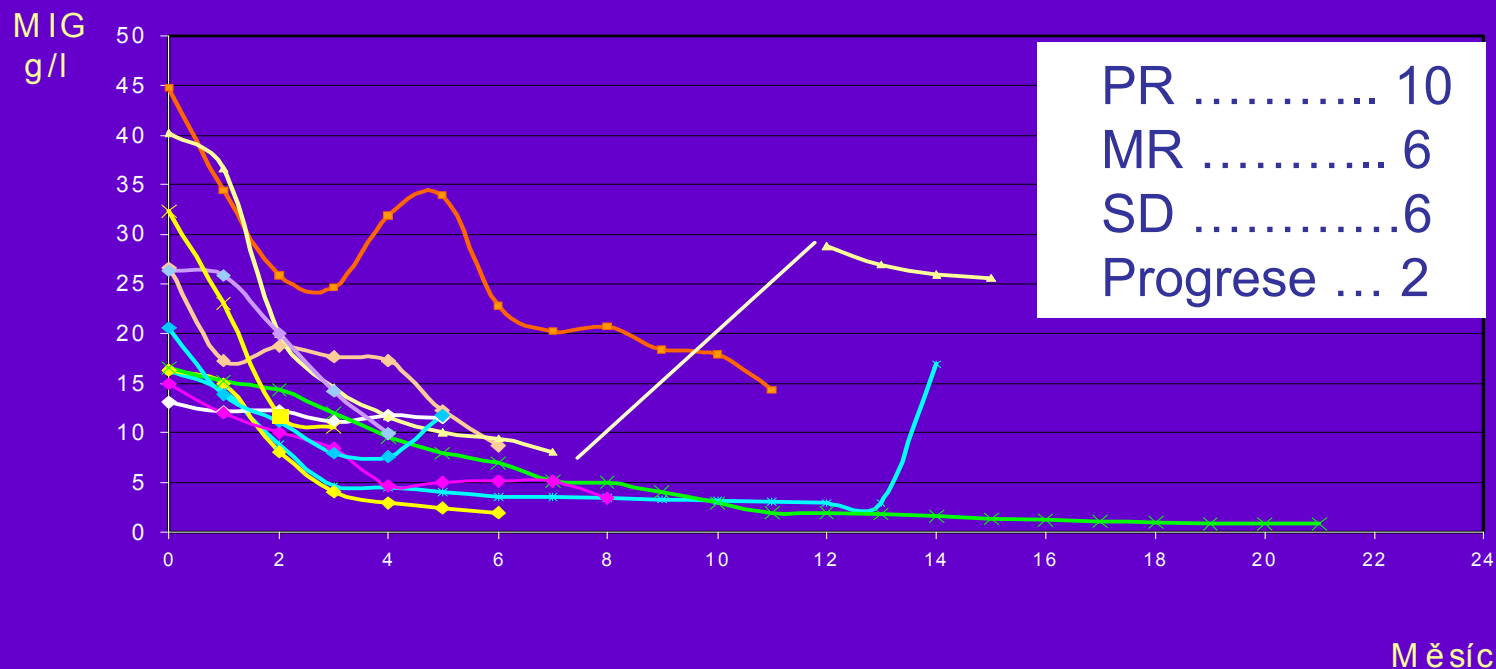
- Od roku 2002 **Thalidomid** (Grünenthal)
- Od roku 2005 **Myrin** (Lipomed)
- Režimy s nízkou dávkou thalidomidu 50-100 – (200mg) - **dostupnost!**

Thalidomid v ČR

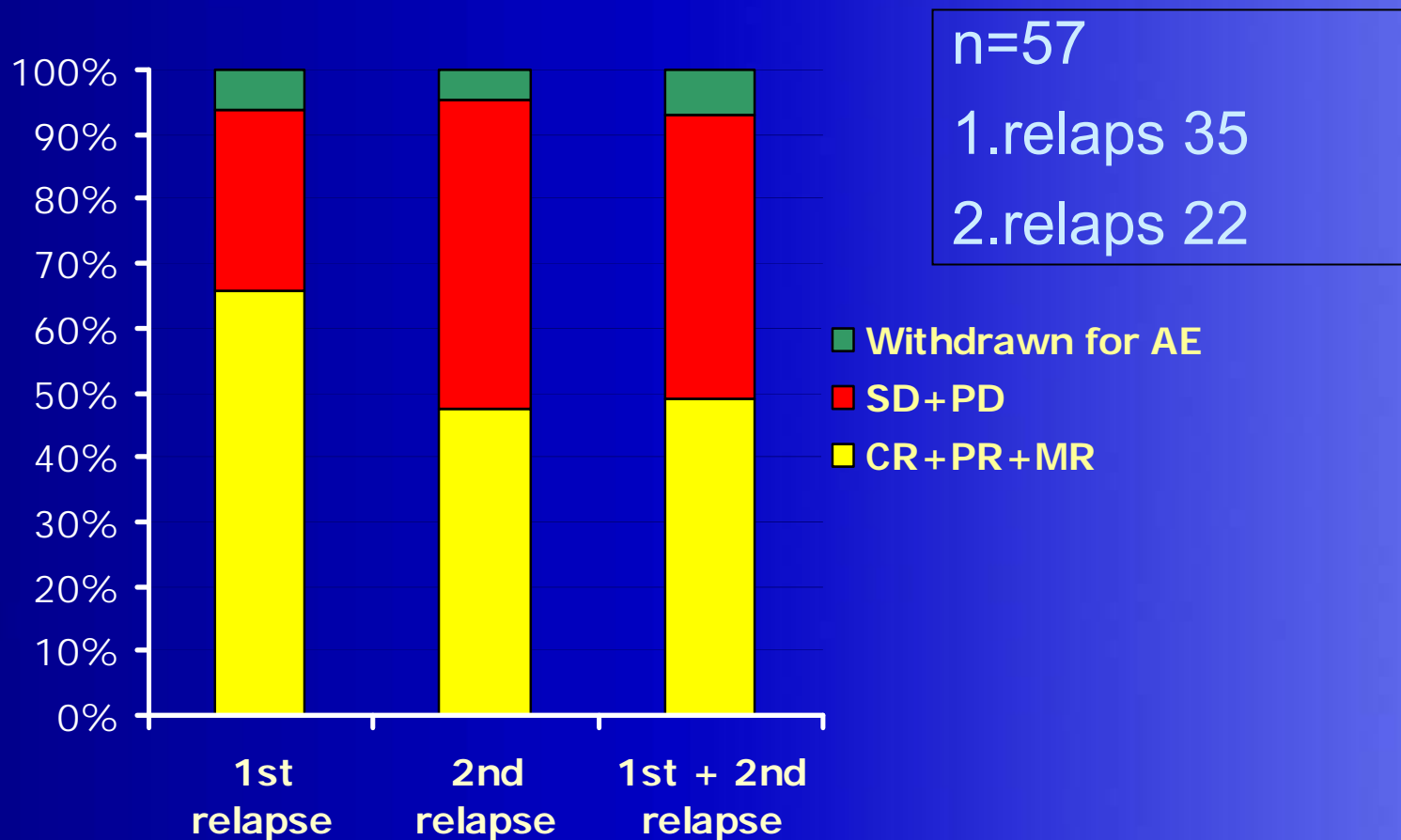
- 1) U předléčených nemocných v **relapsu/progresi** onemocnění, v případě progresu při chemoterapii – léčba 2. linie
- 2) CTD režim, posléze v rámci CMG CTD senior a junior
- 3) **Studie** s thalidomidem:
 - a) Primoléčba – Ludwigova (CEMSG) studie (ThalDex vs MP)
 - b) Studie Thalidomid vs. Dexametazon v relapsu po ASCT (OPTIMUM)
 - c) Studie EBMT – MMVAR (VTD vs TD)
- 4) **Aktivace primoléčby** thalidomidem v ČR 2007

Thalidomid – zkušenosti

TCD – pokles paraproteinu během léčby:



Thalidomid – zkušenosti



Radocha J, Maisnar V. Nízkodávkovaný talidomid u refrakterního a relabujícího mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2007; 53(2): 129-134

Thalidomid – zkušenosti

- **CTD senior:** 28-denní cyklus
Myrin (thalidomid) 100mg 0-0-1 p.o. denně
CFA 50mg p.o. denně
Dexametazon 20mg p.o. 1.-4., 15.-18.den
- **CTD junior:** 21-denní cyklus
Myrin (thalidomid) 200mg p.o. denně
CFA 800mg i.v. 1. den cyklu
Dexametazon 40mg p.o. 1.-4., 12.-15.den

Zemanová M et al. Za Časkou myelomovou skupinu. Režim CTD (cyklofosfamid, thalidomid, dexametazon) v léčbě relabujících a refrakterních forem mnohočetného myelomu. V tisku.

Thalidomid – zkušenosti

- n=85: CTD junior 37 (38%), CTD senior 60 (62%)
- **ORR 68 (80%):** CR 7 (8%), PR 42(50%),MR 19 (22%),

	CTD junior	CTD senior
CR/VGPR	0% / 7%	2% / 7%
PR	52%	48%
MR	30%	18%
CR + PR + MR	89%	75%
CR + PR	59%	55%
SD	4%	16%
PD	7%	9%

- nové protokoly CMG od roku 2007

Thalidomid - závěr

- **Zásadní změna prognózy** nemocných – „překonání chemorezistence“
- Nový „nemyelotoxický“ účinek
- Dobrá snášenlivost
- Vhodný i pro předléčené nemocné
- Účinný i v **malých dávkách**
- **Přijatelná toxicita**
- Ambulantní podávání

Thalidomid - budoucnost

- Dostupnost v ČR (+ cena)
- Hledání ideálního režimu
- **Správná indikace + včasná indikace**
- Opakované podávání + délka podávání
- Neuropatie – prevence či léčba?
- Extramedulární projevy, hyposekreční relapsy
- IMiD analoga s redukcí toxicity
- Méně administrativní zátěže