

Thalidomid v léčbě MM



Straub J., Hájek R., Krejčí M., Špička I.

I. Interní klinika VFN Praha

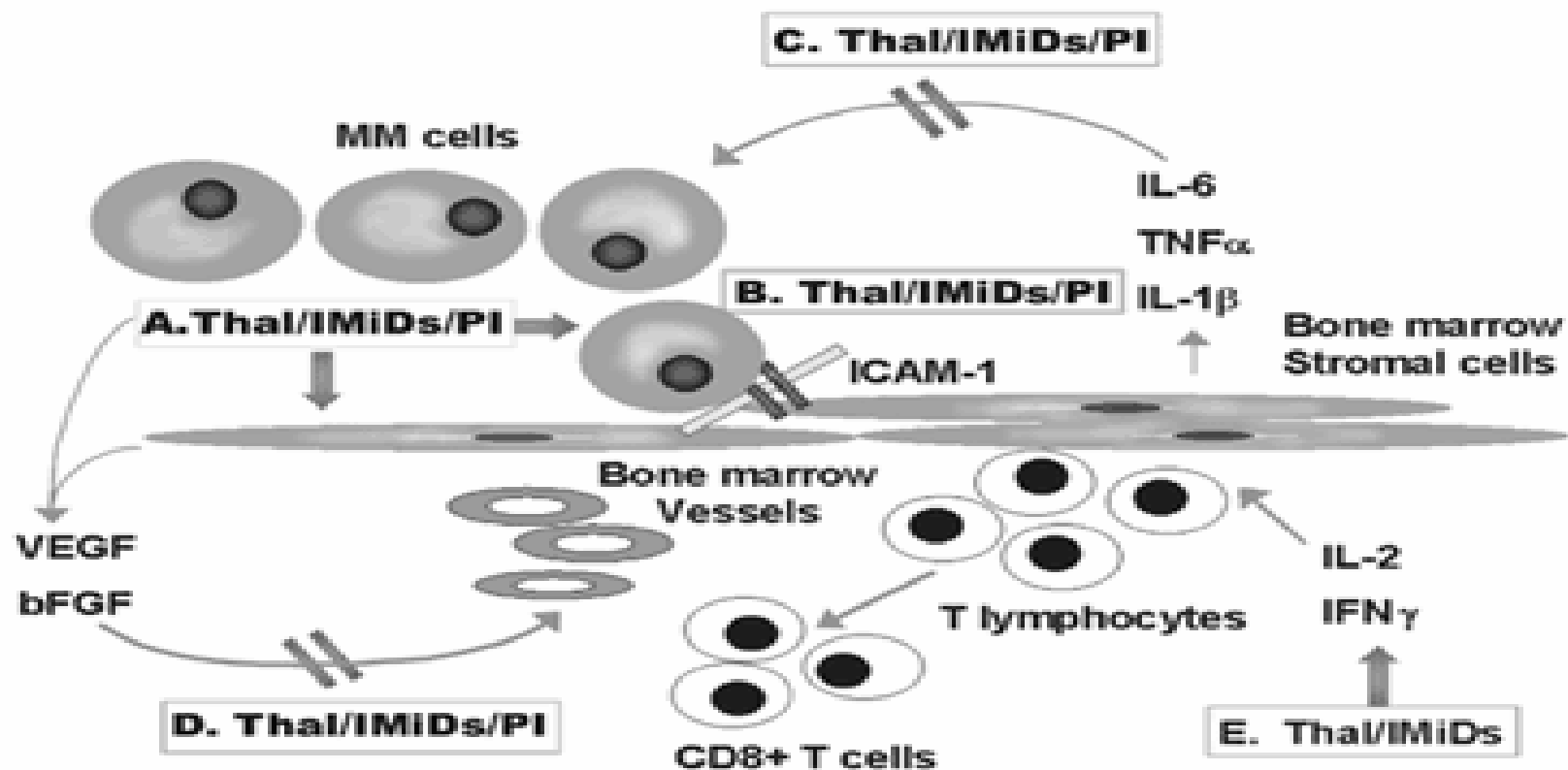
FN Brno Bohunice

2.5.2005

Thalidomid

- Sedativum , hypnotikum - výsledek malformované plody
- imunomodulační účinek - výsledek - léčba lepry, lupus erytematodes
- inhibice angiogeneze (inhibice VEGF), snížení produkce TNF alfa, myelom. růstových faktorů , indukce apoptózy, snížení adheze myelom.bb, výsledek - protimyelomový účinek

Účinky Thalidomidu (IMiDs)



Použití Thalidomidu



- monoterapie
- kombinace - s kortikoidy
 - s chemoterapií
 - s další experimentální terapií

Nežádoucí účinky Thalidomidu

- polyneuropatie
- zácpa
- sedace, únava
- leukopenie
- kožní změny, hypotenze, edémy
- teratogeneze

Protinádorová aktivita Thalidomidu u refrakterního MM

- Singhal at all, N.Engl.J.Med. 1999,Nov.
- 84 předléčených nemocných -
- monoterapie Thalidomid 200-800 mg/den
- pokles pp > 90% - 8 nemocných
25-75% - 19 nemocných
- Léčebná odpověď - 32%

Thalidomid v léčbě MM

- v relapsu

Autor	n pac.	Léčba	odpověď	trvání odp.
Barlogie	84 relab. refrakt.	Thal.200-800 mg/den	25%	OS ve 2. l. 48%
Dimopoulos	44 relab. refrakt.	Thal.200-400 mg/den + Dex.	55%	Median OS 12,6 měs.
Palumbo	77 relab. refrakt.	Thal.100 mg/den + Dex.	41%	PFS 12 měs.

Thalidomid v léčbě MM

Autor	n pac.	Léčba	odpověď	trvání odp.
Rajkumar	31	časné st.	Thal.200 mg/den	34% PFS ve 2. l. 33%
Weber	28	primo- terapie	Thal.200 mg/den + Dex.	thal.36% thal.+ Dx 72%
Cavo	100	primo- terapie	Thal.200 mg/den + Dex.	49% CR 17%

Thalidomid v primoléčbě MM

ASH 2004

ECOG trial 207 pac., věk. medián 65 let

Thalidomid 200 mg/den + Dex. 40 mg 1-4., 9-12.,
17-20. den

Výsledky: Thal.-dex. vs dex.: RR 63% / 41%

DVT 3+4.st 18% / 3%,

neuropatie 3.+4.st. 7% / 3%,

celk. toxicita 4.st - 34%/17%

Thalidomid v primoléčbě MM

ASH 2004

Italy study: 200 pac. , věk. medián 72 let

Thalidomid 100 mg/den + Melph. 4 mg/m² 7 dní
á 28 d.+ Prednison 40 mg/m² 7 dní á 28 d.

Výsledky: MPT vs MP : RR 77,1% / 46,7%

CR 27,7% / 5,4%, EFS ve 26 m. 67,8% / 32,4 %

DVT 19% / 2%, neuropatie 35% / 27%, hemat. tox.
22/27%

IMiD v léčbě MM



- Thalidomid
- Revlimid (Lenalidomid) CC 5013
- Actimid CC 4047
- CC 4047

Revlimid (Lenalidomid)

- IMiD - analog thalidomidu
- zvýšený antiangiogenní a anti TNFalfa účinek
- výrazně nižší nehematologická toxicita

Lenalidomid - Phase II study u relabujícího MM

- 90 pacientů s relabujícím či refrakterním MM
 - 15 mg/30 mg (+Dex. 40 mg/den u progresu)
 - EBMT odpověď: RR 38%
- CR 6%, PR 18%, MR 14%
- nesignifikantní somnolence, zácpa či neuropatie

Lenalidomid + Dexa v primoterapii - studie fáze II

- 30 pac., medián věku 64 let
- 25 mg/den p.o. 1.- 21. den - cyklus 28 dní
- Dexamethazon p.o. 40 mg 1.-4. + 9.-12. + 17.-20.d
- Aspirin 1xd (prevence trombózy)

- **Výsledky: RR 83%**

Toxicita Gr 3: pokles CD 4, anemie 7%, netropenie 3%,
lymfopenie 3%, sedace 7%, anxieta 3%, rash 7%

Thalidomid x Lenalidomid

- Thalidomid

široce užívaný ve studiích, jasně prokázaná účinnost v léčbě pokročilých i časných stádiích MM s vyšší účinností v kombinacích s kortikoidy.

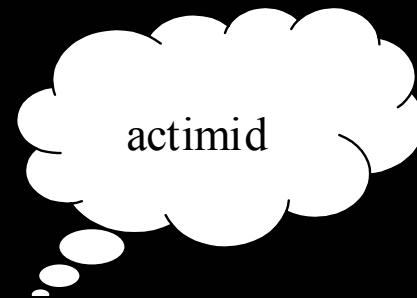
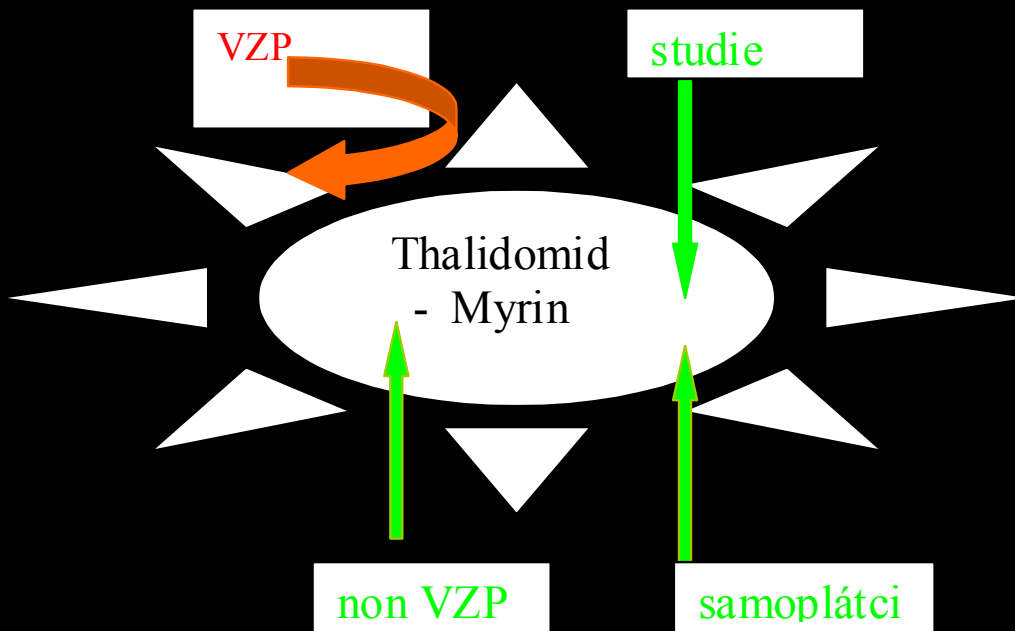
CAVE: Výrazné nežádoucí účinky - neuropatie, únava, DVT

- Lenalidomid

zatím jen malé studie, výrazný efekt v léčbě pokročilých stádií MM.

Cave: Nutné větší studie

Jak získat IMiD ?



Studie Thalidomid x MP

vstupní kritéria

- Nemocní s myelomem – sekreторický i nesekeторický, bez předchozí terapie nevhodní k ASCT
- Performance status 0,1,2,3. Klinické stadium II, III dle Durie-Salmona.
- Předpokládané přežití více než 3 měsíce
- Leuko > 3 tis, Trombo > 100 tis. (možno i méně v důsledku infiltrace dřeně myelomem)
- Bili < 34,2, AST, ALT, ALP < 3x norma.
- Min. 2 týdny po větší operaci

Studie Thalidomid x MP

vyřazující kritéria

- Extramedulární myelom či solitární myelom
- MGUS, či doutnající myelom, IgM myelom bez osteolytických lézí, st.p. radioterapii v rozsahu > 3 polí.
- Performans status IV (kromě paraplegie)
- Ženy s možností otěhotnění
- Preexistující periferní polyneuropatie.
- Městnavá srdeční slabost NYHA III., IV či nekontrolovatelné interní onem..
- Infekce léčená ATB v době plánovaného zahájení studie
- Bez léčby další malignity v předchozích 3 letech
- clearance kreat. pod 30 ml/min, a kreatinin pod 350 mmol/l

Studie Thalidomid x MP

Rozpis léčby - Melphalan

- max. 9 cyklů
- 1. – 4. den Melphalan 0,25 mg/kg/den
- 1. – 4. den Prednison 2 mg/kg/den
- 1. den Zometa 4 mg iv.

- Každý cyklus á 28 dní

Studie Thalidomid x MP

Rozpis léčby - Thalidomid

- - **liché cykly (1.- 3. -5. - 7. -9.)**

1. – 4. den Dexamethazon 40 mg denně

15. –18. den Dexamethazon 40 mg denně

Thalidomid (Myrin) 200 mg večer p.o. s postupným zvyšováním do 400 mg

1. den Zometa 4 mg iv.

- - **sudé cykly (2-4-6-8)**

1. – 4. den Dexamethazon 40 mg denně

Thalidomid (Myrin) 200 mg večer p.o.

1. den Zometa 4 mg iv.

Studie Thalidomid x MP

Udržovací léčba

– Skupina A 2

- Intron A 3 MIU s.c. 3x týdně s.c.
- Zometa 4 mg iv á 28 dní

– Skupina B 2

- Thalidomid (Myrin) 200 mg večer denně
- Intron A 3 MIU s.c. 3x týdně s.c.
- Zometa 4 mg iv á 28 dní trvale

Thalidomid v léčbě MM



Děkuji za pozornost