

Novinky v diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu



Vladimír Maisnar



IV. interní hematologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové



Mikulov, 5. září 2015



Epidemiologická data: MM

- **1% všech malignit, 10% hematologických**
- **vzniká na podkladě MGUS (Landgren, 2009)**
- **závislost na pohlaví: Muži/Ženy = 3/2**
- **medián věku: 63 let**
- **incidence kolísá (⇒ mírně stoupá):**
 - **4/100.000 v kavkazské populaci**
 - **8/100.000 u Afro-Američanů**



Historie mnohočetného myelomu



Prof. Otto Kahler

⇒ jedná se o popis onemocnění u jeho kolegy dr. Loose !



Prager
Medicinische Wochenschrift.

HERAUSGEBER:
Prof. Dr. Ad. Schenk, für den Verein deutscher Aerzte in Prag.
Prof. Dr. O. Kahler, für den Centralverein deutscher Aerzte in Böhmen.
Schriftleiter: Dr. R. W. Raudnitz, Korngasse 49.
Verlag von Fischer's medicinische Buchhandlung H. Kornfeld, Berlin NW., Charitéstr. 6.

XIV. Jahrgang. 23. Januar 1889. No. 4.

INHALT: I. Prof. O. Kahler: Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Beobachtung von Albumosurie. — II. Prof. Hüppert: Ein Fall von Albumosurie. — III. Dr. Th. Altschul: Petition des Vereines deutscher Aerzte in Prag um die Einführung des Halbtagesunterrichtes an den Prager Gymnasien. (Schluss.) — IV. Dr. Netolitzky: Bericht über die Curate des Sanitätsbezirktes Eger im J. 1888. — V. Anzeigen und Besprechungen: Emil Senger: Ueber die Gefahren und die Leistungsfähigkeit der modernen Wandbehandlung. Loewenberg: Etudes thérapeutiques et bactériologiques sur le foroncle de l'oreille. Bei der Schriftleitung zur Besprechung eingelaufen. — VI. Nachrichten aus Vereinen und Gesellschaften: Verein deutscher Aerzte in Prag. Berliner medicinische Gesellschaft. — VII. Prag, am 23. Januar 1889. — VIII. Anzeigen

Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Beobachtung von Albumosurie.

Von Prof. O. Kahler.

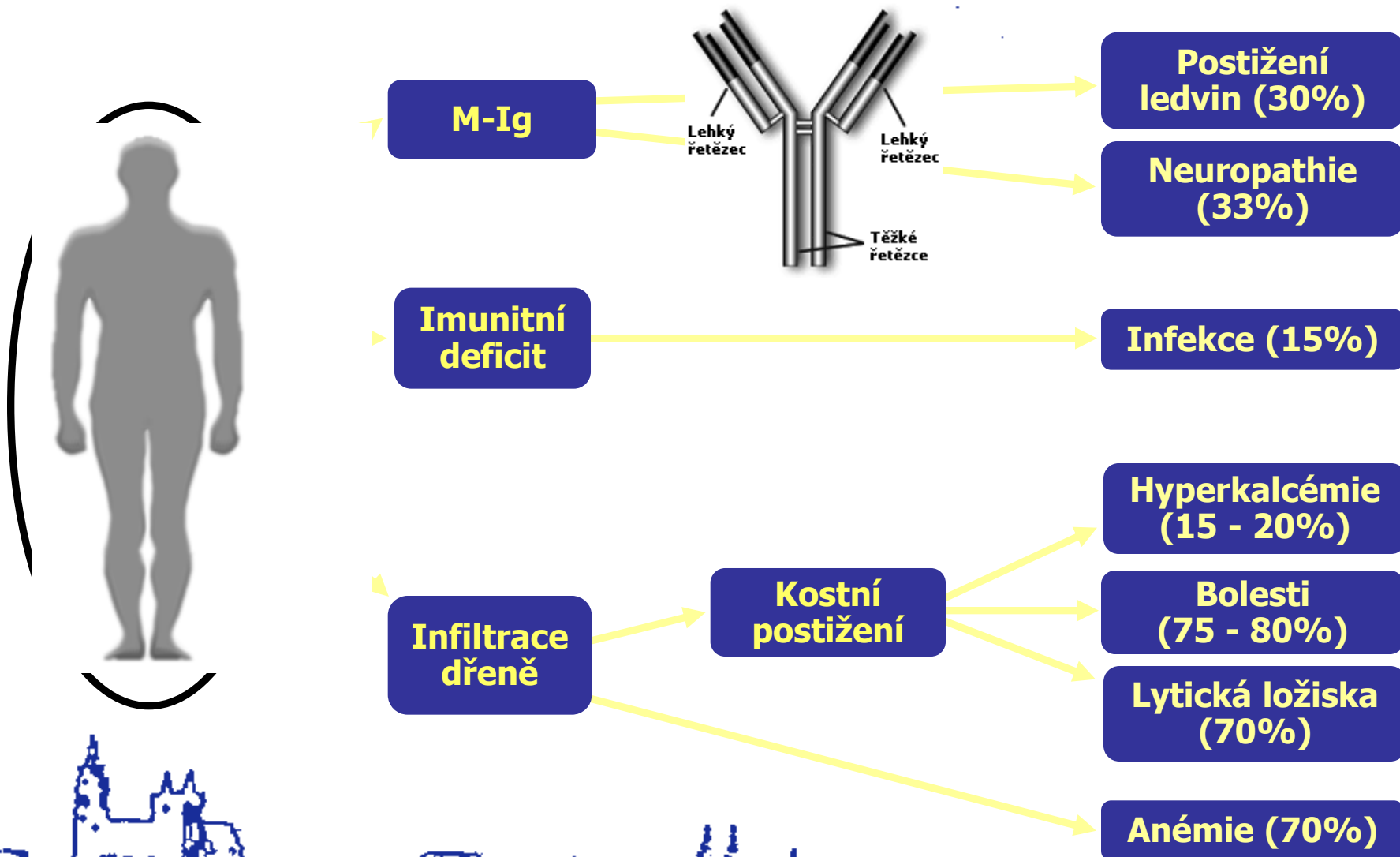
Unter der Bezeichnung *multiple Myelom* versteht Zahn¹⁾ dem wir eine eingehende, auf Grund einer eigenen und zweier älteren Beobachtungen²⁾ gegebene Darstellung dieser Erkrankungsforn, vor allem in pathologisch-anatomischer Beziehung verdanken, das multiple primäre Lymphosarcom des Knochenmarkes — somit das maligne Lymphom Billroth's mit primärer Localisation im lymphatischen Gewebe des Knochenmarkes. In diesem Gewebe kommen ausserordentlich zahlreich lymphosarcomatöse Geschwülste zur Entwicklung und zwar gleichzeitig in verschiedenen Theilen des Knochen-systems, wobei in erster Reihe regelmässig die spongiosen Räume der Rumpfknochen von den wuchernden Geschwulst-elementen erfüllt werden. Diese Wucherung führt dann zum Schwunde der eigentlichen Knochen-substanz und damit zu Störungen des Baues,

Unter den vier Fällen, über welche dieser Autor berichtet, sind zwei wohl als secundäre Wirbelcarcinome aufzufassen, einer, der blos ein Museumspräparat betrifft, ist zweifelhaft, der vierte aber, aller Wahrscheinlichkeit nach, den multiplen Myelomen anzureihen.

Es handelt sich in diesem Falle um die primäre Entwicklung multipler, nicht ganz streng umschriebener, weisslicher oder grau-büchlicher Tumoren mit den entsprechenden Folgezuständen, vor allem makroskopisch schon sichtbar in den Wirbelknochen, mikroskopisch jedoch auch in den Rippen und im Sternum festzustellen.

Volkmann³⁾ lehnt sich bei der Beschreibung seiner zweiten Form des primären Knochenkrebses den Anschauungen Förster's an. Er beschreibt eine diffuse krebsige Infiltration des Markgewebes, deren Eigenthümlichkeit darin liegt, dass in grosser Ausdehnung, zuweilen über den ganzen Körper verbreitet, die Maschenräume der spongiosen Substanz sich mit Krebszellen füllen. Durch die wuchernden Krebselemente wird die Knochen-substanz atrophirt, die Knochen verbiegen sich, und bei vorwiegend Befallensein der Rumpfknochen, besonders der Wirbel, entstehen sehr charakteristische Deformationen des Stützgerüsts.

Základní charakteristiky MM



Dosavadní klasifikace MM

Dosavadní název	Doporučený název	Definice
Doutnající nebo indolentní MM	Asymptomatický MM	<ul style="list-style-type: none">• MGUS s \uparrow PP• cPC >10% v KD
Mnohočetný myelom	Symptomatický MM	<ul style="list-style-type: none">• přítomnost „CRAB“

„CRAB“ = známky dysfunkce 1 nebo více orgánů → léčba

C – hyperkalcémie

R – renální dysfunkce

A – anémie (<100 g/l)

B – kostní postižení



Současná klasifikace MM

Dosavadní název	Doporučený název	Definice
Asymptomatický MM	Smouldering MM	<ul style="list-style-type: none">• PP v séru ≥ 30 g/l• cPC $>10\%$ v KD
Symptomatický MM	Mnohočetný myelom	<ul style="list-style-type: none">• přítomnost „CRAB“

„**CRAB**“ = známky dysfunkce 1 nebo více orgánů → léčba

C – hyperkalcémie

A – anémie (<100 g/l)

R – renální dysfunkce

B – kostní postižení



Revidovaná dg. kritéria MM

DIAGNOSTIC TEST		POSITIVE RESULT
Clonal bone marrow plasma cells (BMPC) or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma		≥ 10%
		The above, plus any one or more of the following myeloma defining events
Myeloma defining events	Evidence of end-organ damage = CRAB	<ul style="list-style-type: none"> • Calcium elevation (>1mg/dL higher than the upper limit of normal or >11mg/dL) • Renal insufficiency (creatinine clearance <40ml/min or serum creatinine >2mg/dL) • Anemia (Hb < 10g/dL or >2 g/dL below the lower limit of normal) • Bone lesions (one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT or PET-CT)
	Biomarkers of malignancy	<ul style="list-style-type: none"> • Clonal bone marrow plasma cell percentage ≥60% • Involved: uninvolved serum free light chain ratio ≥100 • >1 focal lesion on MRI studies

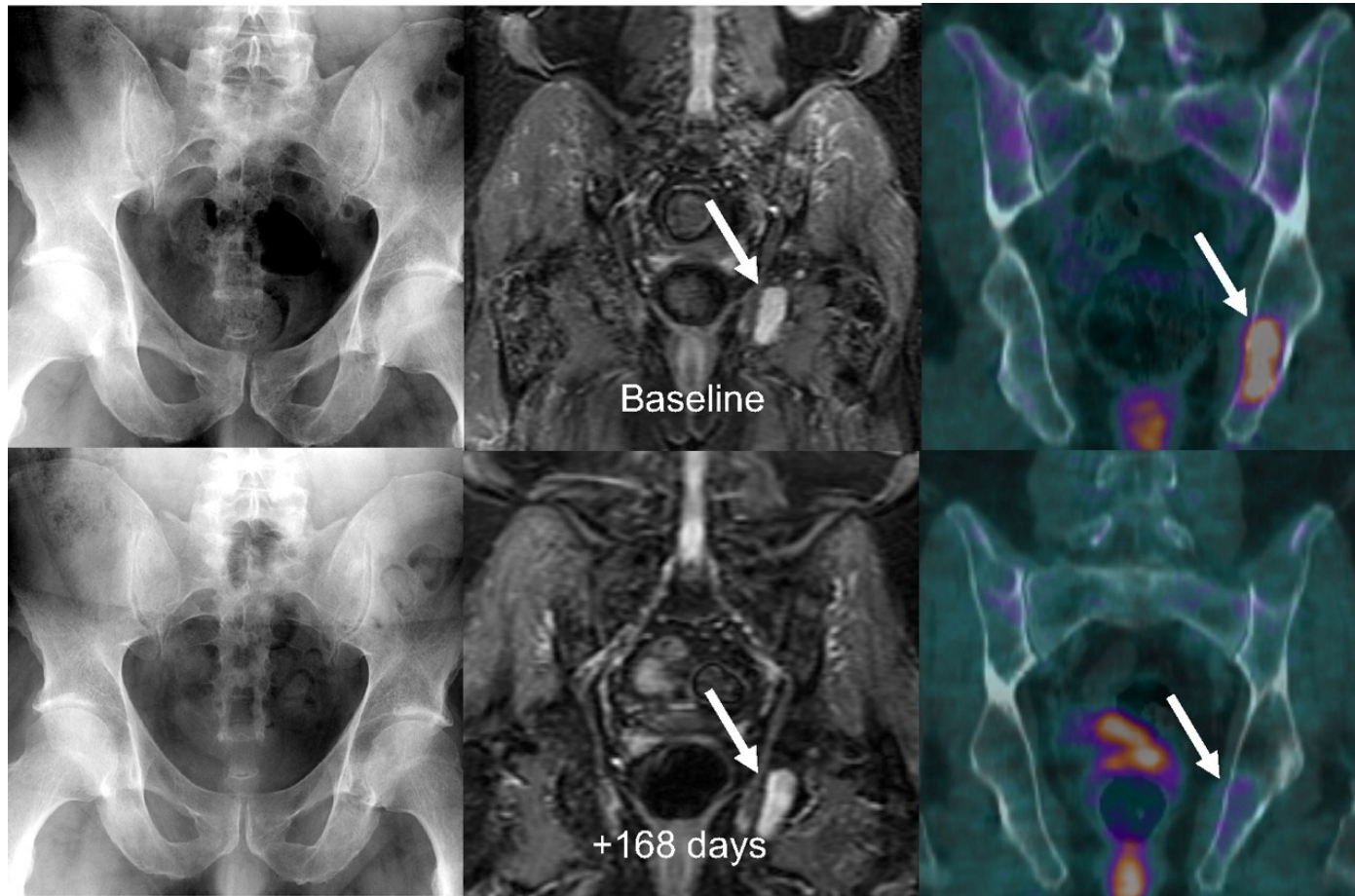
Přítomnost PP již není pro dg. MM nutná, podle ní pouze dělení na secernující a nesekreční typ !

IMWG, 2014, Lancet Oncol 15: 538



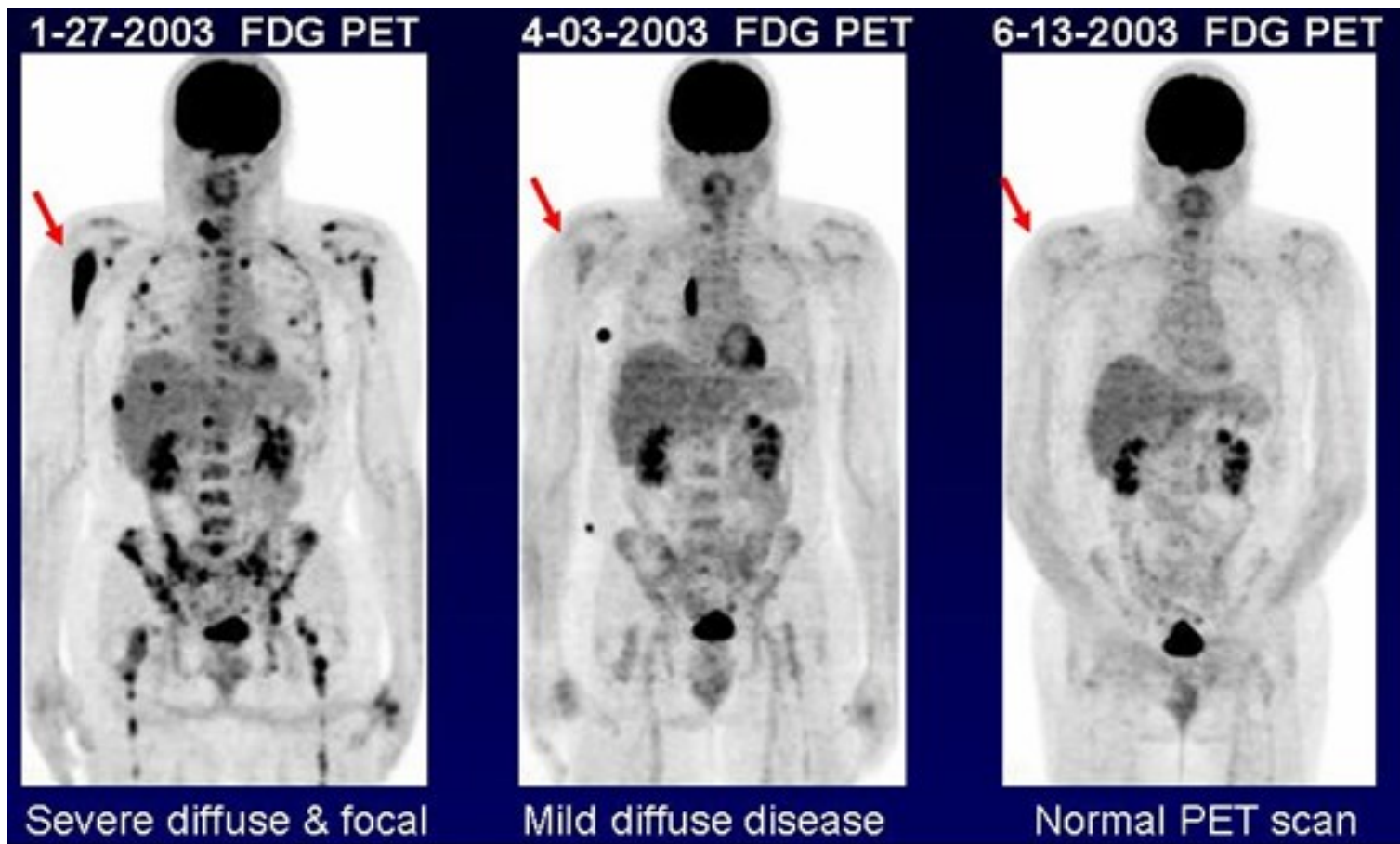
Přínos nových zobrazovacích metod

- význam při diagnostice, ale i monitoringu nesečernujících MM
 - nezbytné u ložiskových a extramedulárních MM

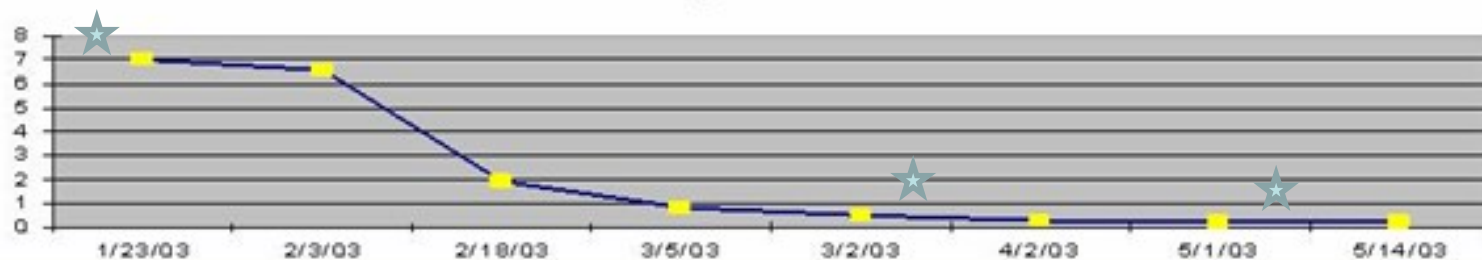


Bartel et al., Blood 2009; 114(10): 2068-76.

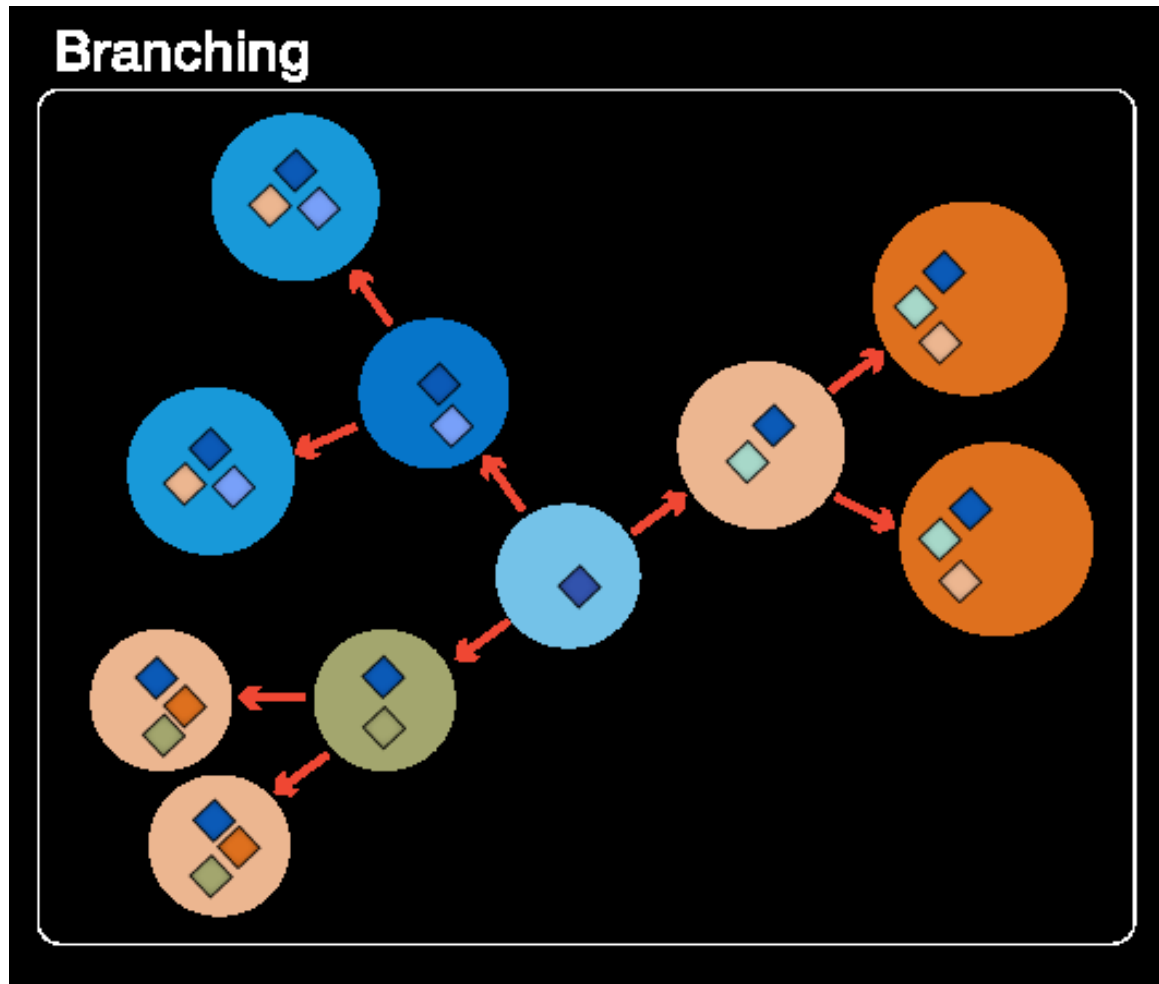
PET a sledování léčebného efektu



M-protein



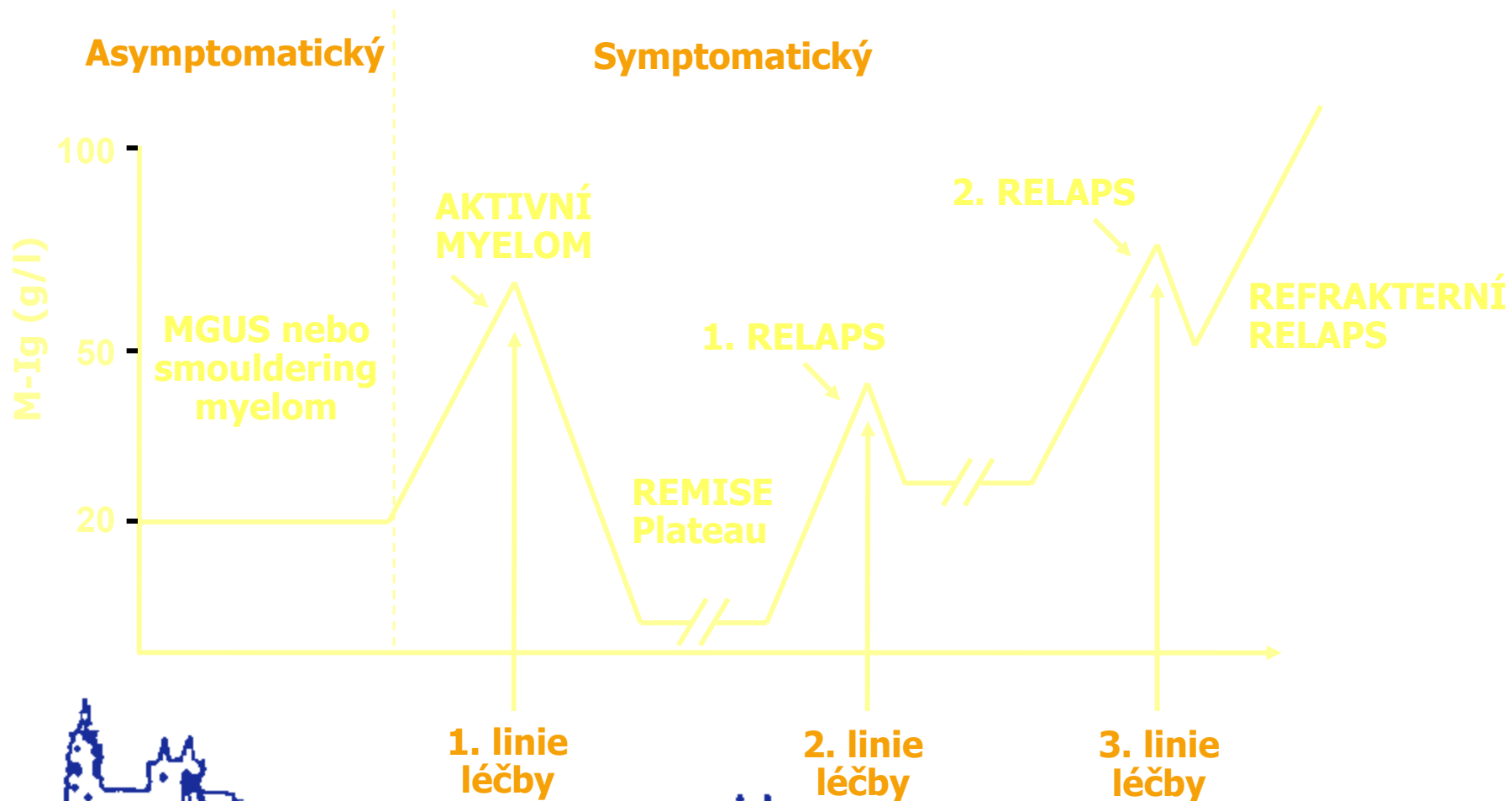
Klonální teorie vývoje MM



Bahlis NJ, 2012, Blood 120: 927



Typický průběh onemocnění



Vývoj léčby u MM

- 1844** používána rebarbora a slupky pomerančů
- 1918-45** radioterapie je jedinou možnou léčbou
- 50. léta** začíná éra cytostatik
- 1976-92** zavádění kombinačních režimů (1984 VAD)
- 1986** Barlogie 1. využívá autologní transplantaci s interferonem alfa v rámci udržovací léčby
- 1999** znovuobjevení Thalidomidu
- 2000** nové postupy a testování nových přípravků = Velcade, Revlimid, carfilzomib, pomalidomid, protilátky – anti-IL6, CS1, CD38 atd.

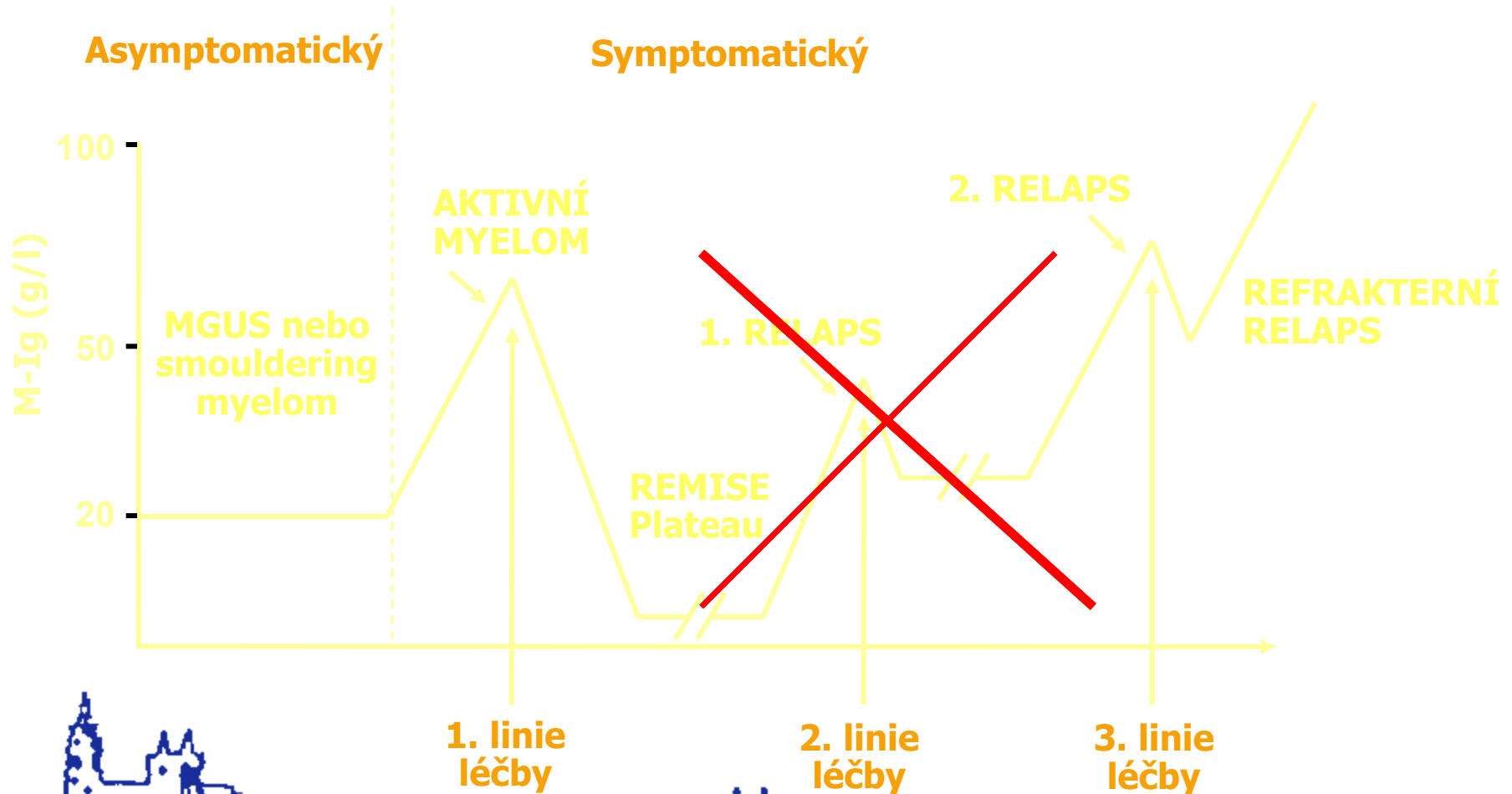


Přínos nových léků v léčbě MM

- **rychlý nástup účinku**
 - vhodné v rámci indukce (nepoškozují kmenové bb.)
 - nenahraditelné v léčbě relapsů (dnes min. 4 linie)
- **předvídatelná, většinou reverzibilní toxicita**
- **zlepšení léčebné odpovědi i celkového přežití !**
 - často překonávají dříve negativní PF (např. del13)
 - stoupá počet nemocných v kompletní remisi (CR)
- **dobrá tolerance u starších nemocných = „QoL“**



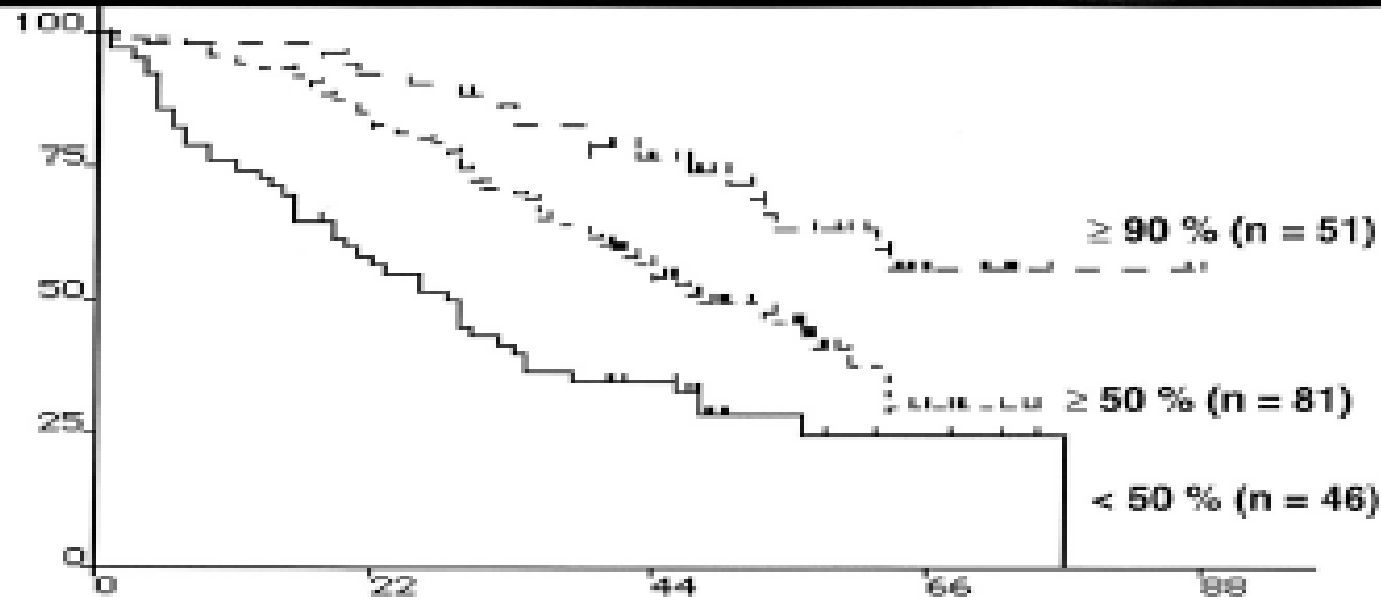
Budoucí průběh onemocnění (?)



Cílem léčby byla dříve \geq VGPR

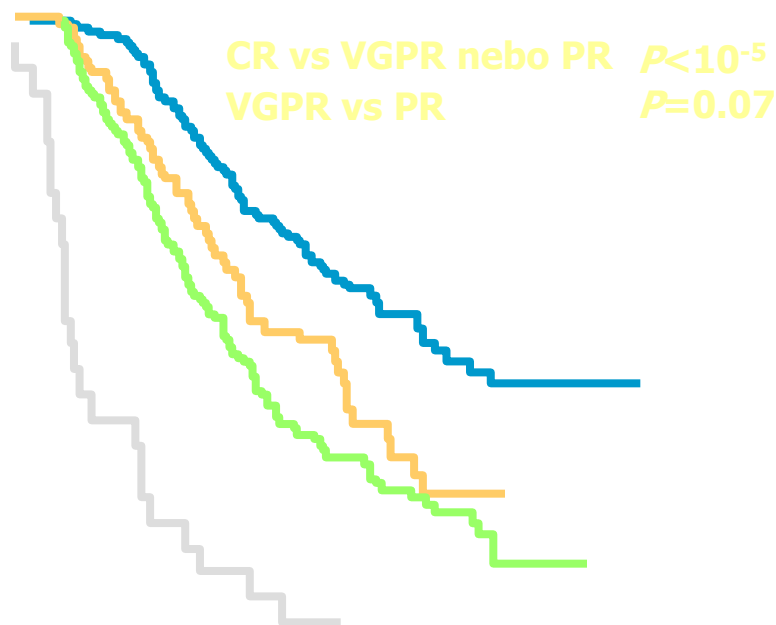
VGPR = \geq 90% pokles vstupní koncentrace M-Ig v séru

IFM 90 : Survival according to response

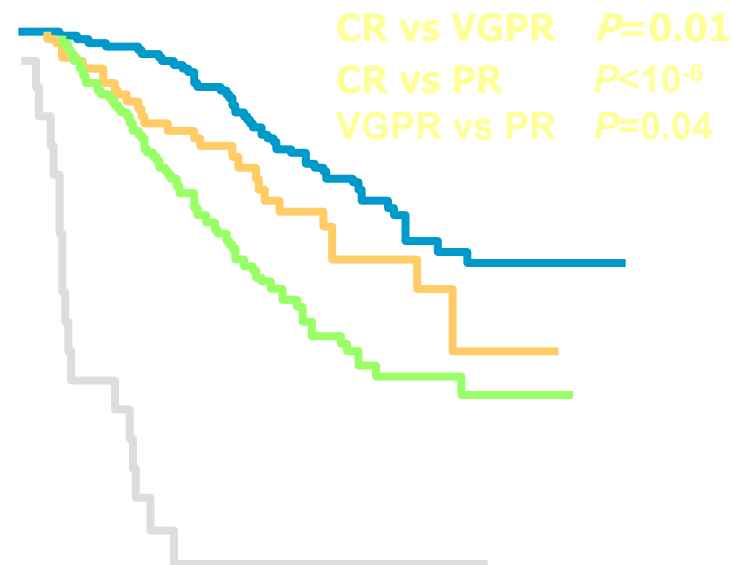


Prognóza při CR a VGPR se liší

PFS (= doba do progresse)



OS (= celkové přežití)

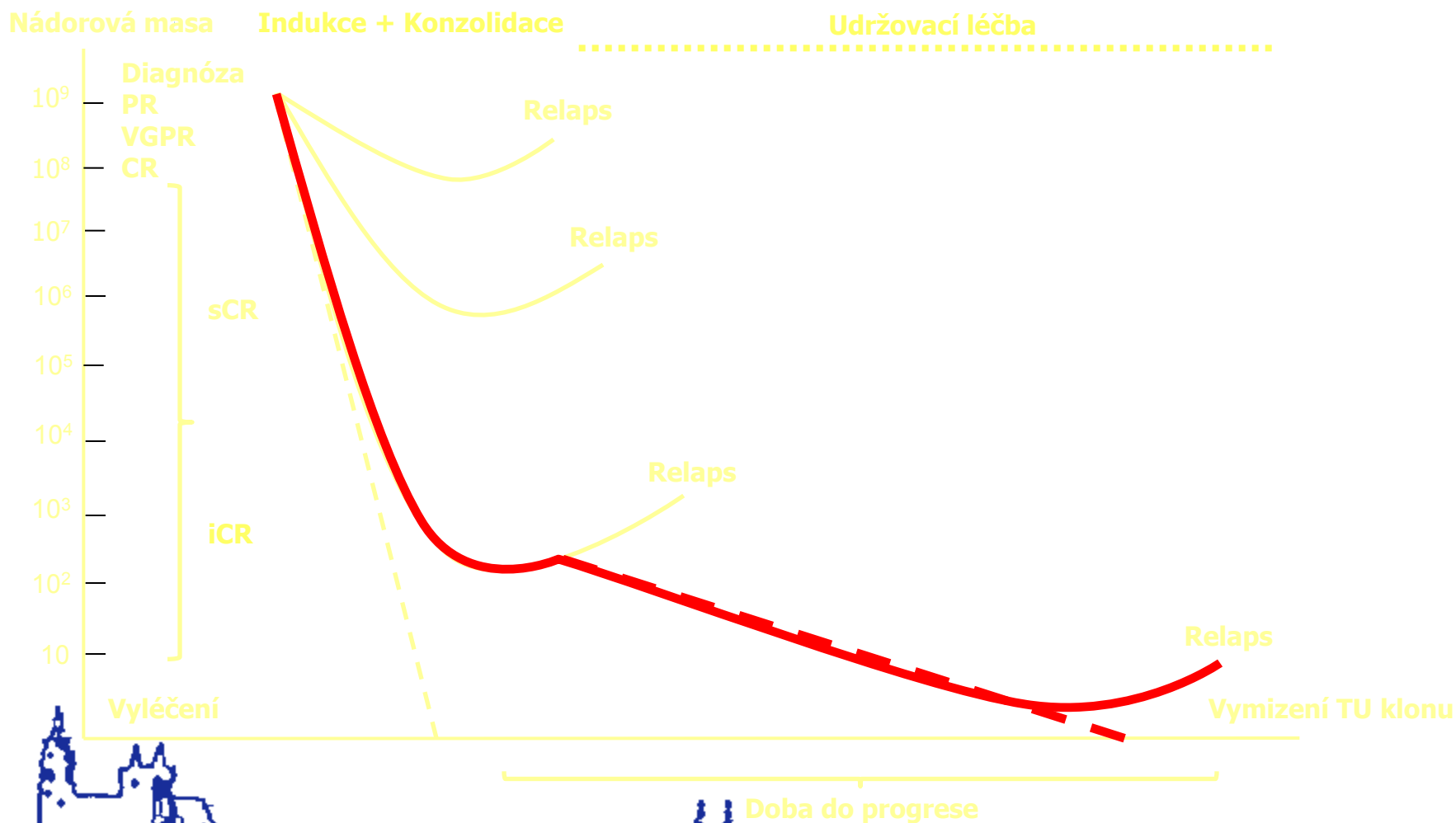


— CR, n=278 — VGPR, n=124 — PR, n=280 — PD, n=25

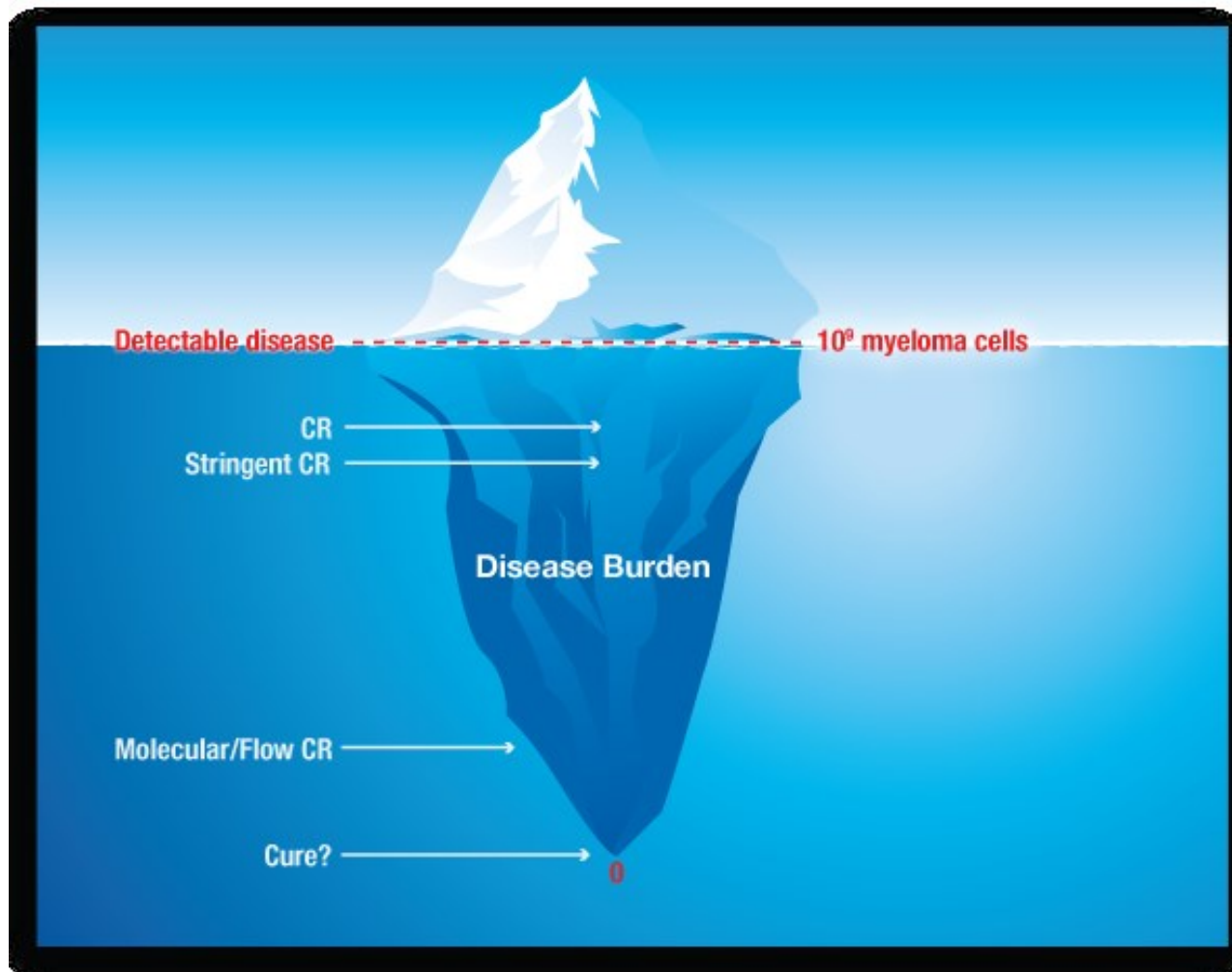
	CR	VGPR	PR	PD
Medián PFS, měsíce	61	40	34	13
Medián OS, měsíce	NR	NR	61	15

Cíl současné léčebné strategie

⇒ již ne pouze CR, ale nově iCR = imunofenotypová CR !



Je dosažení CR dostatečné ? NE !



Munshi NC, 2013, J Clin Oncol 31: 2523

Současná definice CR již nestačí

- **CR** Negativní imunofixace a $<5\%$ PC v kostní dřeni
- „stringent“ CR ... Normální poměr FLC a nepřítomnost klonu PC v kostní dřeni (se senzitivitou stanovení $<10^{-2}$)
= imunohistochemicky ev. průtok. cytometrie

Nové možnosti posouzení stupně CR:

- **v kostní dřeni** imunofenotypová kompletní remise (iCR)
= pomocí multiparametrické průtokové cytometrie se senzitivitou $10^{-3} - 10^{-5}$
- **mimo dřeň** nové zobrazovací techniky (MRI a CT-PET)

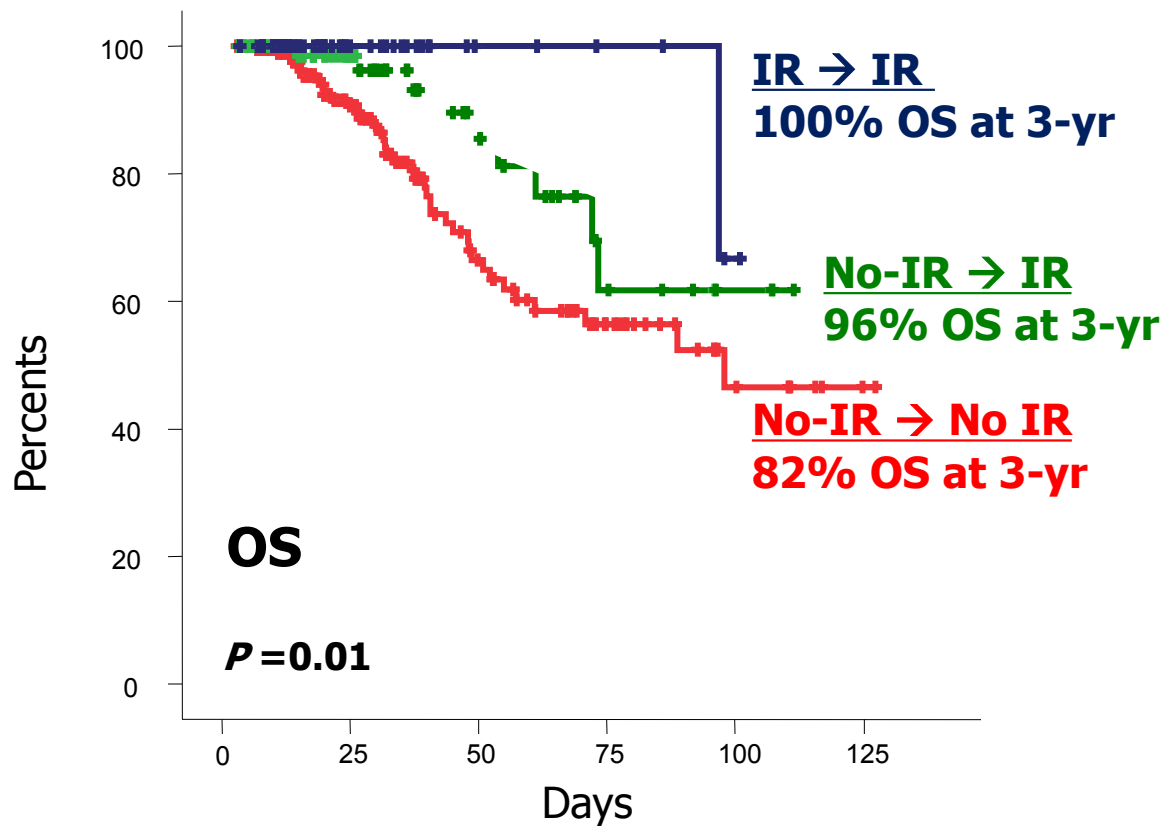
Durie et al., Leukemia 2006; 20:1467–73.



Význam imunofenotypové CR

(při jejím dosažení před a po transplantaci)

⇒ jde o nový, na léčbě nezávislý prognostický faktor



Cíl současné léčebné strategie

Indukce

Maximální snížení
nádorové masy

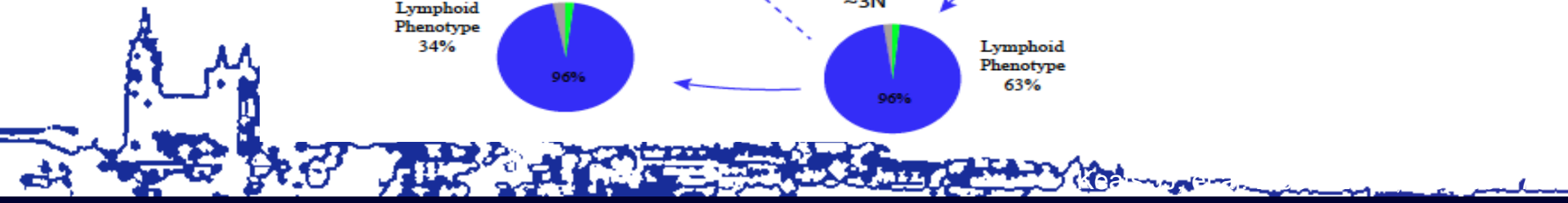
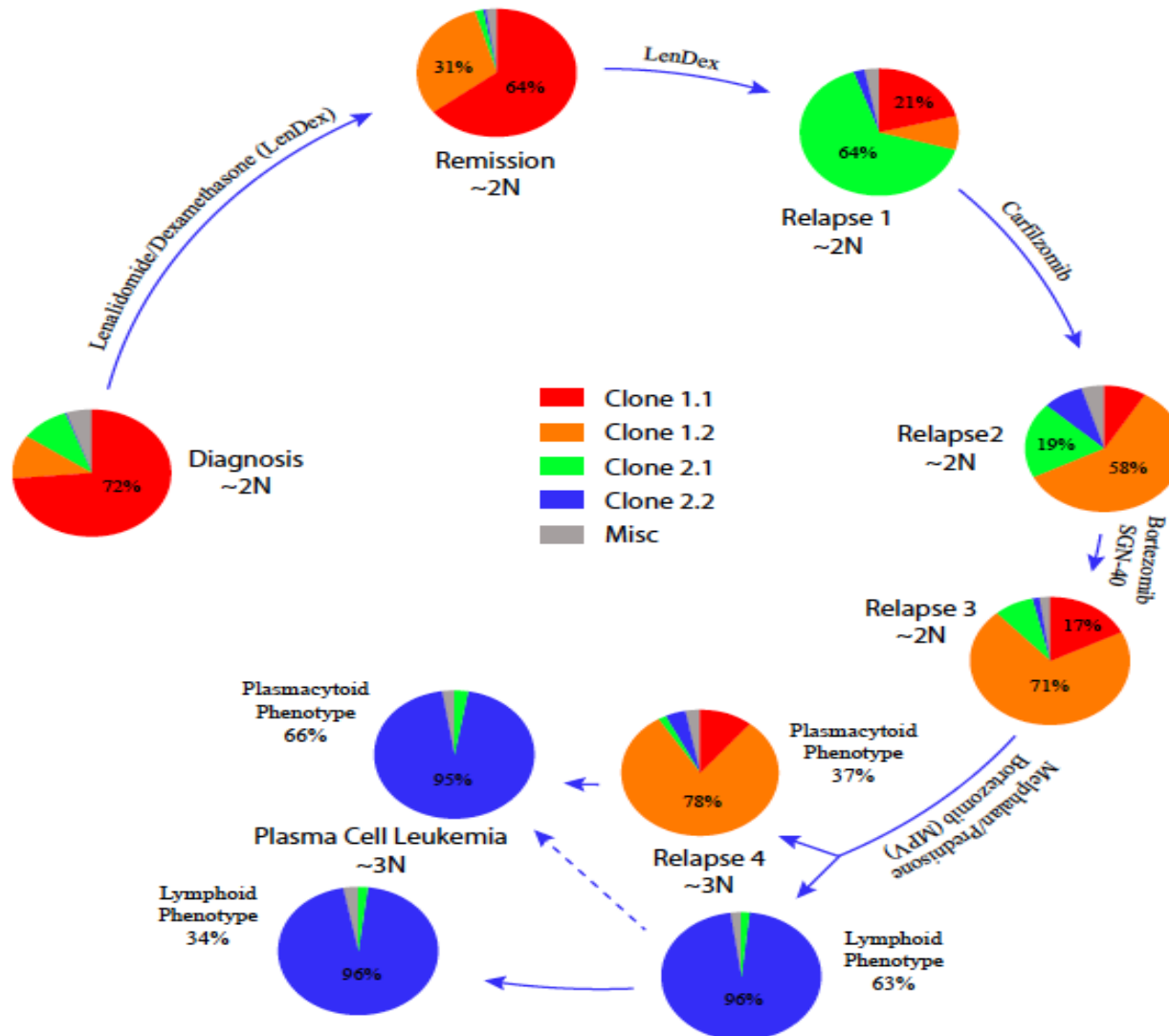
Udržovací léčba

Konzolidace

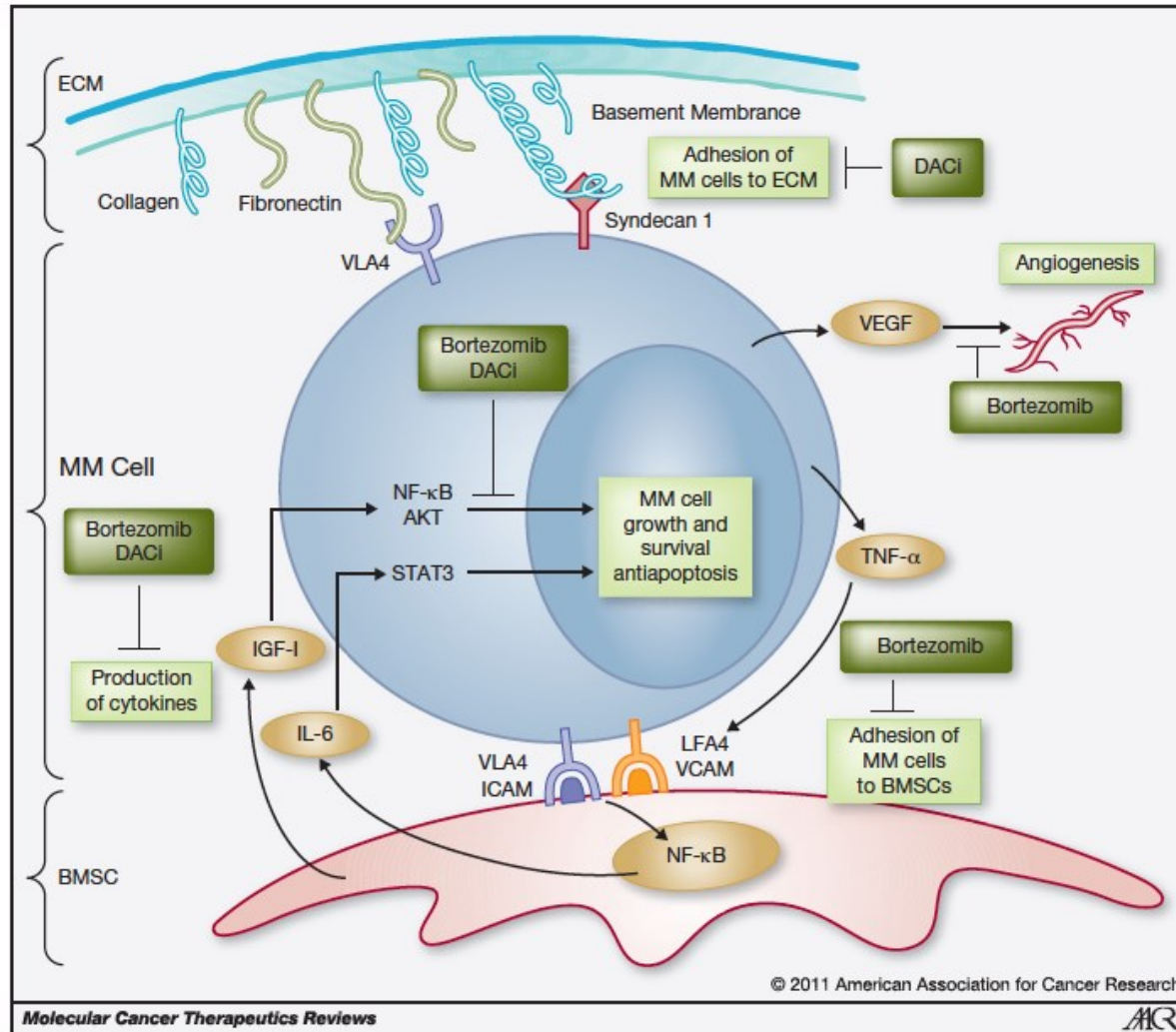
Nádorová m



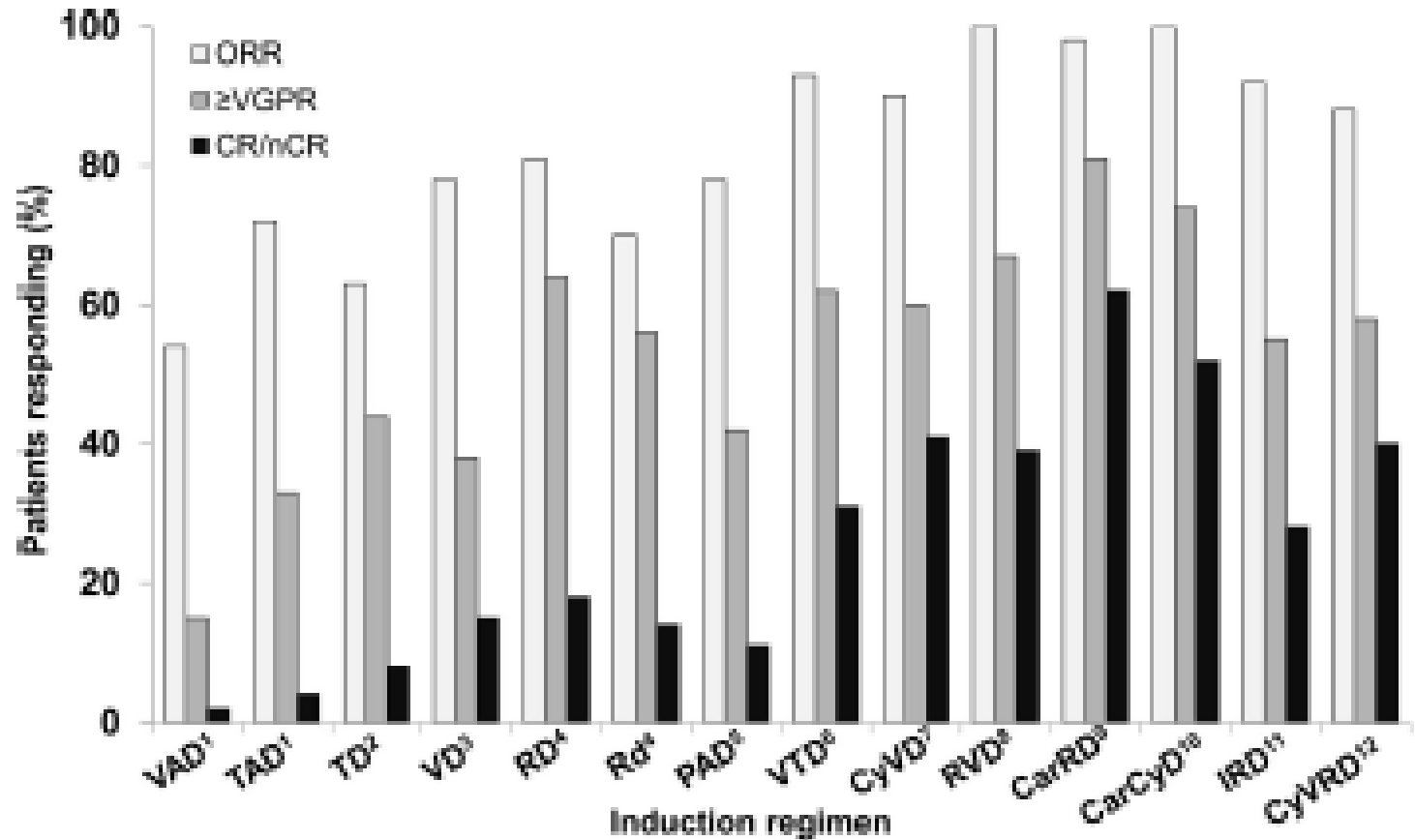
Teorie klonálního vývoje relapsů



Léčba s kombinovaným účinkem

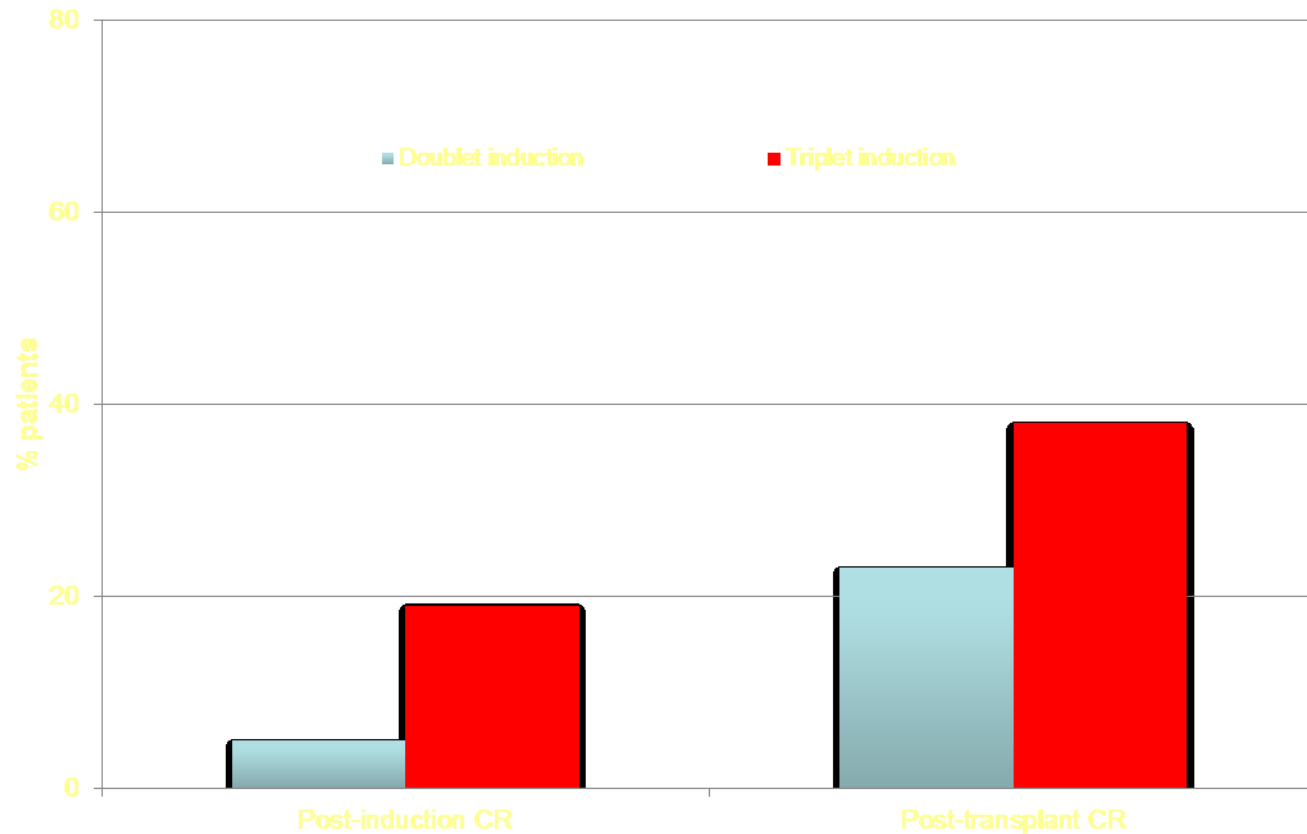


Stoupající účinnost léčby MM



Harousseau JL, Annals Oncol 2012

Kombinované režimy: 2 x 3 léky

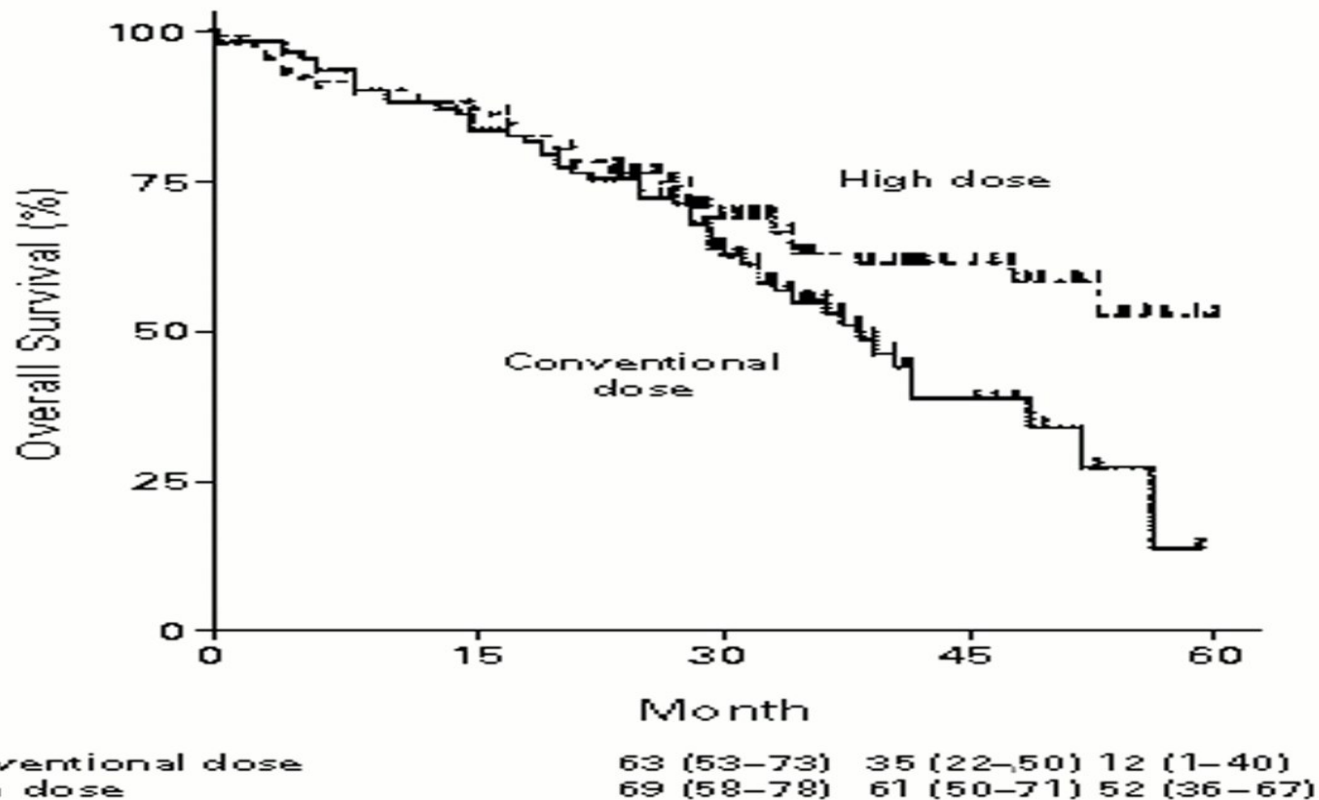


Cavo M, 2010, Lancet 376: 2075



Přínos autotransplantace u MM

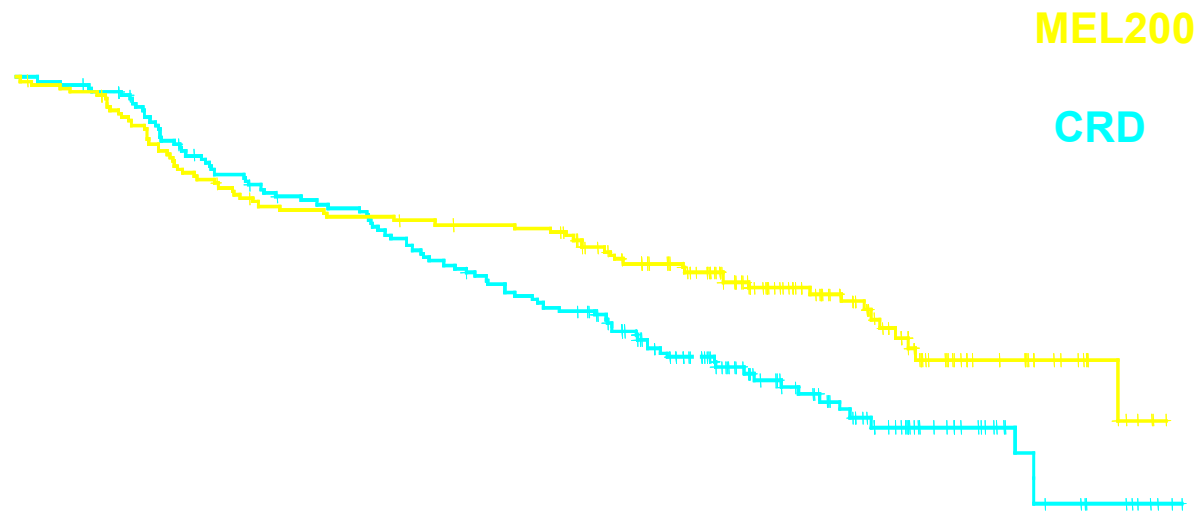
⇒ nezpochybnitelná role jak v primoléčbě, tak i v léčbě relapsu



Attal, et al., 1996, N Engl J Med 335: 91

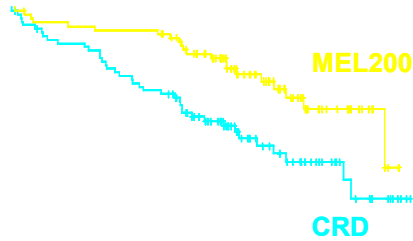
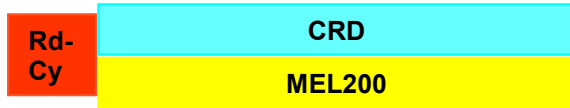
Progression Free Survival

32% Reduced Risk of Progression

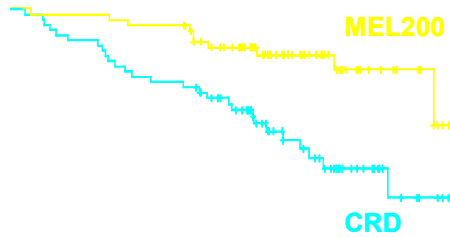
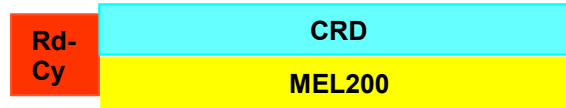


PFS: subgroup analysis

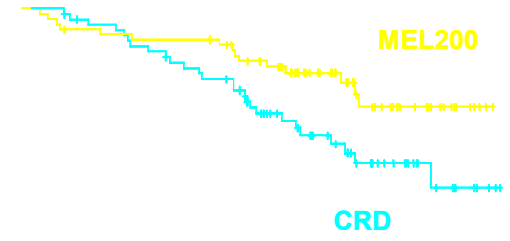
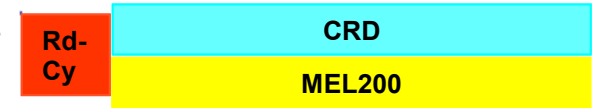
Age < 60 years



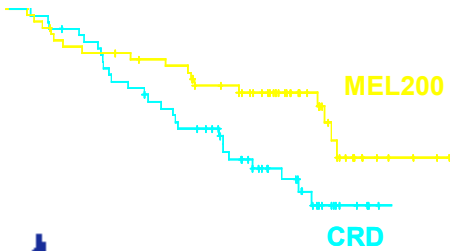
ISS Stage I



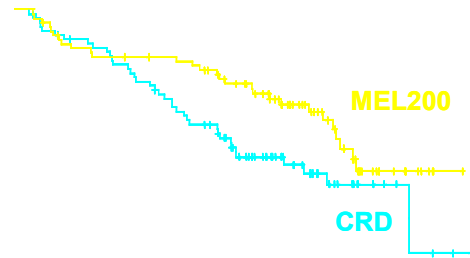
Absence of t(4;14), t(14,16)
del17



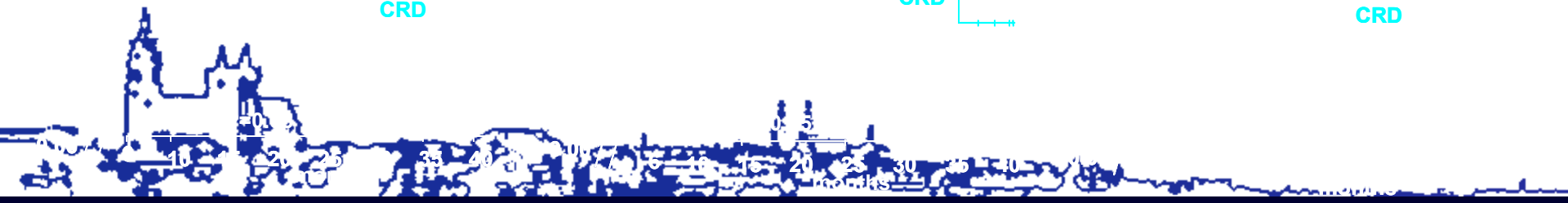
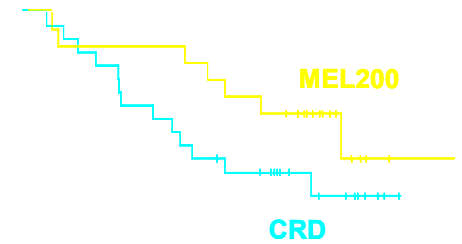
Age ≥ 60 years



ISS Stage II/III

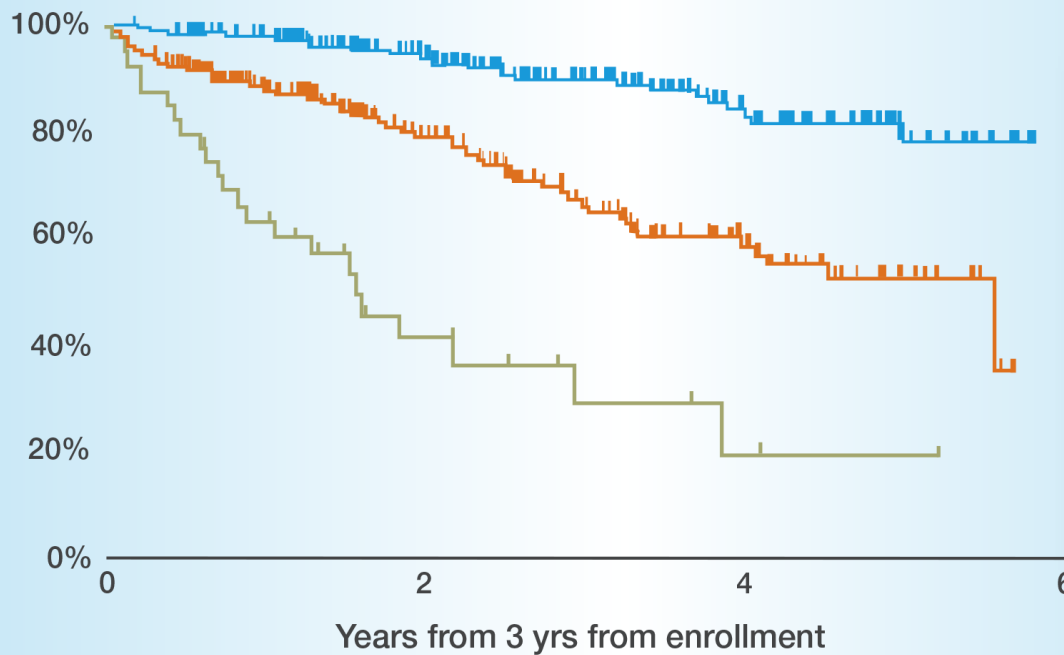


Presence of t(4;14) or
t(14,16) or del17



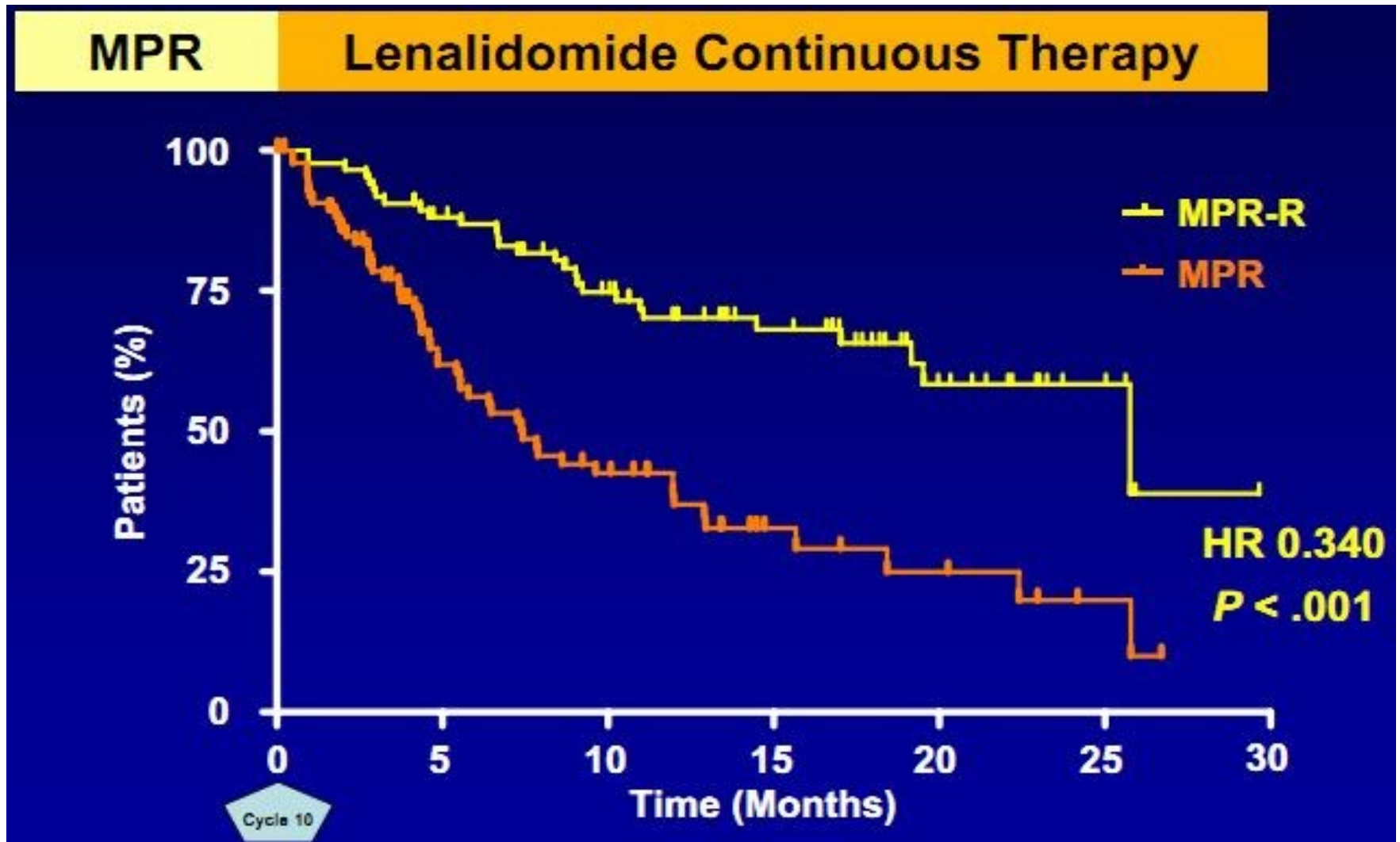
Udržení co nejlepší odpovědi !

Survival by 3 year CR



Munshi NC, 2013, J Clin Oncol 31: 2523

Delší PFS při UL lenalidomidem



Udržovací léčba lenalidomidem

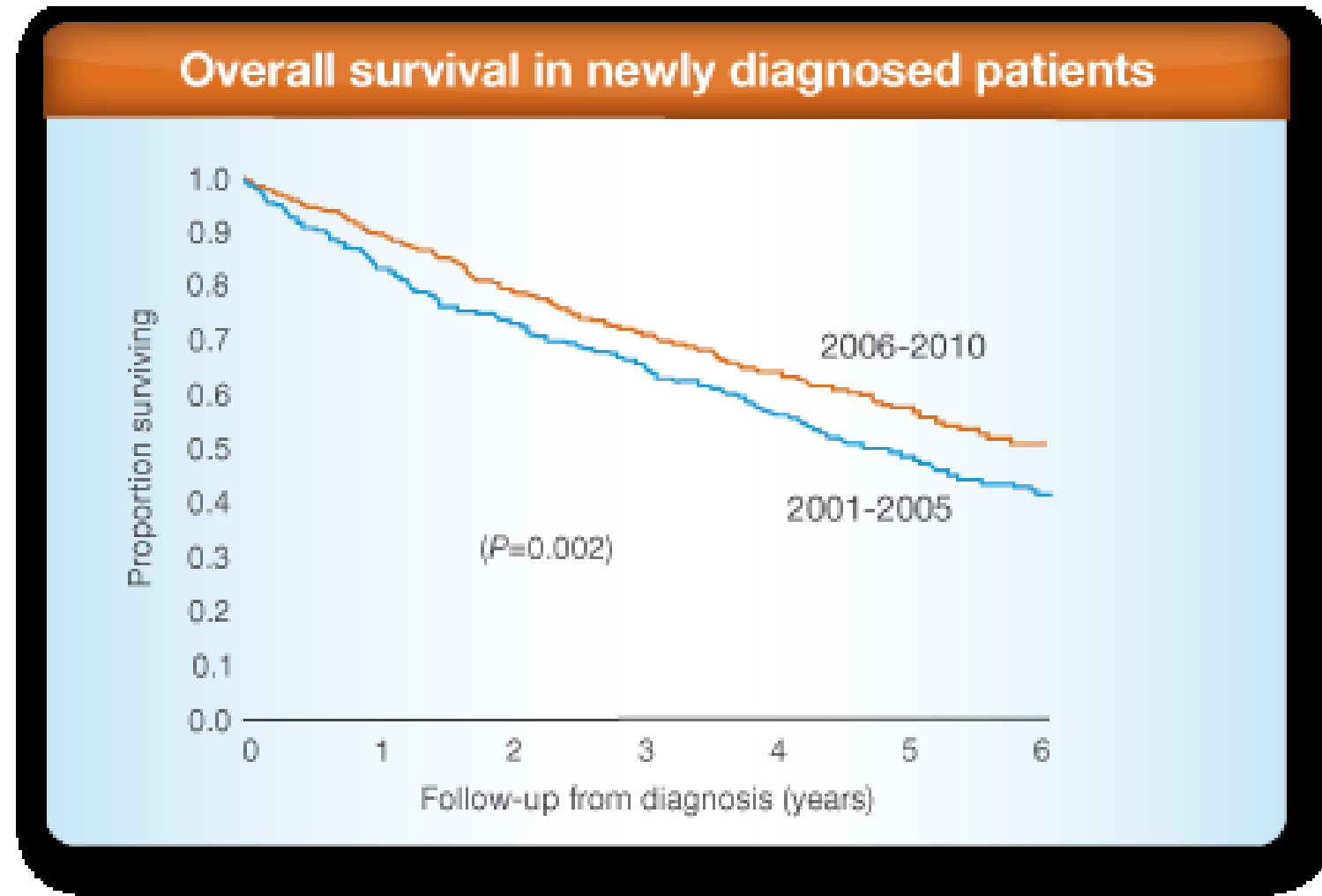
Study details	n	Treatment	Outcome
IFM 2005-02 ¹	100	Lenalidomide	PFS 41 months 4-year OS 73%
Median follow-up: 45 months			
CALGB 100104 ²	100	Lenalidomide	TTP 46 months Deaths n=35
Median follow-up: 34 months			

Nebyl prokázán zvýšený výskyt sekundárních TU !

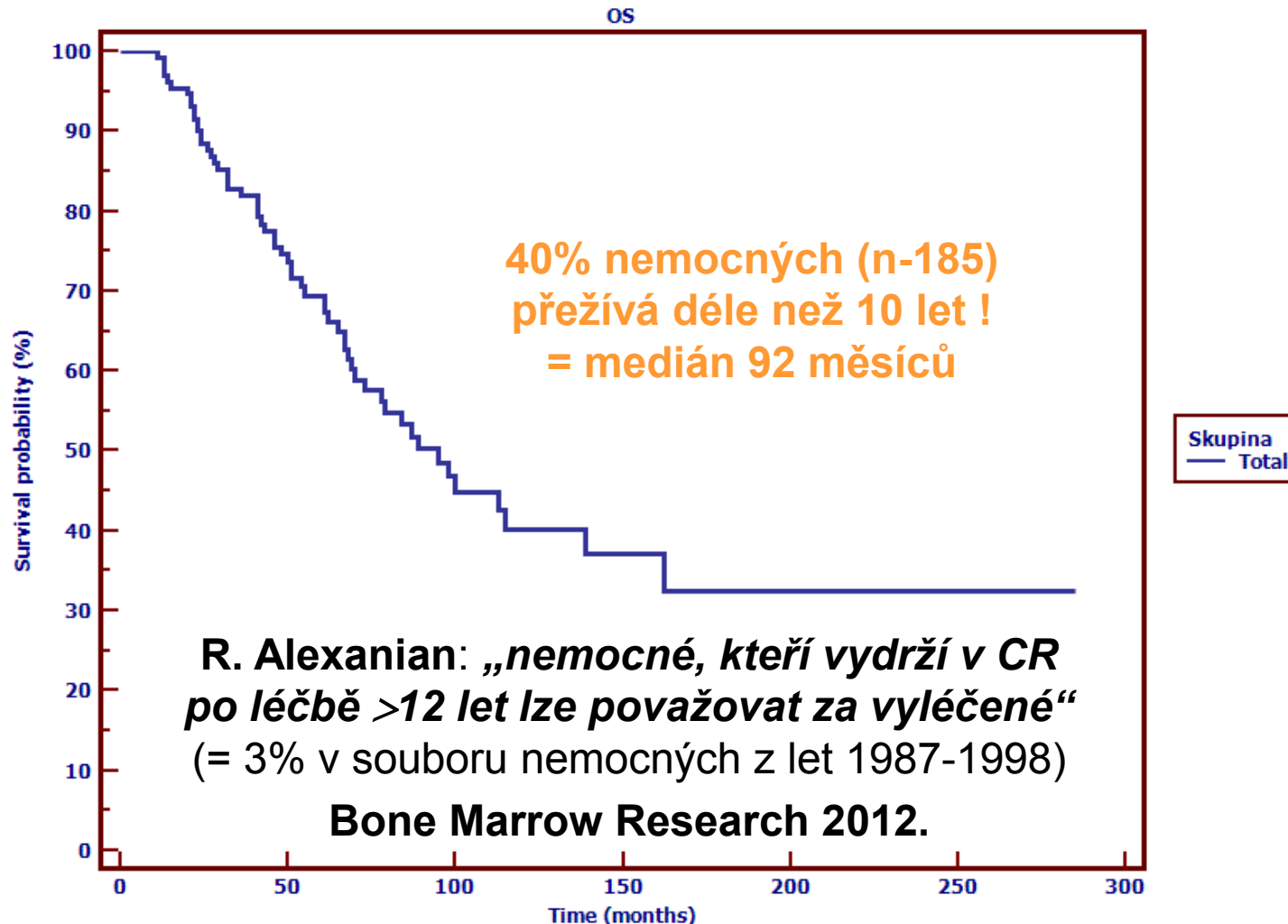
Redukce dávek s ohledem na věk

	< 65 years	65-75 years	> 75 years or 65-75 years with comorbidities
Prednisone	100 mg	60 mg	40 mg
Dexamethasone	8 mg	4 mg	2 mg
Melphalan	0.25 mg/kg	0.15 mg/kg	0.1 mg/kg
Thalidomide	100 mg	50 mg	25 mg
Lenalidomide	15 mg	10 mg	5 mg
Bortezomib	1.3 mg/m ²	0.9 mg/m ²	0.6 mg/m ²

Zlepšování dlouhodobého přežití



OS: transplantace v HK od 1996



A co když nedosáhneme CR ?

DIAGNOSTICKÝ SOUHRN:

* **Mnohočetný myelom IgG-kappa st.IIA, ISS 2, dg. 26.11.2007**

- sledována pro MGUS IgG-kappa 31.54 g/l od 3/2006
- st.p. 4 cyklech chemoterapie VAD od 12/2007, 1/2008
- st.p. Separačním Cyklofosfamidu v dávce 2,5 g/m²
- st.p. ozáření L lopatky pro expanzi se subluxací humeru 30Gy 31.3.-11.4.2008
- st.p. **autologní TPKB režimem Mel 200** 25.-26.6.2008, dosaženo PR
- 1. progrese 11/2008 - zahájena monoterapie **thalidomidem**
 - ukončena 11.1.2010 pro progredující periferní neuropathii
- 2. progrese onemocnění 1/2011
 - léčba **Revlimid+Carfilzomib+Dexamethason** od 2/11-2/13 v rámci studie PX-179-009, po 3 cyklech dosaženo PR, celkem podáno 26 cyklů, přechodně až CR, ale postupně progrese na léčbě
- 3. progrese onemocnění 5/2013
 - st.p. 3 cyklech chemoterapie **VTD-PACE** a 1 cyklu **CVTD** 5-8/2013, dosaženo přechodné VGPR se známkami lab. progrese po 3 měsících
- 4. progrese onemocnění 1/2014, od 7.4.2014 zahájena léčba **pomalidomidem** v dávce 4mg denně D1-21 v kombinaci s Dexamethasonem s dosažením pouze stabilizace onem.
- 5. lokální progrese s extramedulárním šířením do páteřního kanálu
 - st.p. **radioterapii** tumorózních hmot - celkově 30 Gy
- 6. progrese onemocnění 9/2014, od 29.9.2014 4. cykly BD (**Bendamustin + Dexa**), dosaženo **VGPR**
=zatím dále neléčena, plán pokračovat až při další progresi onemocnění !!!

