

Karyotypic Instability / Rb del./RAS mut.

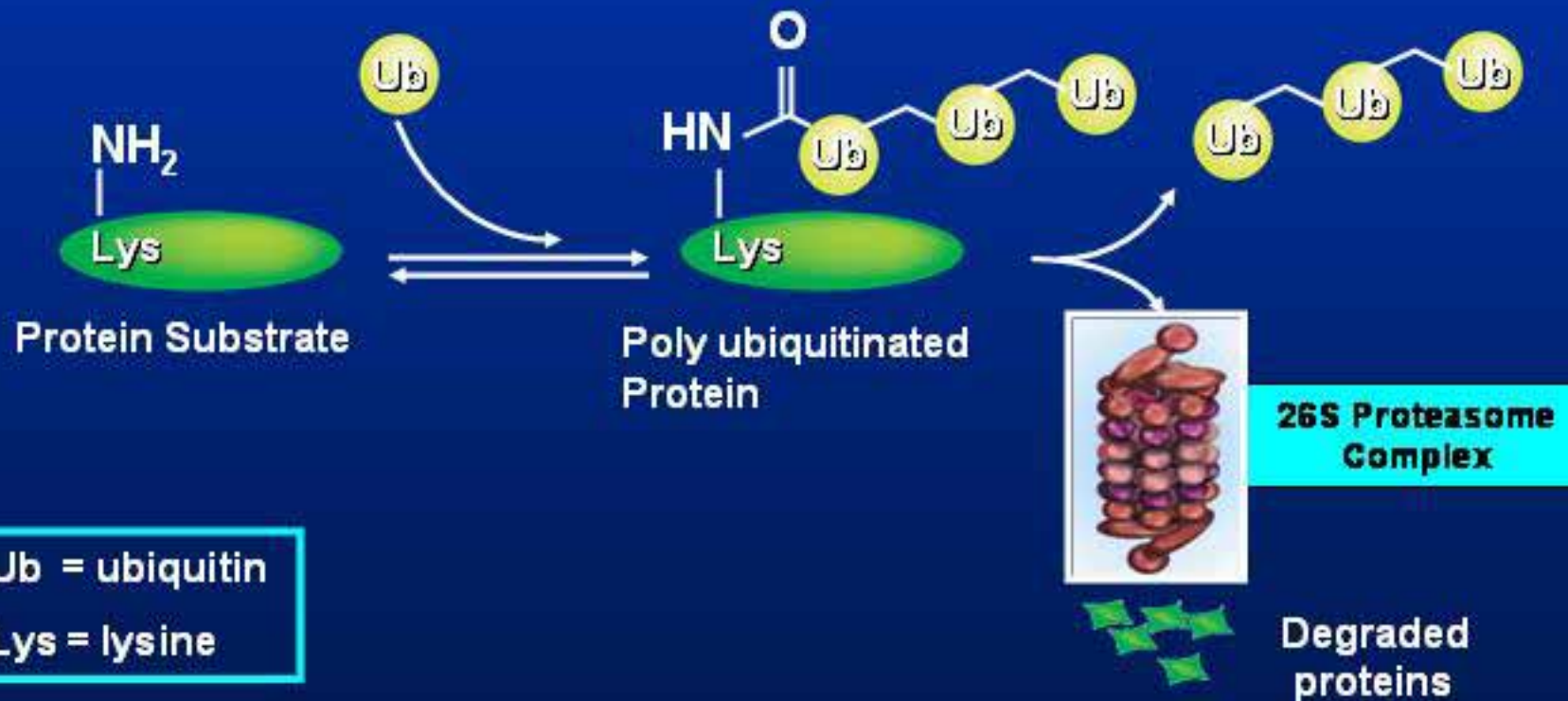
Primary IGH Translocations

Secondary IGH Translocations

t(11;14), t(4;14)
t(14;16), t(6;14)

t(8;14), t(2;8)
t(8;22), t(14;20)

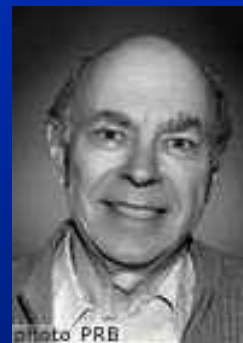
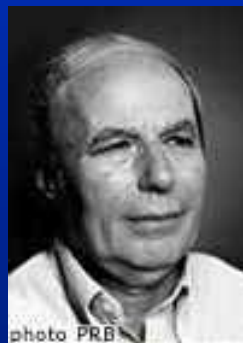
Ubiquitin – proteazomová metabolická cesta



1. Myung J et al. *Med Res Rev.* 2001;21:245-273.
2. DeMartino GN et al. *J Biol Chem.* 1999;274:22123-22126.

8. 12. bude udělena Nobelova cena za chemii 2004

... za ubikvitinem zprostředkovanou
degradaci proteinů.



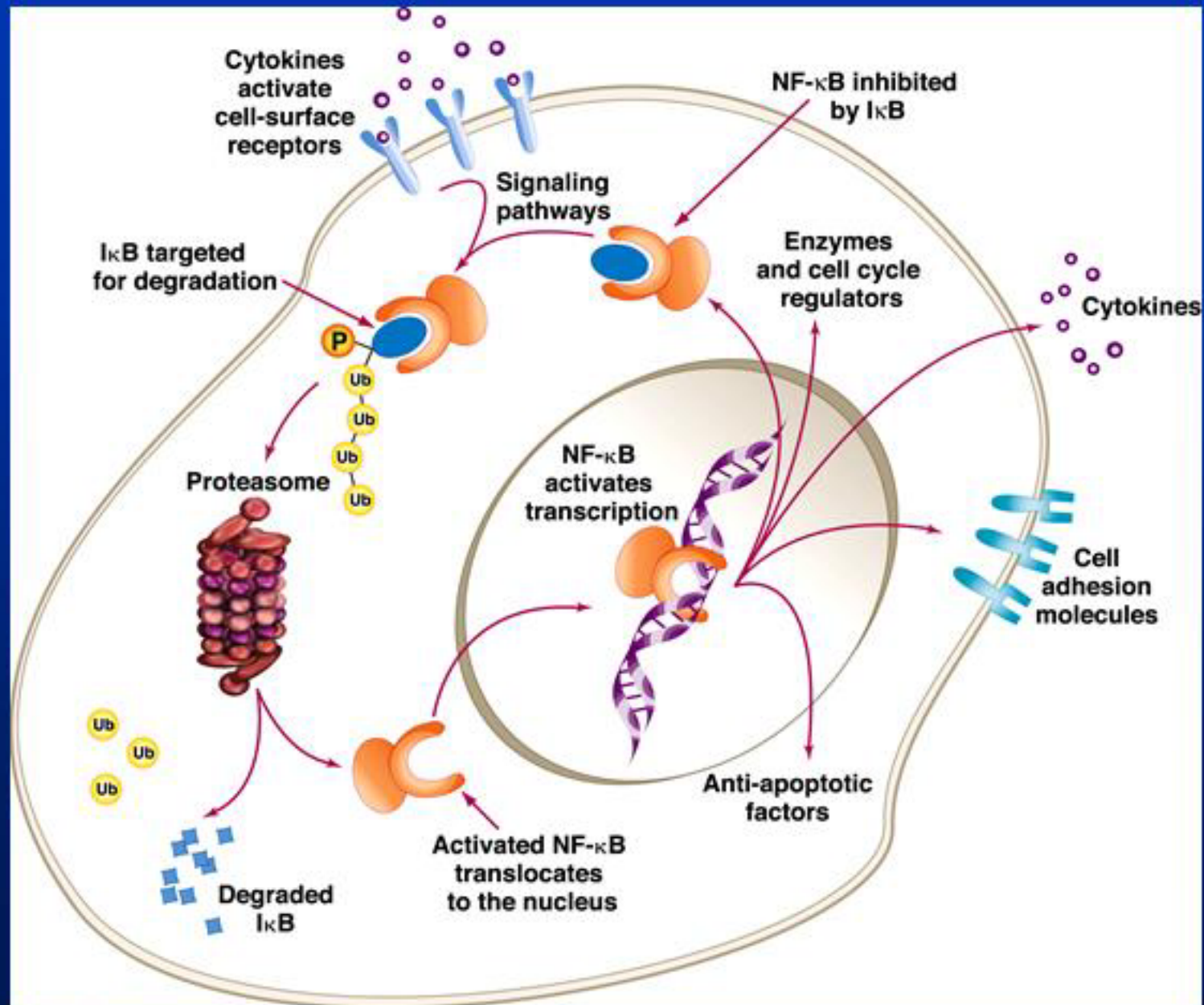
Aaron Ciechanover a Avram Hershko

Technion, Israel Institute of Technology, Haifa,

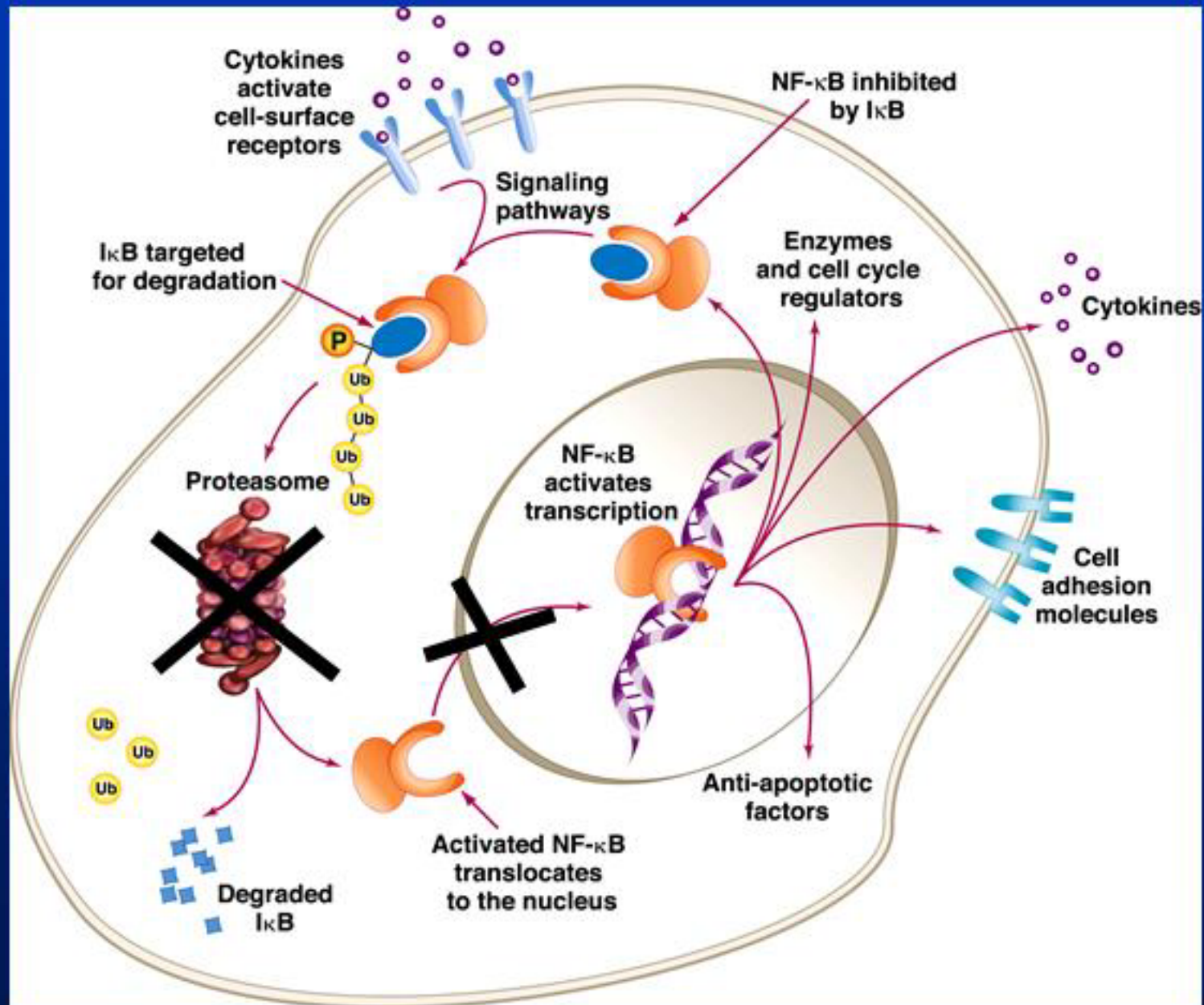
Irwin Rose

University of California, Irvine,

Ubiquitin – proteazomový metabolický cyklus



Inhibice proteazomu



VELCADE® (Bortezomib)

Dipeptidyl boronic acid

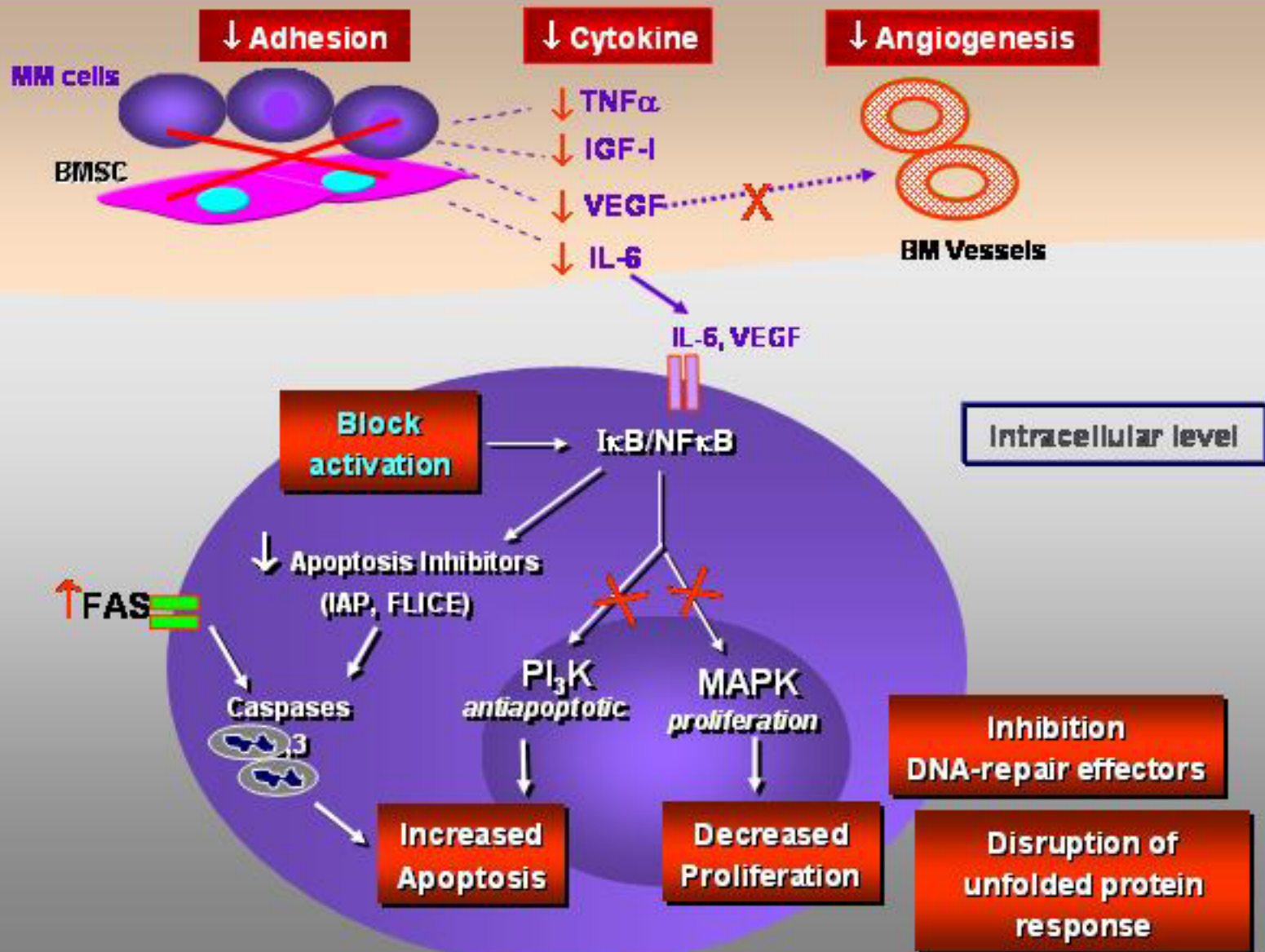


Cross section of β ring
 β_2



(reversible inhibitor of chymotryptic active site of proteasome B subunit)

Bortezomib (VELCADE®)



SUMMIT – charakteristika studie

- otevřená, multicentrická, 202 pac.
- primární analýza: OS (KR+PR+MR)
 - kritéria odpovědi dle EBMT
- sekund.analýza: bezpečnost, QOL, klinický přínos
- relabující/refrakterní MM
- alespoň 2 předch. linie léčby
- trombo > 30 000
- clearance > 30 mL/min

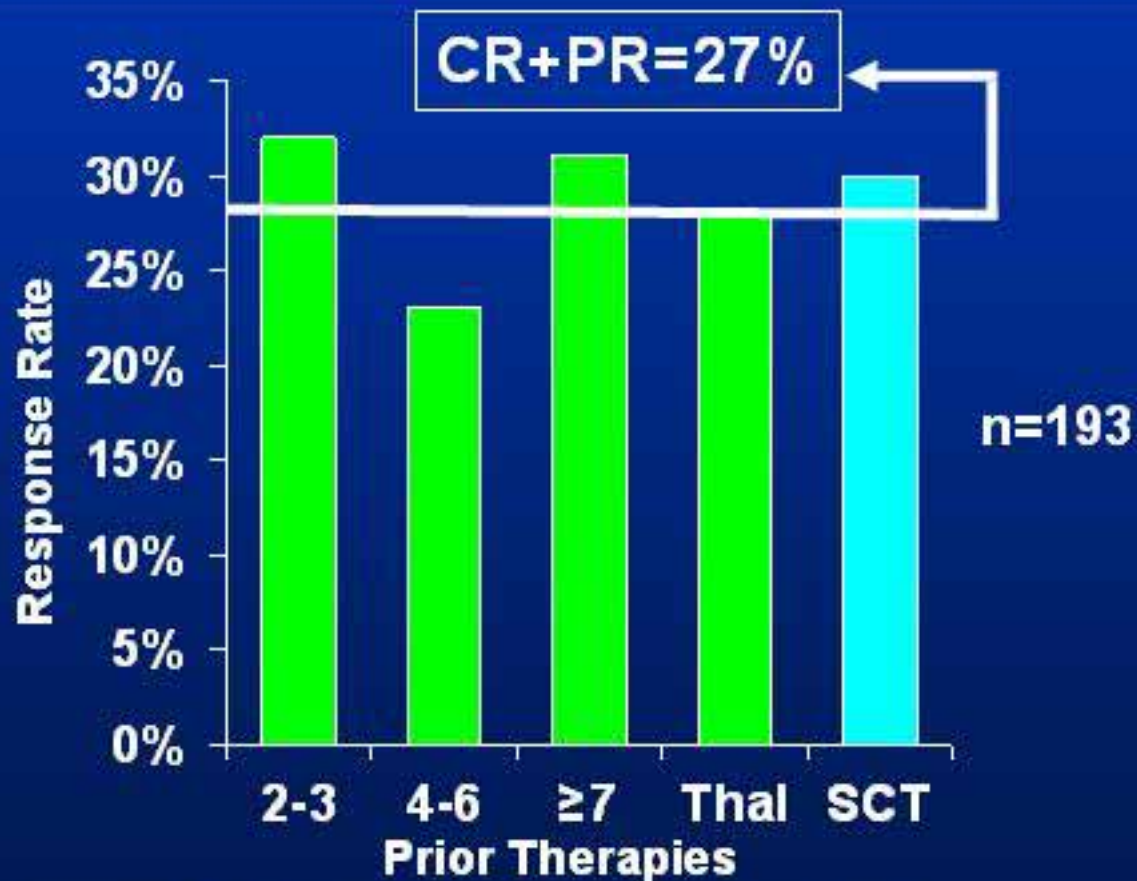
SUMMIT – plán léčby

- VELCADE 1,3 mg/m²
- 21-denní cyklus (den 1,4,8,11)
- 8 cyklů
 - při KR + 2 cykly po dosažení
- + Dex (20 mg den 1+2, 4+5, 8+9, 11+12)
 - při progr. po 2 cyklech
 - při SD po 4 cyklech
- V případě odpovědi event. prodloužení th. („extension phase“)

SUMMIT - souhrn

- aktivita u refrakterního MM (hodnoceno 193 pac.)
- OR - KR: 4%, „near“ KR 6%,
 - KR + PR: 27%
 - KR + PR + MR: 35%
 - SD nebo lépe: 59%
- medián trvání odpovědi – 12 měs.
- medián OS – 16 měs.
- únosná toxicita
- progrost. faktory: odpověď nezávislá na: typu MM, del 13, PS (Karnofsky), beta 2 mg

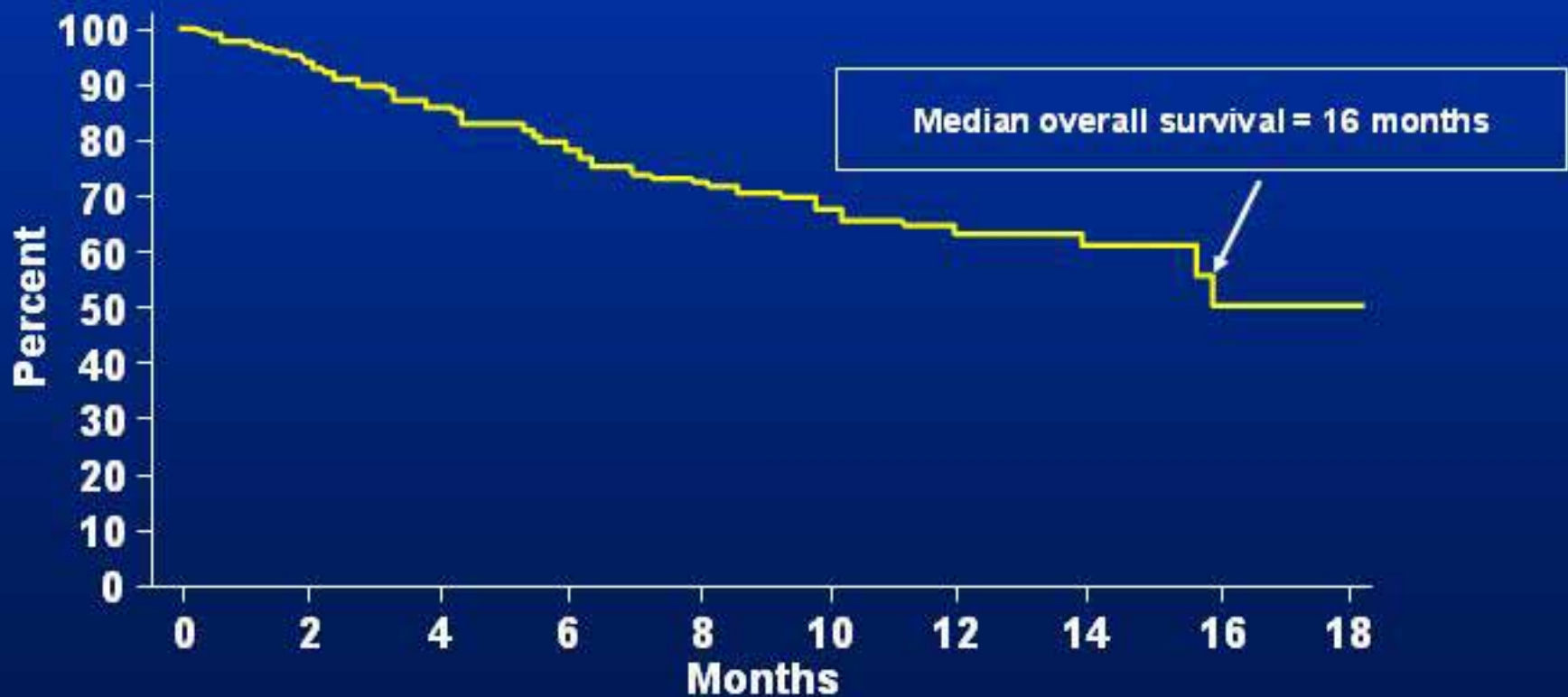
SUMMIT – odpověď nezávislá na počtu a typu předchozích léčebných režimů



Adapted from data in Richardson P et al. *N Engl J Med.* 2003;348:2609-2617.
Richardson P et al. ASCO 2003. Abstract 2338.

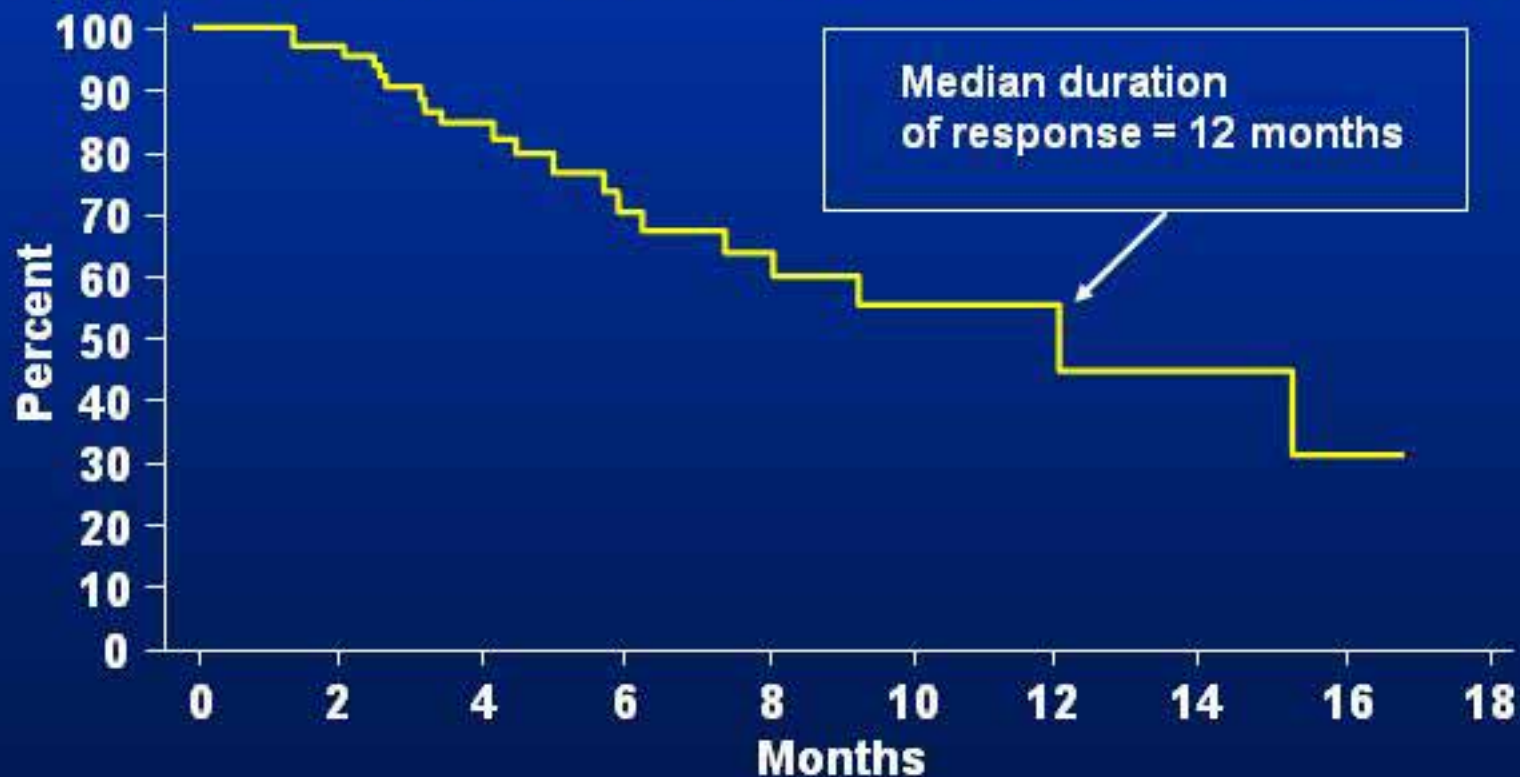
SUMMIT – doba přežití (OS)

Percent Survival Over Time (N=202)



SUMMIT – doba trvání odpovědi

Percent Pts Maintaining Response (CR+PR+MR) Over Time (n=67)



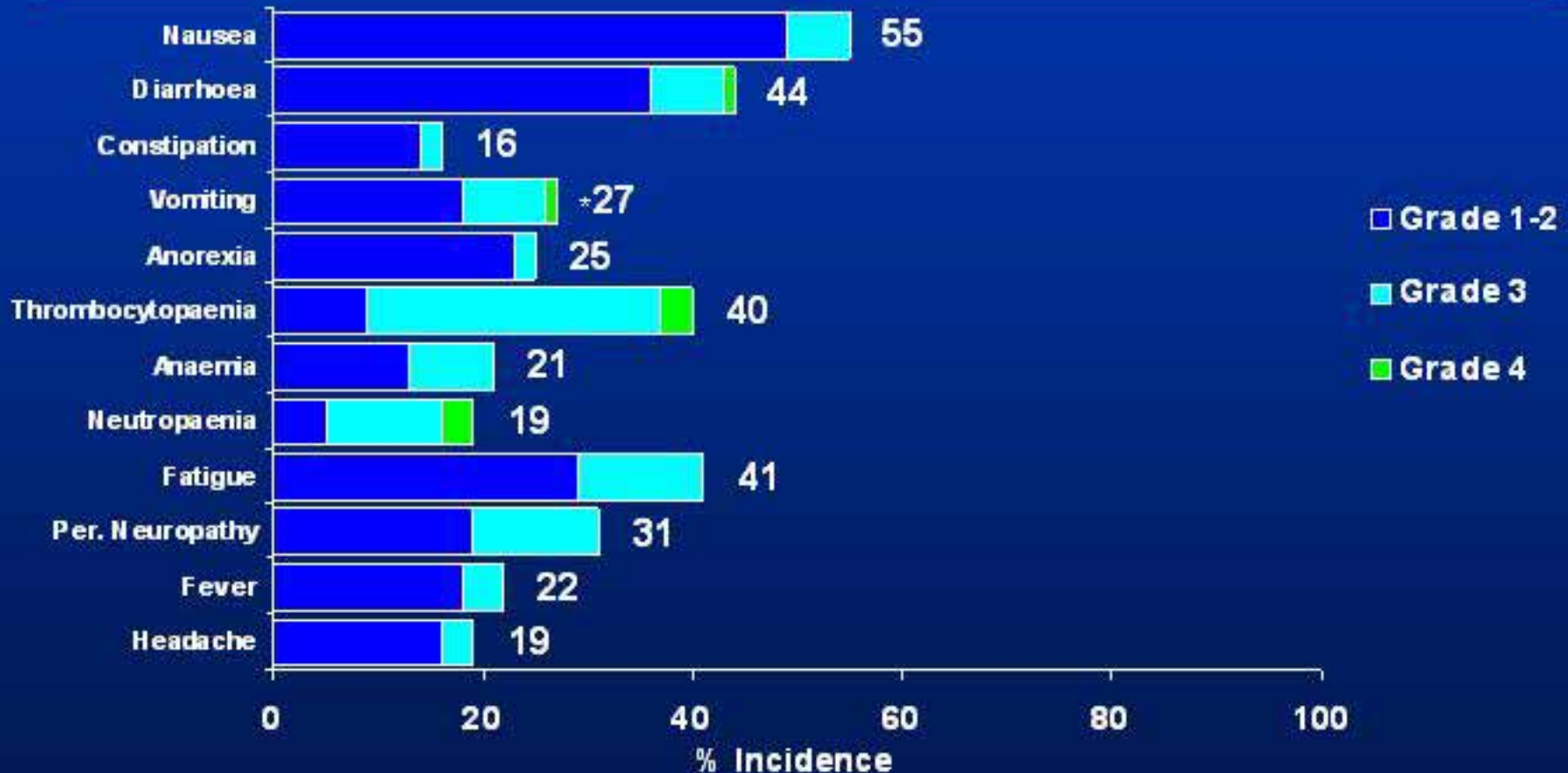
Velcade – výsledky v ČR (9/2004)

Age	mean	60	(45-80)
Gender	M	8	
	F	6	
Stage (Durie-Salmon)	II	4	
	III	10	
M-component	IgG	9	
	IgA	3	
	LC	2	
Time since Dg. (Mo)	median	51	
β_2microglobulin	median	3,7	
Albumin	median	41,6	
No of previous lines of therapy			
Corticosteroid		3	
Any alkylating agent		8	
Any anhracycline		10	
ASCT single		11	
ASCT double		2	
Thalidomide		3	

Velcade – výsledky v ČR. Odpověď nezávislá na počtu a typu předchozích režimů

Number of previous lines of treatment	Number of patients	Complete remission	Partial response	Minor response	Treatment failure
2	6	1	1	3	0
3	6	0	3	1	1
4	1	0	0	0	1
5	1	0	1	0	1

SUMMIT – nejčastější nežádoucí účinky (N=202)



*One patient reported Grade 4 vomiting; this value is equivalent to <1%.

Adapted from data in Richardson P et al. *N Engl J Med.* 2003;348:2609-2617.

Toxicita - periferní neuropatie

- incidence – SUMMIT, 202 pac.
- celkem – 31%
- st. 3 – 17%
- st. 4 – 0%
- v úvodu symptomy PN u cca 80% pacientů

látka	senzorická	motorická
Thalidomid	12-47%	29%
vincristin	75%	19%
platin. Der.	13-86%	NA

Toxicita - trombocytopenie

- incidence 40% - SUMMIT, 202 pac.
- st. 3 – 28%
- st. 4 – 3%
- pokles při léčbě (den 1-11), úprava den 12-21
- při trombo $< 25\ 000$ – oddálení cyklu, poté redukce o 25%

Velcade – výsledky v ČR (11/2004)

Léčeno: 19 pac.

Efekt léčby:

KR – 2x

PR – 6x

MR – 2x

SD – 2x

Prog.- 3x

Nehodnoceno – 4x

KR+PR – 42%

Odpověď vč.SD – 63%

Redukce dávky (1 mg/m) – 5x (1xnefrotox., 1 neurotox., 1 neuro+hematotox., 1 hemato+kardiotox., 1 hematotox.)

Kombinace s Dex – 8x

