

Terapie mnohočetného myelomu - poznatky z ASH 2004

December 3-7, 2004, San Diego, USA

Marta Krejčí



Prezentace ASH meeting 2004

- Celkem 3669 abstrakt, z toho 846 formou přednášek, 2823 formou posterů
- Mnohočetný myelom – terapie: 165 abstrakt, z toho 35 přednášek, 130 posterů
- MM – transplantace, nové léky

Autologní transplantace versus konvenční chemoterapie - randomizované studie

Studie	CR	EFS	OS
IFM90	< 0.001 (5-22)	0.01 (18-28)	0.03 (44-57)
MRC7	< 0.001 (8-44)	< 0.001(19-31)	< 0.001 (42-54)
MAG91		0.05 (19-25)	NS (45-42)
PETH	0.002 (11-30)	NS (34-42)	NS (67-65)
USIG	NS (15-17)	0.05 (21-25)	NS (53-58)
IMMSG	< 0.001 (7-26)	0.0036 (16-28)	0.0008 (43-58)

Jedna versus dvě AT – přehled randomizovaných studií

Studie	CR	EFS	OS
IFM94	0.10 (42-43)	0.03 (25-30)	0.01 (48-58)
MAG95	NS (39-37)	NS (31-33)	0.14 (49-73)
Bologna	NS (31-43)	NS (21-31)	NS (56-60)
Hovon	0.002 (13-28)	0.01 (20-22)	NS (55-50)

Alogenní transplantace (AloT) v terapii MM

AloT po myeloablativním režimu – omezený význam v terapii MM, limitující faktory- toxicita, infekce, GvHD - vysoká TRM, málo vhodných pacientů (věk pod 45 let + HLA ident. sourozenec)

AloT po nemyeloablativním režimu – 2 studie (*Maloney 2003 – 54 pac., Kroger 2002 – 47 pac.*), krátký follow up – medián 15-18M, CR rate 52-55%, 1-year nonrelapse mortality 11-15% (v rámci GvHD), 3-yr EFS 54%, 3-yr OS 70%

Nové léky v terapii MM -cílené ovlivnění MM buněk a mikroprostředí kostní dřeně

A. Indukce zástavy růstu v G1 fázi a apoptózy MM buněk

1. Thal/Imids

2. Bortezomib

3. HDAC-I (inhibitory histondeacetylázy)

4. As_2O_3

5. IGF1-I

6. Hsp90-I

7. PTK 787 (inhibitor VEGF)

Nové léky v terapii MM -cílené ovlivnění MM buněk a mikroprostředí kostní dřeně

B. Inhibice adheze MM buněk na stroma kostní dřeně

1. Thal/Imids
2. Bortezomib
3. As_2O_3

C. Inhibice cytokinů, které podporují růst MM buněk (IL6, IGF-1, VEGF a další)

1. Thal/Imids
2. Bortezomib
3. HDAC-I
4. As_2O_3

Nové léky v terapii MM -cílené ovlivnění MM buněk a mikroprostředí kostní dřeně

D. Snížení angiogeneze

1. Thal/Imids
2. Bortezomib
3. As_2O_3
4. HDAC-I

E. Indukce anti MM imunitní celulární odpovědi

1. Thal/Imids

Oral Sessions: Thalidomid+analoga

Abstract 205

- **Thal+Dex vs Dex** u nově dg. MM
fáze III ECOG -207 pac., interim analýza 109 pac., medián věku 65, Thal 200 mg
- Thal/Dex – vyšší RR (58% vs 42%), ale i vyšší toxicita (DVT 18% vs 3%, jakákoli toxicita stupně 4: 34% vs 17%, celkově toxicita 46% vs 20%)

Oral Sessions: Thalidomid+analoga

Abstract 207

MPThal vs MP, Thal 100 mg

200 pac., nově dg., medián věku 72 let

Median follow up 15M, MPThal – better RR, EFS

Nežádoucí účinky: DVT: 19% vs 2%

infekce: 13% vs 2%

neurotoxická: 36% vs 5%

Thal ukončen pro AE u 34% pac., redukován u 24% pac.

Oral Sessions: Thalidomid+analoga

Abstr.331

- **Revlimid (CC-5013) + Dex** u 31 pac. s nově dg. MM
- Revlimid p.o. 25 mg den 1-21, opakování cyklu den 28
- Medián věku 61, RR 85% za 1-2 M, nepozorovány závažnější AE (grade 4 dle WHO), žádná DVT
- ECOG připravuje velkou randomizovanou studii hodnotící Rev/Dex v iniciační terapii MM

Oral Sessions: Thalidomid+analoga

- **Abstract 206:** Srovnání **MP, MPT, MEL 100** u nově dg. MM ve věku 65-75 let, 200 pac. zařazeno, ve větvi s T nejvyšší výskyt DVT (9%) a rozvoj periferní polyneuropathie byl pozorován u 25% pacientů do 1 roku od zahájení terapie T
- **Abstract 332:** **Actimid (CC4047)** v léčbě relapsu/refrakter. MM
Actimid: indukce apoptózy, redukce produkce cytokinů, antiangiogenní afekt, stimulace NK bb. Studie fáze I, 20 pac., p.o., maximální tolerovaná dávka 5 mg, response 50%

Oral Sessions: Thalidomid+analoga

Abstract 335: Thal+prednison jako UL po AT

- 50 mg P ob den, Thal 200 mg a 400 mg
- 67 pac., medián follow up 36,8 M
- RR: po T 15% CR or nCR, po roce UL 38% CR or nCR
- Toxicita při dlouhodobé terapii, 88 % pac. – redukce Thal, 72% pac. – redukce P během 2 let UL
- Nyní probíhá randomizovaná studie fáze III testující tento režim vs placebo

Abstract 535: UL po AT, 580 pac., 3 ramena: **Nic-Pamidronate –Thal+Pamidronate**, EFS signifikantně lepší v Thal, ale OS obdobné, většina pacientů (60%) relabujících ve větvích bez Thal byla léčena Thal

Poster Sessions: Molecular Target Based Therapy

Abstr. 2398: Kombinace **M+arsenic trioxide + vit. C** (MAC) u relabujícího/refakterního MM, 20 pac., 57% RR

ATO – ovlivnění nádorové rezistence, zcitlivění původně chemorezistentních MM bb k cytostatikům (melfalanu)

Abstr. 2400: **bcl-2 antisense oligonucleotide G3139** –studie fáze 2- G3139+Dex+Thal u rel./ref. MM, 33 pac., 80% RR

Bcl-2 regulátor apoptózy, podporuje rezistenci MM bb na chemoterapii, zablokování – zvýšení účinnosti Dex+Thal

Poster Sessions: Molecular Target Based Therapy

Abstr. 2403: IPI-504 –nový inhibitor hsp90 s aktivitou in vitro i in vivo – snížení exprese receptorů IGF-1 a IL-6, snížení exprese řady klíčových kináz a některých antiapoptotických proteinů, zvýšení senzitivity nádorových bb na chemoterapii

Abstr. 2405: nový perorální inhibitor proteazomu NPI-0052 – blokuje adhezi MM buněk ke stromatu kostní dřeně a ovlivňuje sekreci klíčových cytokinů – zastavení růstu MM buněk – účinný u MM linií rezist. na bortezomib

Poster Sessions: Molecular Target Based Therapy

Abstr. 2412: IL-1Ra (antagonista receptoru pro IL1, Anakinra) – zvýšená sekrece IL1 stimuluje sekreci IL6 (myelom. růst. faktoru)

29 pac. s SMM, dosud nevyžadujícím terapii, předb. výsl.-použití IL1 inhibitorů zabrání/zpozdí progresi do aktivního MM s minimální toxicitou

Abstr. 2452: Efekt GW786034 (inhibitoru VEGF) – inhibice růstu a migrace MM buněk

Poster Sessions: Molecular Target Based Therapy

Abstr. 3464- ZD6474-blokace receptoru VEGF, 18 pac., lék neměl žádný efekt

Abstr.1477- oblimersen G3139 – bcl2 antisense, studie fáze 3, Dex vs Dex+oblimersen, randomiz. 224 pac., prozatím krátký follow up

Abstr. 1503- HDAC inhibitor SAHA, histon deacetylasý ovlivňují buněčný růst regulací stavu acetylace nukleosomálních histonů, jejich inhibice indukuje diferenciaci a/nebo apoptózu, studie fáze I, 8 pac.

Poster Sessions: Zajímavosti

Abstr. 1483- Thal v primární léčbě MM snižuje úspěšnost záchranné chemoterapie, u pac. léčených primárně Thal pozorován agresivnější průběh relapsu MM

Abstr. 2473- FDG PET: 2000 vyš. u MM, zjištěno 300 infekcí. PET má význam u extramedulární a nesekreční formy MM.

Léčba steroidy může způsobit falešně negativní PET scan přechodnou supresí nádorového metabolismu, hyperglyk. efekt steroidů – kompetitivní inhibice FDG(flurodeoxyglukosy)

Terapie MM - Souhrn I

- Autologní transplantace (AT) – standardní léčba u pacientů s MM do 65 let
- MM nadále nevléčitelné onemocnění
- Klasická cytostatická terapie nedostatečná
- Nutnost hledání možností ovlivnění specifických signálních drah, které regulují proliferaci a přežití MM buněk, vývoj nových léků – *target therapy*
- Snaha zlepšit výsledky AT zavedením nových léků do klinické praxe

Terapie MM – Souhrn II

- **Nové léky, které již byly uvedeny do klinické praxe** – thalidomid a jeho analoga, bortezomib
- **Další léky, které jsou testovány** - oxid arsenitý (As_2O_3), inhibitory farnesyltransferázy, inhibitory histondeacetylázy, inhibitory VEGF, *heat shock protein* inhibitory, inhibitory *insulin-like growth factor receptor* (IGF-1R)

