



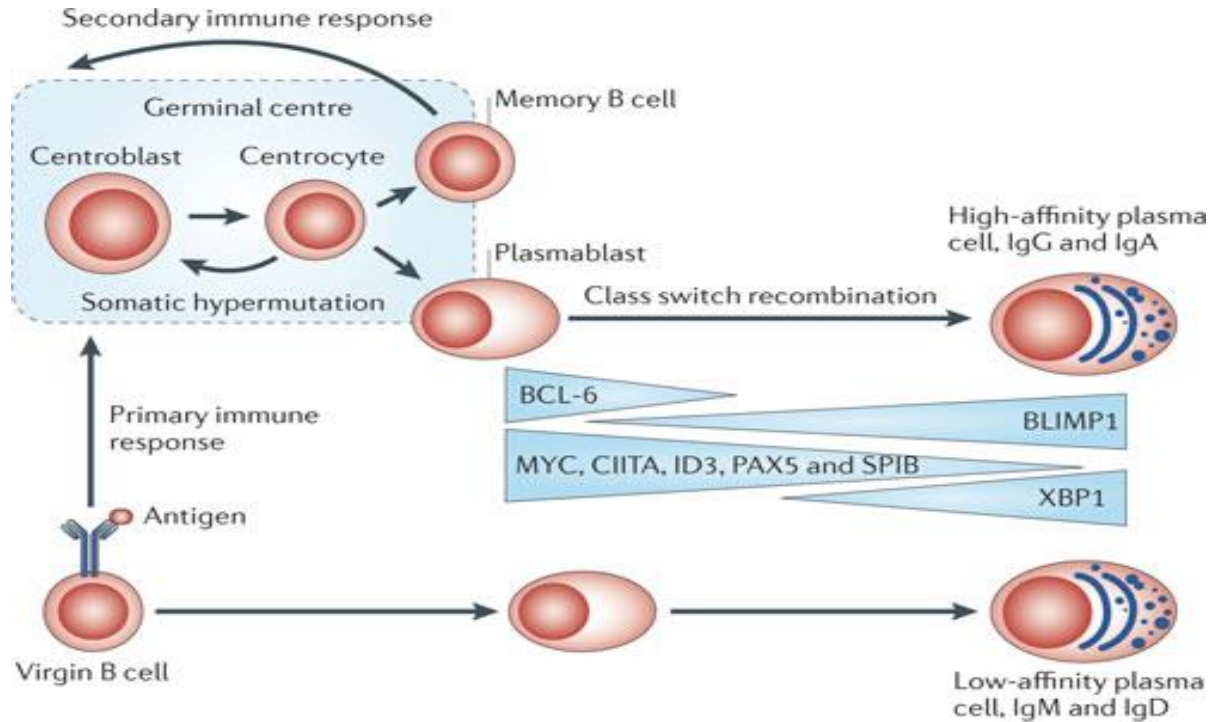
Multipl miyelom tedavi felsefesi

Dr Sevgi Kalayoğlu-Beşışık

İstanbul Üniversitesi

**İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji
Bilim dalı**

Multipl miyelom klonal B hücre hastalığıdır



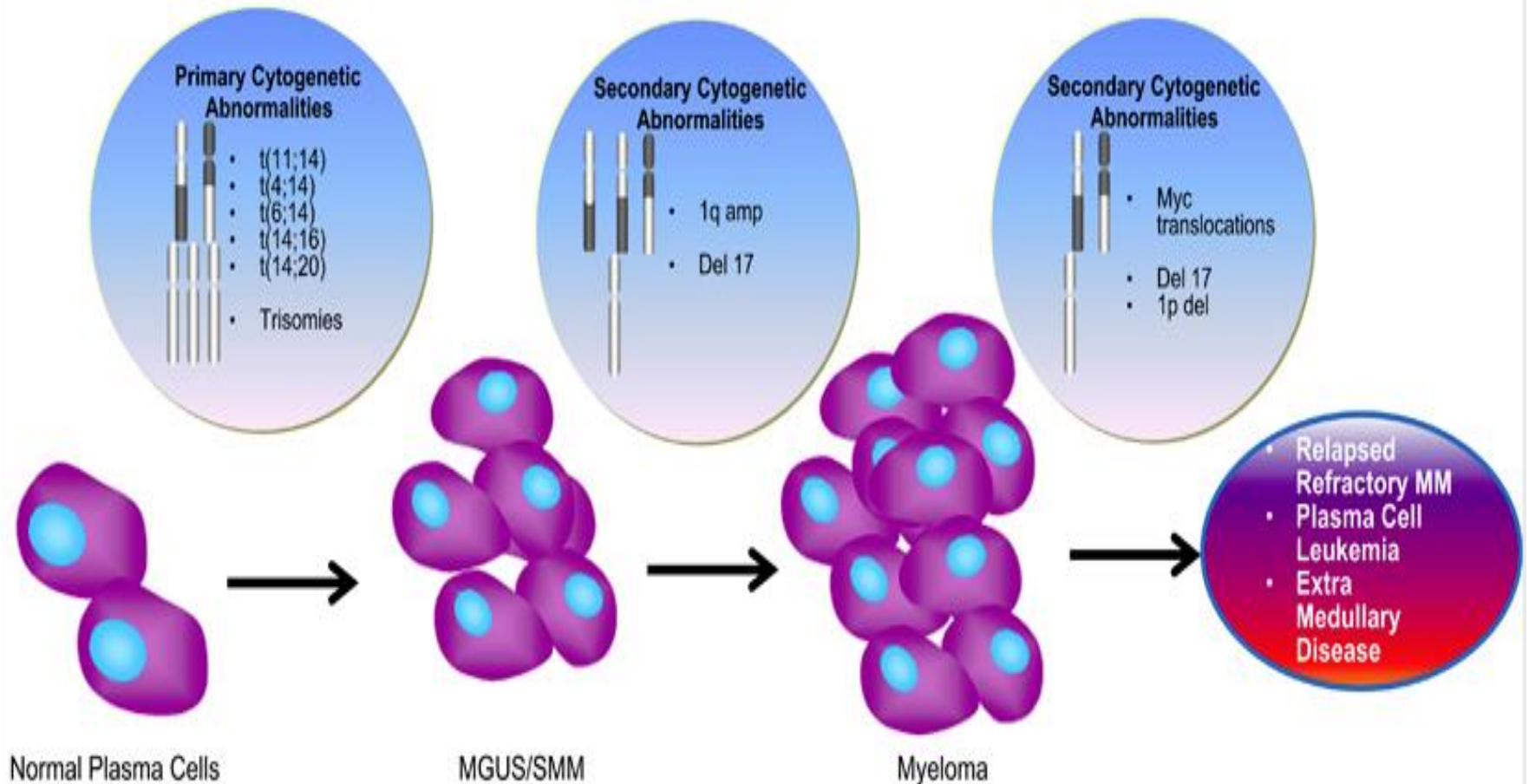
Yeni ilaçlarla genel sağ kalım belirgin uzamıştır.

Tedavi basamakları:

1)yeni tanı MM ve 2)nüks /tedaviye dirençli MM

Plazma hücre hastalığı biyolojik gelişimi birincil ve ikincil sitogenetik anormallikler

Cytogenetic Abnormalities



Multipl miyelom tedavisinde günlük genel yaklaşım

- **Yeni tanı MM remisyon indüksiyonu:** yeni ilaçlar ve birlikte kullanım ile remisyon oranı artmıştır.
 - Otolog kök hücre desteği ile yüksek doz kemoterapi: <70y, yandaş hst olmayan hastalarda önerilir.
 - Bifosfonatlar kemik ağrısı ve kemik kırığını önlemek için kullanılır.



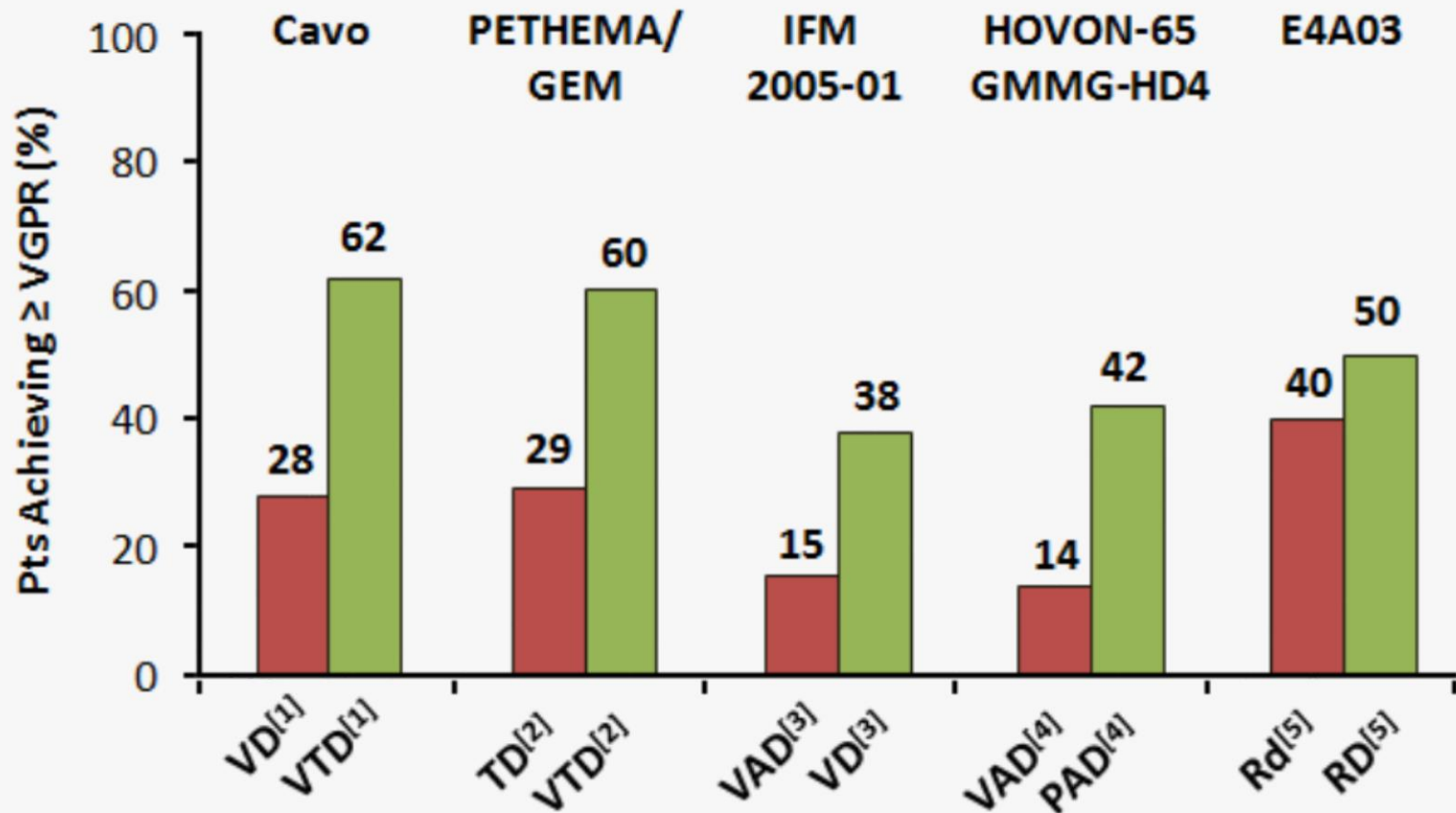
- **Nüks /tedaviye dirençli MM remisyon indüksiyonu**
pomalidomid veya karfilzomib birliktelikleri gündemde

Multipl miyelom tedavisi beklentileri

- **Hızla yanıt elde edilmeli**
 - **Derin yanıt hedeflenmeli; tümör yükünde en azalma sağlayıcı tedavi seçilmeli**
 - **Performans durumu ve yaşam kalitesi iyileştirilmeli**
-
- **En az yan etki ve**
 - **Genç hastalarda kan kök hücre hasarından kaçınmalı**

Transplant uygun hastalarda indüksiyon tedavileri

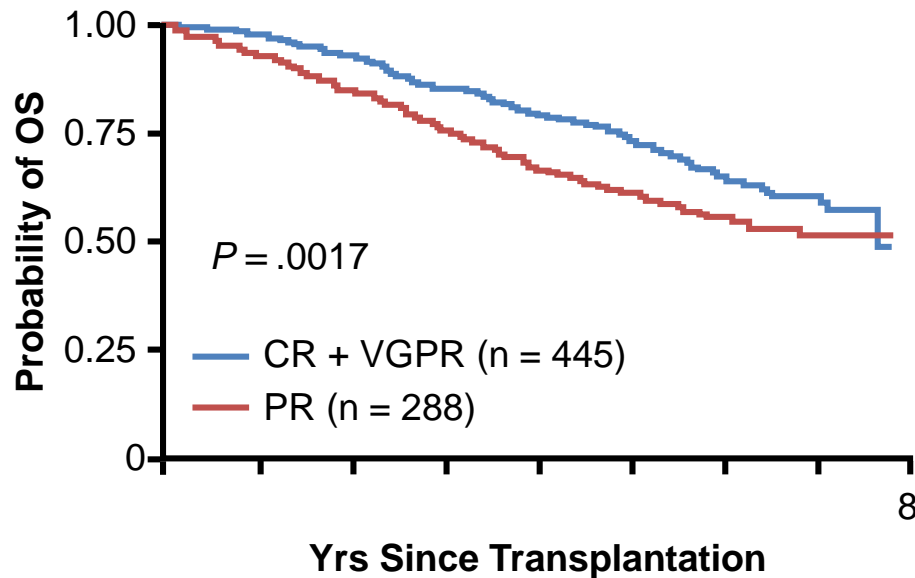
Faz III çalışmalar



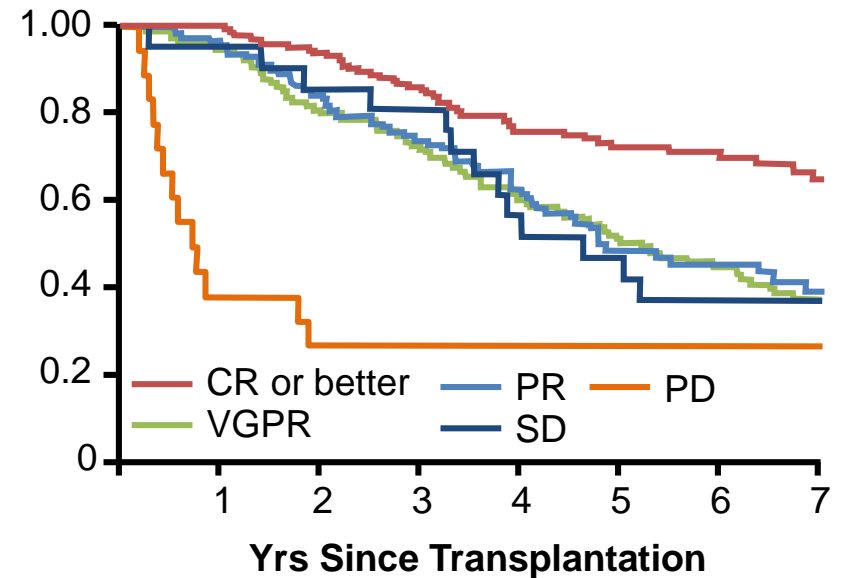
1. Cavo M, et al. Lancet. 2010;376:2075-2085.
2. Rosiñol L, et al. Blood. 2012;120:1589-1596.
3. Harousseau JL, et al. J Clin Oncol. 2010;28:4621-4629.
4. Sonneveld P, et al. J Clin Oncol. 2012;30:2946-2955.
5. Raikumar SV, et al. Lancet Oncol. 2010;11:29-37.

Yeni tanı MM'da yanıt kalitesi artıkça genel sağ kalım artmaktadır.

Achieving \geq VGPR^[1]




Achieving CR^[2]



1. Harousseau JL, et al. J Clin Oncol. 2009;27:5720-5726.
2. Kapoor P, et al. J Clin Oncol. 2013;31:4529-4535.

Yanıt kriterlerinde değişim

	HDT/ASCT	Thalidomide Lenalidomide Bortezomib		Carfilzomib Pomalidomide	MoAbs??
					
Year	1998	2006	2011	2013	2014
Criteria	EBMT (Bladé) ¹	IMWG ²	IMWGV2 ³		?
Depth of response	CR	Stringent CR	Flow CR Molecular CR	Flow CR Molecular CR NGS CR PET/CT	Flow CR NGS CR Imaging CR

HDT, high dose therapy; MoAbs, monoclonal antibodies. 1. Bladé J, et al. Br J Haematol 1998;102:1115-23;

2. Durie BG, et al. Leukemia 2006;20:1467-73; 3. Rajkumar SV, et al. Blood 2011; 117:4691-5.

Uluslararası MM Çalışma grubu; yanıt tanımlamaları 2011

- **Molecular CR**

- CR plus negative ASO-PCR, sensitivity 10^{-5}

- **Immunophenotypic CR**

- Stringent CR, plus
- Absence of phenotypically aberrant PCs (clonal) in BM with a minimum of 1 million total BM cells analysed by multiparametric flow cytometry (with > 4 colours)

- **Stringent CR**

- CR plus normal FLC ratio, and
- Absence of clonal PCs by immunohistochemistry or 2- to 4-colour flow cytometry

ASO-PCR, allele-specific oligonucleotide-polymerase chain reaction;

BM, bone marrow; PC, plasma cell.

Rajkumar SV, et al. Blood 2011;117:4691-5.

Yanıt kalitesi derinleştikçe “kür”e ilerleyiş!

Tanı
sırasında



1×10^{12} tümör
hücresi

Tam yanıt



1×10^8 tümör hücresi

Mükemmel tam yanıt

Moleküler TY/flow



1×10^4 tümör hücresi

Kür?

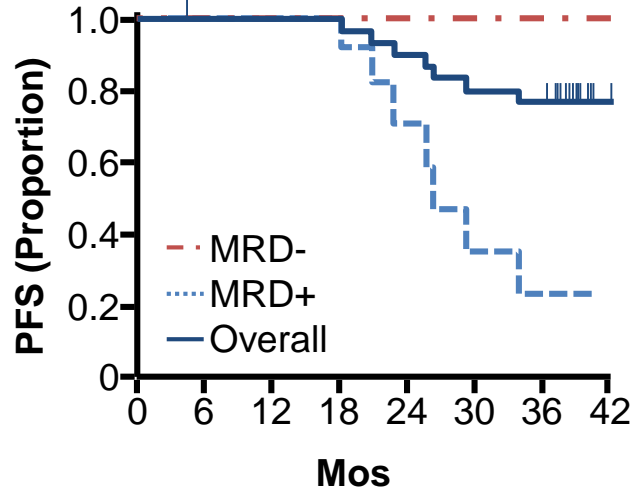


0 tümör hücresi

MRD yöntemleri ve sağ kalım ön görüşü

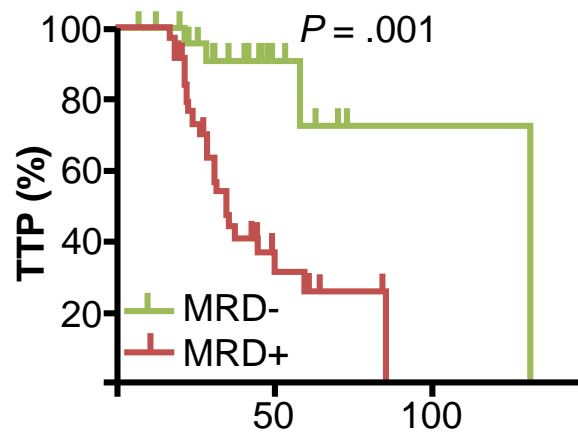
8-renkli Flow^[1]

PFS



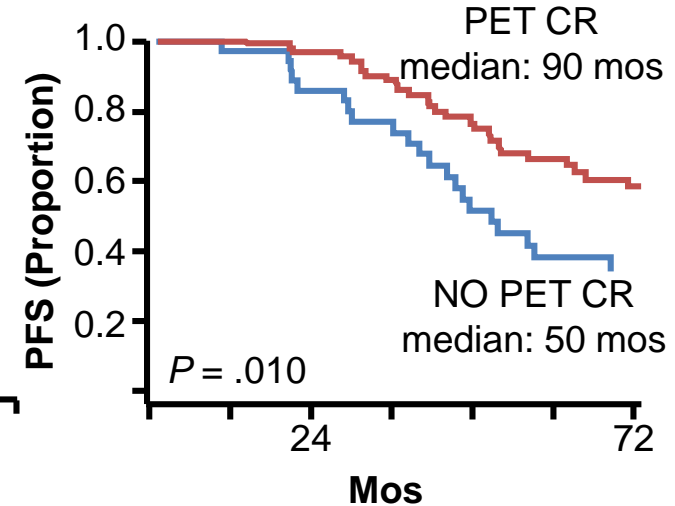
Next-Gen Sequencing^[2]

TTP



PET/CT^[3,4]

PFS (CR Pts After First-line Therapy)



1. Roussel M, et al. J Clin Oncol. 2014;32:2712-2717. 2. Martinez-Lopez J, et al. Blood. 2014;123:3073-3079.
3. Zamagni E, et al. Blood. 2011;118:5989-95. 4. Zamagni E, et al. ASH 2013. Abstract 1936.

MM'da yanıt kalitesi yanıt süresini artırıyor

Yanıt kalitesini artıran yaklaşımlar:

- Üçlü birlikte kullanım**
- Bireyselleştirilmiş tedavi?**
- Sitogenetik / genetik kusur tedaviyi yönlendirici ?**

MM'da R-ISS: güncellenmiş uluslararası evreleme

VOLUME 33 • NUMBER 26 • SEPTEMBER 10 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group

Antonio Palumbo, Hervé Avet-Loiseau, Stefania Oliva, Henk M. Lokhorst, Hartmut Goldschmidt, Laura Rosinol, Paul Richardson, Simona Caltagirone, Juan José Lahuerta, Thierry Facon, Sara Bringhen, Francesca Gay, Michel Attal, Roberto Passera, Andrew Spencer, Massimo Offidani, Shaji Kumar, Pellegrino Musto, Sagar Lonial, Maria T. Petrucci, Robert Z. Orlowski, Elena Zamagni, Gareth Morgan, Meletios A. Dimopoulos, Brian G.M. Durie, Kenneth C. Anderson, Pieter Sonneveld, Jésus San Miguel, Michel Cava, S. Vincent Bailly, and Philippe Moreau

R-ISS: güncellenmiş uluslar arası evreleme

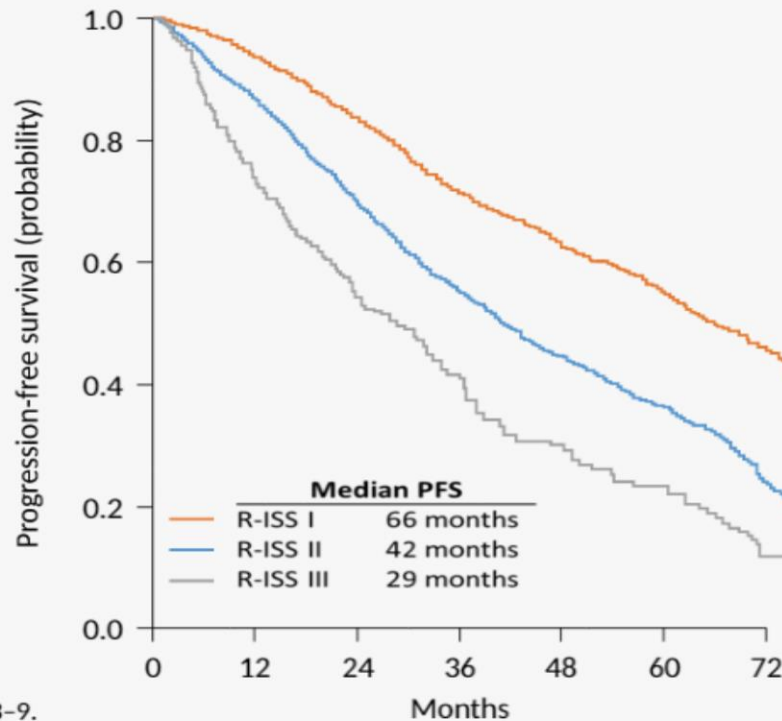
Prognostic factor		Criteria
ISS stage	I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L; serum albumin \geq 3.5 g/dL
	II	Not ISS stage I or III
	III	Serum β_2 -microglobulin > 5.5 mg/L
CA by iFISH	High risk	Presence of del(17p) and/or translocation t(4;14) and/or translocation t(14;16)
	Standard risk	No high-risk CA
LDH	Normal	Serum LDH < upper limit of normal
	High	Serum LDH > upper limit of normal
A new model for risk stratification for MM		
R-ISS stage	I	ISS stage I, standard-risk CA by iFISH and normal LDH
	II	Not R-ISS stage I or III
	III	ISS stage III and either high-risk CA by iFISH or high LDH



CA, chromosomal abnormalities; iFISH, interphase fluorescent *in situ* hybridisation;
ISS, International Staging System; R-ISS, Revised International Staging System.
Palumbo A, et al. J Clin Oncol 2015;33:2863-9.

ilerlemesiz sağ kalım ve R-ISS

Progression-free survival is associated with R-ISS



Kötü prognostik faktörler

- Yaş
- Performans durumu, yandaş hast.

- B2M yüksek
- Alb: düşük
- LDH

- Sitogenetik anormallik,
- Dolaşan plazma hücreleri
- Proliferasyon oranı yüksek

- Remisyon indüksiyonuna yanıt yok

Evre; tümör yükü

Tümör biyolojisi

Characteristics of exceptional responders to lenalidomide-based therapy in multiple myeloma

T Vu¹, W Gonsalves², S Kumar², A Dispenzieri², M Q Lacy², F Buadi², M A Gertz²
and S V Rajkumar²

2004- 2009, N=240,

Remisyon indüksiyonu ; Rd, ≥ 72 ay takip

İyi yanıtli olguların (%10 -15; %25 TY olmadan) özellikleri

1-Daha önceden klonal plazma hücre hst öyküsü (+)

2-Trisomik MM

3-Kemik tutulumu

Bireyselleştirilmiş tedavi?

Genetik kusura göre tedavi belirlenmesi ?

<i>Risk stratification</i>	<i>Cytogenetic abnormalities</i>
Standard risk ^a	Trisomies t(11;14) t(6;14)
Intermediate risk ^a	t(4;14) Gain(1q21)
High risk	Del(17p) t(14;16) t(14;20) Del(1p)

Klinikte genetik kusur ve yaklaşım önerisi

A M Rajan ve S V Rajkumar; 2015

<i>Cytogenetic abnormality</i>	<i>Clinical setting in which abnormality is detected</i>	
	<i>SMM</i>	<i>MM</i>
Trisomies	Intermediate risk of progression, median TTP of 3 years	Lenalidomide ile mükemmel yanıt
t(11;14) (q13;q32)	Standard risk of progression, median TTP of 5 years	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7–10 years
t(6;14) (p21;q32)	Standard risk of progression, median TTP of 5 years	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7–10 years
t(4;14) (p16;q32)	High risk of progression, median TTP of 2 years	Intermediate-risk MM, median OS 5 years
t(14;16) (q32;q23)	Standard risk of progression, median TTP of 5 years	BZB temelli Ri, erkenden otolog nakil, bortezomib konz ve idamesi Associated with high levels of FLC and 25% present with acute renal failure as initial MDE
t(14;20) (q32;q11)	Standard risk of progression, median TTP of 5 years	High-risk MM, median OS 3 years
Gain(1q21)	High risk of progression, median TTP of 2 years	Intermediate-risk MM, median OS 5 years
Del(17p)	High risk of progression, median TTP of 2 years	High-risk MM, median OS 3 years
Trisomies plus any one of the IgH translocations	Standard risk of progression, median TTP of 5 years	May ameliorate adverse prognosis conferred by high-risk IgH translocations and del 17p
Isolated monosomy 13 or isolated monosomy 14	Standard risk of progression, median TTP of 5 years	Effect on prognosis is not clear
Normal	Low risk of progression, median TTP of 7–10 years	Good prognosis, probably reflecting low tumor burden, median OS >7–10 years

Karyogram ile sitogenetik anormallik aslinda bilgi vericidir.

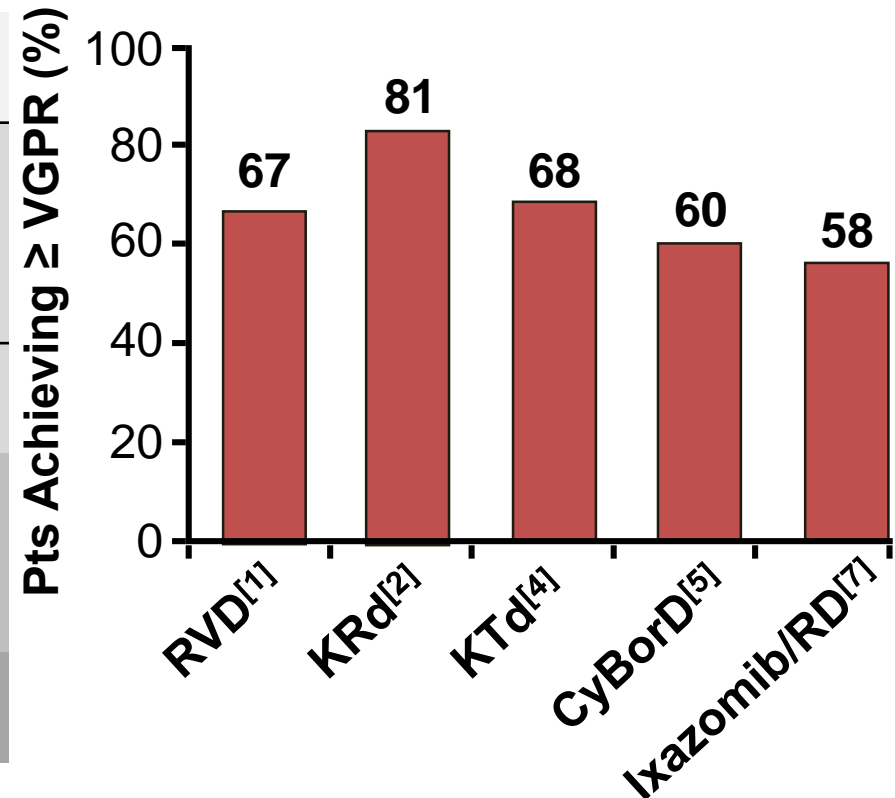
- Karyogram ile
 - trisomi FISH'de trisomi saptanması ile biyolojik benzer değildir.
 - >3 sitogenetik anormallik, hipodiploidi, monosomi 13/13qdel, veya monosomi 17/del17p; kötü seyir
 - sitogenetik anormallik sMDS ilişkili olabilir.
 - MGUS veya SMM'da anormallik saptanırsa; 1)hızla MM'a ilerleyecek, 2) tanı yanlış, 3) sMDS mevcut.

Transplant uygun hastalarda yeni ilaç birliktelikleri

Tedaviler

Sağ kalım

Bortezomib/lenalidomide/ dexamethasone (RVD)^[1]	18-mo PFS: 75% 18-mo OS: 97%
Carfilzomib/lenalidomide/ dexamethasone (KRd)^[2,3]	12-mo PFS: 97% ^[2] 24-mo PFS: 92% ^[2] 3-yr PFS: 79% ^[3] 3-yr OS: 96% ^[3]
Carfilzomib/thalidomide/ dexamethasone (KTd)^[4]	3-yr PFS: 72%
Bortezomib/ cyclophosphamide/ dexamethasone (CyBorD)^[5]	5-yr PFS: 42% ^[6] 5-yr OS: 70% ^[6]
Ixazomib/lenalidomide/ dexamethasone^[7]	12-mo PFS: 88% 12-mo OS: 94%



1. Richardson, PG et al. Blood. 2010;116:679-686.
2. Jakubowiak A, et al. Blood. 2012;120:1801-1809.
3. Jasielc J, et al. ASH 2013. Abstract 3220.
4. Sonneveld P, et al. Blood. 2015;125:449-456.
5. Reeder CB, et al. Blood. 2010;115:3416-3417.
6. Reeder CB, et al. ASH 2013. Abstract 3192.
7. Kumar SK, et al. Lancet Oncol. 2014;15:1503-1512.

Multipl miyelom'da nüks veya ilerleme

- Serum paraprotein \geq X 0.25 artış (≥ 0.5 g/dL) veya
- İdrarda paraprotein saptanacak (≥ 200 mg/g), veya
- Serbest hafif zincir oranı bozulacak ve oran >100 mg/L olacak

Ölçülebilir hastalığı olmayan olgularda;

- KI'de plazma hücre oranı $\geq 10\%$ veya
- Yeni kemik/yumuşak doku lezyonu veya
- Açıklanamayan kan kalsiyum artışı >11.5 mg/dL

Multipl miyelom'da Nüks/ Direnç

- **Nüks/direnç:**

- Remisyon indüksiyonuna \geq minör yanıt elde edilmiş ve ilk 60 güne ilerlemesi gözlenmesi
- Kurtarma tedavisine yanıtızsız

- **Primer direnç:**

- Herhangi bir tedaviye yanıt gelişmemiş ilerleme gözlenmeyen

- **Nüks**

- Aradaki olgular

Multipl miyelom'da biyokimyasal nüks? Paraprotein nüksü

IMWG;

- 1. \leq 2ay, 2 ardışık ölçümde M proteini x 2 kat artması**
- 2. M proteininde \geq 1g/dL artışı veya**
- 3. \geq 500mg/gün proteinüri veya**
- 4. İki ardışık ölçümde serbest hafif zincir oranı bozulmuş ve \geq 20mg/dl**



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION



Journal of the European Hematology Association
Owned & published by the Ferrata Storti Foundation

[Home](#)

[Current Issue](#)

[Ahead Of Print](#)

[Archive](#)

[Submit or Track a Manuscript](#)

[About Us](#)

[More](#)

Different Patterns Of Relapse After Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation In Multiple Myeloma: Clinical Results Of 280 Cases From The Spanish Registry

A Alegre, A Granda, C Martinez-Chamorro, J Diaz-Mediavilla, R Martinez, J Garcia-Larana, JJ Lahuerta, A Sureda, J Blade, J de la Rubia, JM Fernandez-Ranada, J San Miguel, , ,

Haematologica January 2002 87: 609-614; **Doi:**

Otolog nakil sonrası nüks

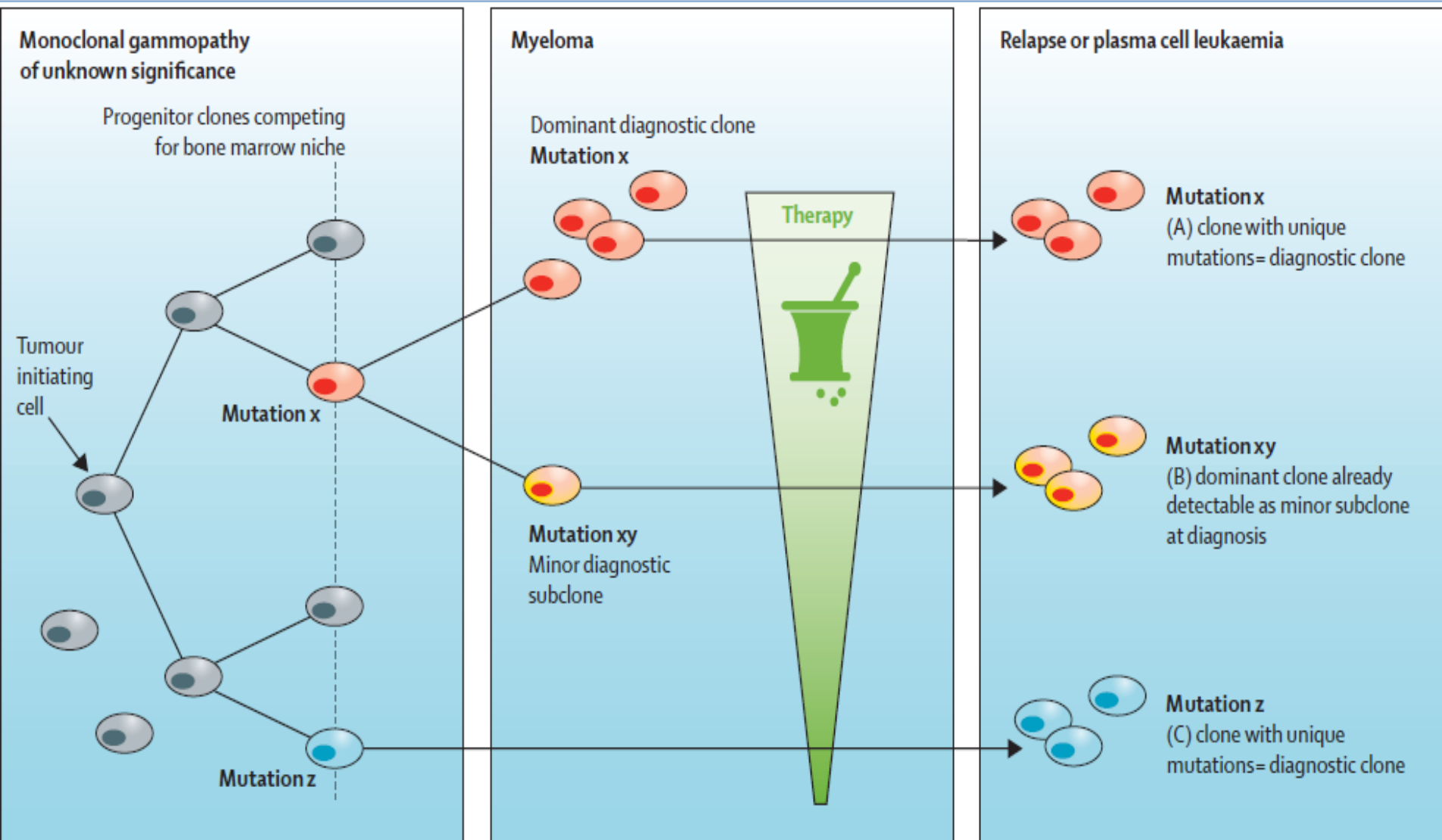
- 1) Klinik semptomatik hasta (%66),
- 2) Asemptomatik hasta, M proteini yükselmesi (%18)
- 3) Ekstramedüller hastalık (%14),
- 4) Plazma hücreli lösemi (%2)

Asemptomatik nüks

- İdame altında ise; idame devam ettirilmeli mi?
- İdamedeki doz artırılmalı mı?
- Farklı bir tedavi tipine değişim gerekli mi?
- İdame kesilip nüks semptomatik gelişinceye kadar tedavisiz bırakılmalı mı?

Klonal heterojenite!

MM hastalık ilerlemesi



Otolog transplant sonrası nüks 2. tedavi seçenekleri

Tek ajan

1. Bendamustin
2. Car
3. Cy
4. Dex
5. Metilpred

İkili

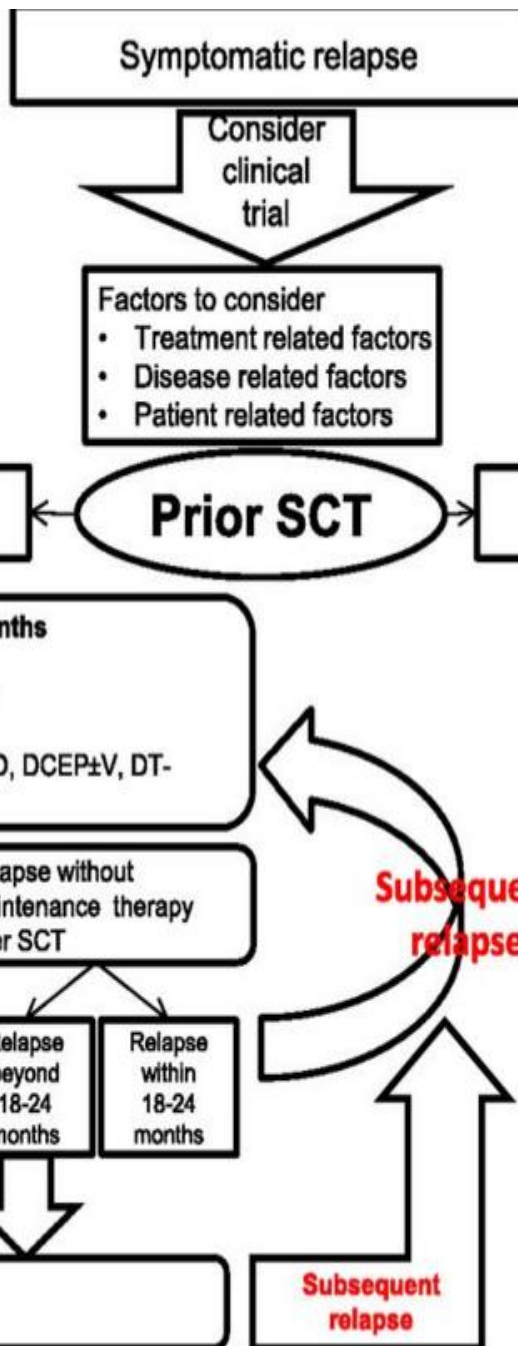
1. Len-Dex
2. Bor-Dex
3. Pom-Dex
4. Car-Dex
5. Mel-Pred
6. Thal-dex

Üçlü

1. Len-Bor-Dex
2. Thal-Bor-Dex
3. VCD
4. RCD
5. PAD
6. Len-Car-Dex
7. Pom-Car-Dex
8. Pom-Bor-Dex
9. Pom-Cy-Dex
10. Car-Cy-Dex
11. VMP
12. MPT
13. VAD
14. R-benda-Dex

Kombine KT

1. D-PACE
2. VD-PACE
3. VTD-PACE
4. DCEP
5. D-BEAM



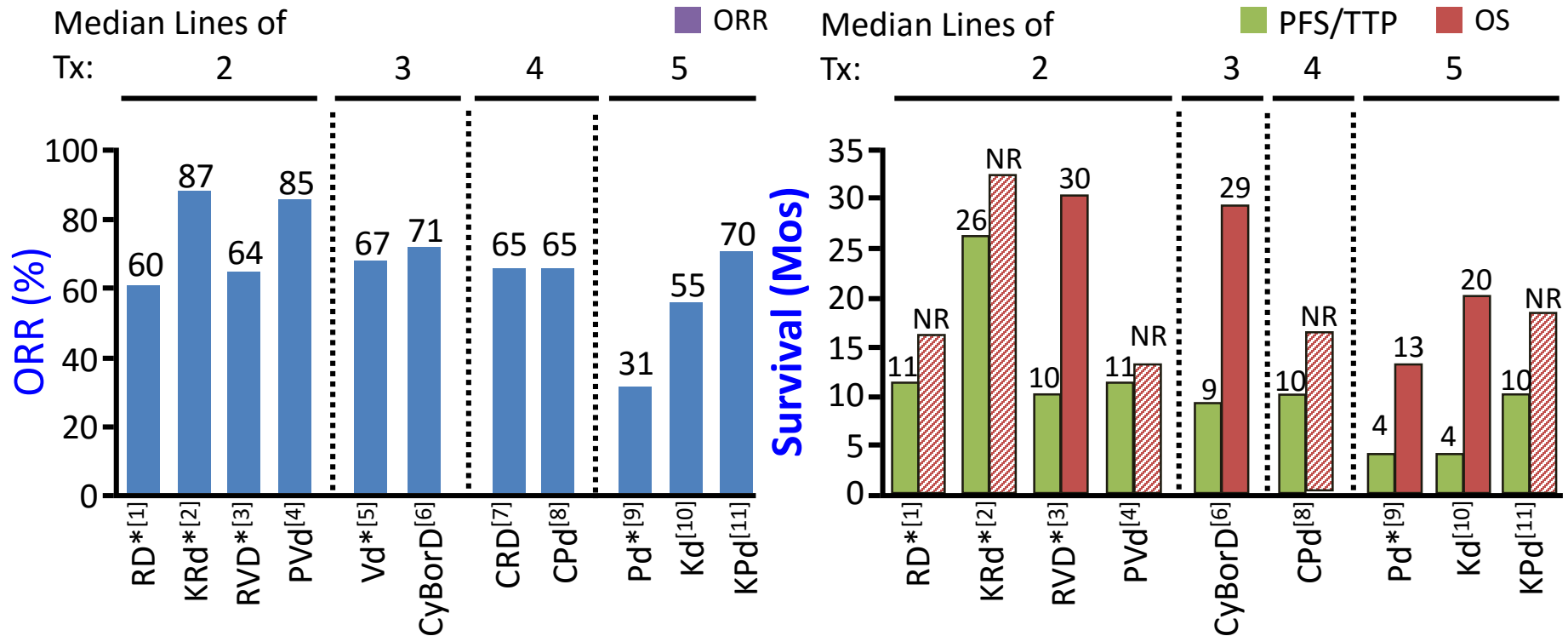
Transplant eligible; has good PS

- Primary refractory- SCT
- Relapsed/refractory- SCT

Transplant ineligible

- If patient has previously responded to the therapy, tolerated and relapsed at least 6 months after prior drug exposure
- repeat prior therapy
- Otherwise, consider
- *Bortezomib ± Dexamethasone
- *Bortezomib + PLD
- *Lenalidomide + Dexamethasone
- RVD, VTD, CFZ, CRD, VCD, RCD, DCEP, DT-PACE±V, Cytosan, Pd, T

Nüks/dirençli MM'da tedavi sonuçları



*Data from phase III trials, all others from phase I or II trials

1. Dimopoulos M, et al. N Engl J Med. 2007;357:2123-2132. 2. Stewart AK, et al. N Engl J Med. 2015;372:142-152. 3. Richardson PG, et al. Blood. 2014;123:1461-1469. 4. Lacy MQ, et al. ASH 2014. Abstract 304. 5. Mikhael JR, et al. Br J Haematol. 2009;144:169-175. 6. Monge J, et al. ASCO 2014. Abstract 8586. 7. Morgan JG, et al. Br J Haematol. 2007;137:268-269. 8. Baz R, et al. ASH 2014. Abstract 303. 9. San Miguel J, et al. Lancet Oncol. 2013;14:1055-1066. 10. Lendvai N, et al. Blood. 2014;124:899-906. 11. Shah JJ, et al. ASH 2013. Abstract 690.

Nüks/dirençli MM tedavi seçenekleri

Karfilzomib-temelli

- BTZ'e intolerans/direnç
- Dexametazon olmayabilir
- IMiD'e direnç

Pomalidomid temelli

- Lenalidomid dirençli
- Standart doz PI'e direnç
- del(17p) (+) ?

Diğer

- Pomalidomid ve karfilzomibe dirençli
- MoAb
- Klinik çalışmalar

MAb-temelli tedaviler

Antikora bağı hücresel sitotoksisite (ADCC)

Elotuzumab (SLAMF7)

Daratumumab (CD38)

SAR650984 (CD38)

Komplemana bağı (CDC)

Daratumumab (CD38)

SAR650984 (CD38)

Sinyal ileti yolları hedefi ile apoptoz ve büyüme önlenmesi

Daratumumab
(CD38)

SAR650984 (CD38)

yeni

- Elotuzumab: CS1 inhibitor; MM'de CS-1'e karşı

— Faz II **FDA Accepts for Priority Review the BLA for Empliciti (elotuzumab) for the Treatment of Multiple Myeloma**

PRINCETON, N.J., September 1, 2015

- Daratumumab: CD38 inhibitor; MM apoptozuna, NK aktivitesine vol acar.

— Faz II/III



Independent, up-to-date news and information for the multiple myeloma community.

[HOME](#) [NEWS](#) [OPINION](#) [FORUM](#) [RESOURCES](#) [LINKS](#) [BLOGS](#) [ABOUT US](#)

[Home](#) » [Press Releases](#)

U.S. FDA Grants Priority Review To Janssen For Daratumumab As A Treatment For Multiple Myeloma

- Panobinostat: hidroksamik asit (hücre siklüs duraklatması)

FDA News Release

FDA approves Farydak for treatment of multiple myeloma

For Immediate
Release

February 23, 2015

yeni

- Oprozomib: 2.kuşak proteazom inhibitörü
 - Faz II
- Ixazomib: 2.kuşak proteazom inhibitörü



FDA Grants Ixazomib Priority Review in Multiple Myeloma

Published Online: Wednesday, September 9, 2015

MM güncel tedavisi

MM hücrelerini hedef alır

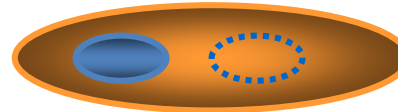
MİKROÇEVRE



Protümör-/M2 makrofajlar

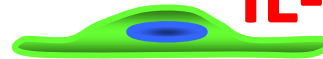
IL-6

Stromal hücre

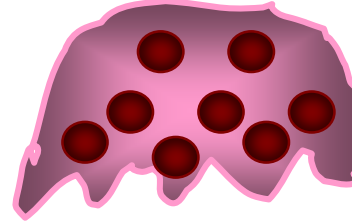


Osteoblast

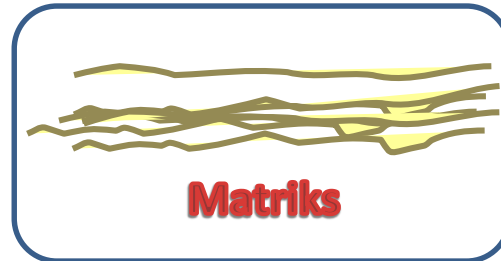
IL-6



Endotel hücresi



Osteoklast



Matriks

Hyaluronin

Dispenzieri et al. 2007 adapte edilmiştir

IL-10

VEGF

IL-10

IL-1 β

TNF- α

MIP-1 α

IGF

VEGF

CD56

VLA-4

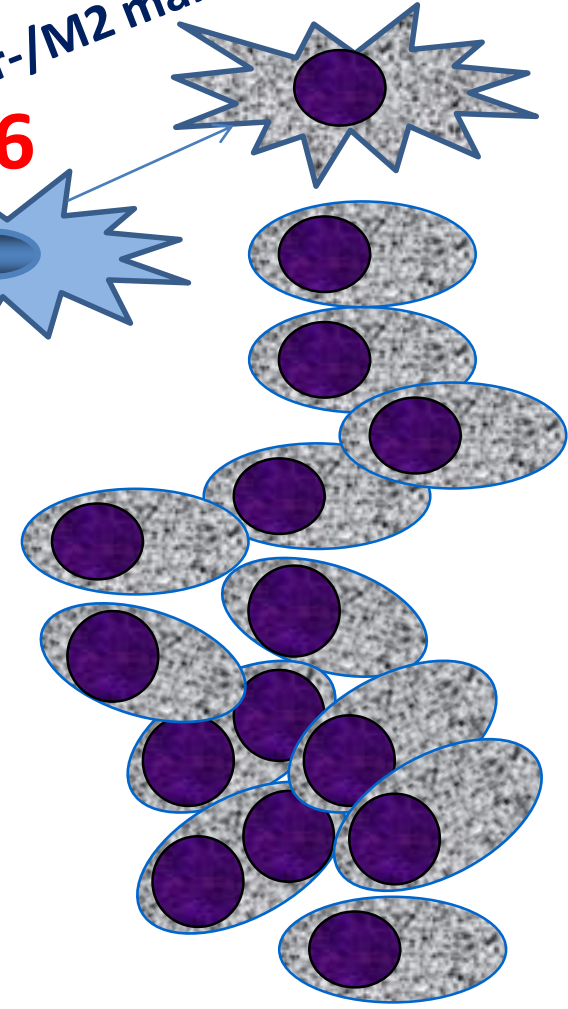
VLA-5

β -1 Integrin

MIP-1 α

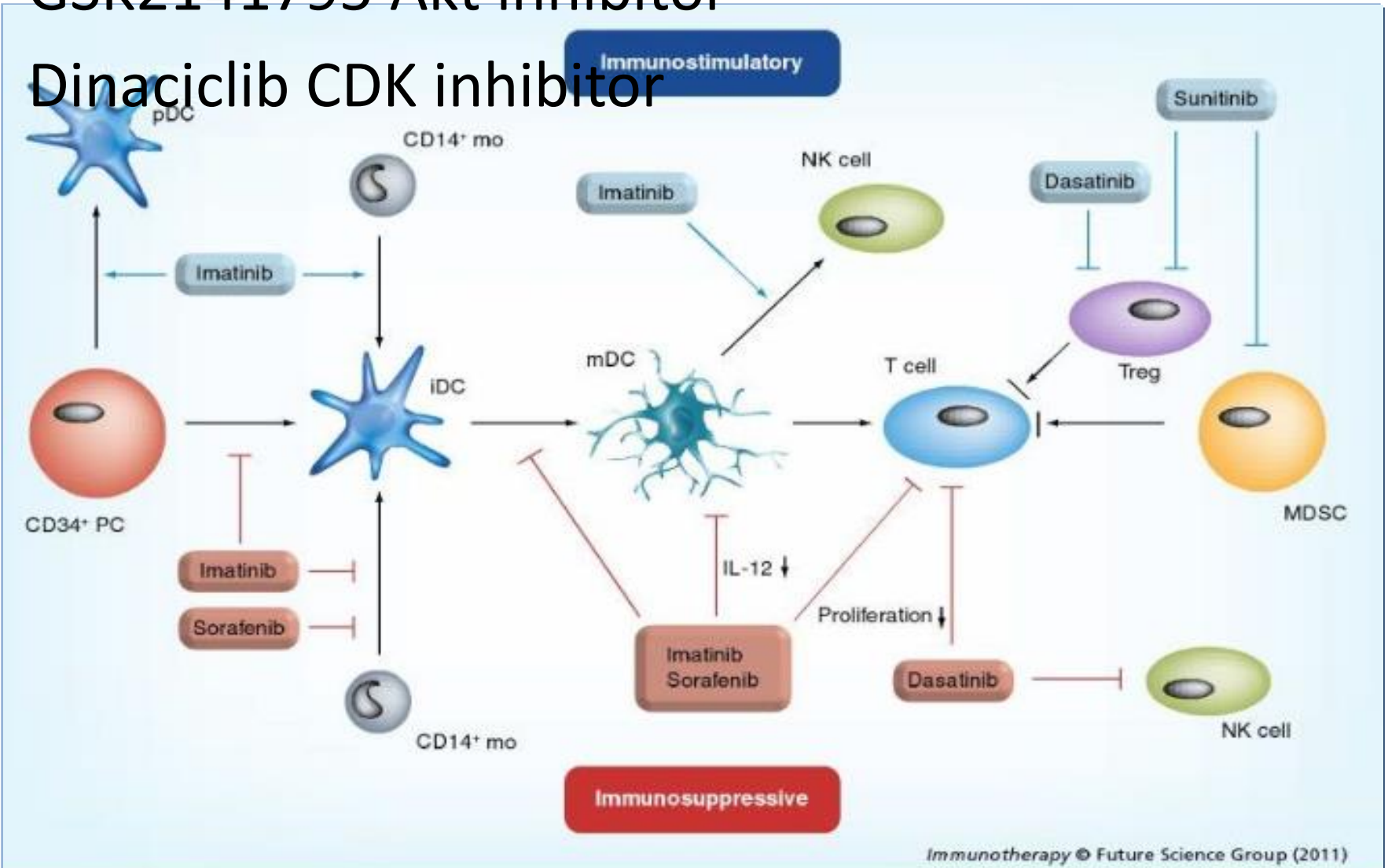
IL-1 β

Myelom Plazma Hücresi



- Dasatinib SRC TKI
- Trametinib MEK inhibitor
- GSK2141795 Akt inhibitor
- Dinaciclib CDK inhibitor

yeni



BCMA, CD138 aşırı

CART-cells, Anti-PD-1, PD-L1
T cell co-inhibitör(CTLA-1)

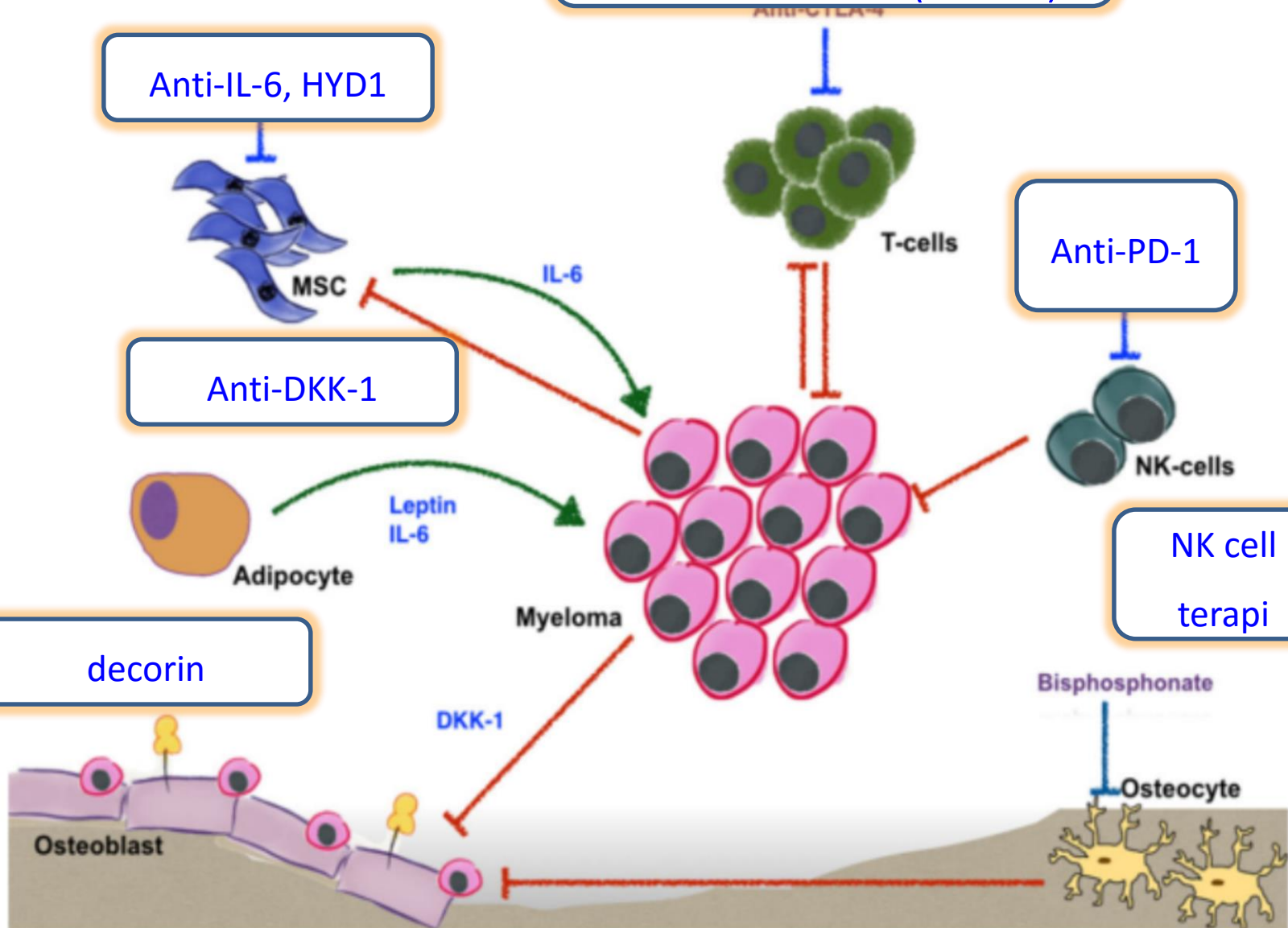
Anti-IL-6, HYD1

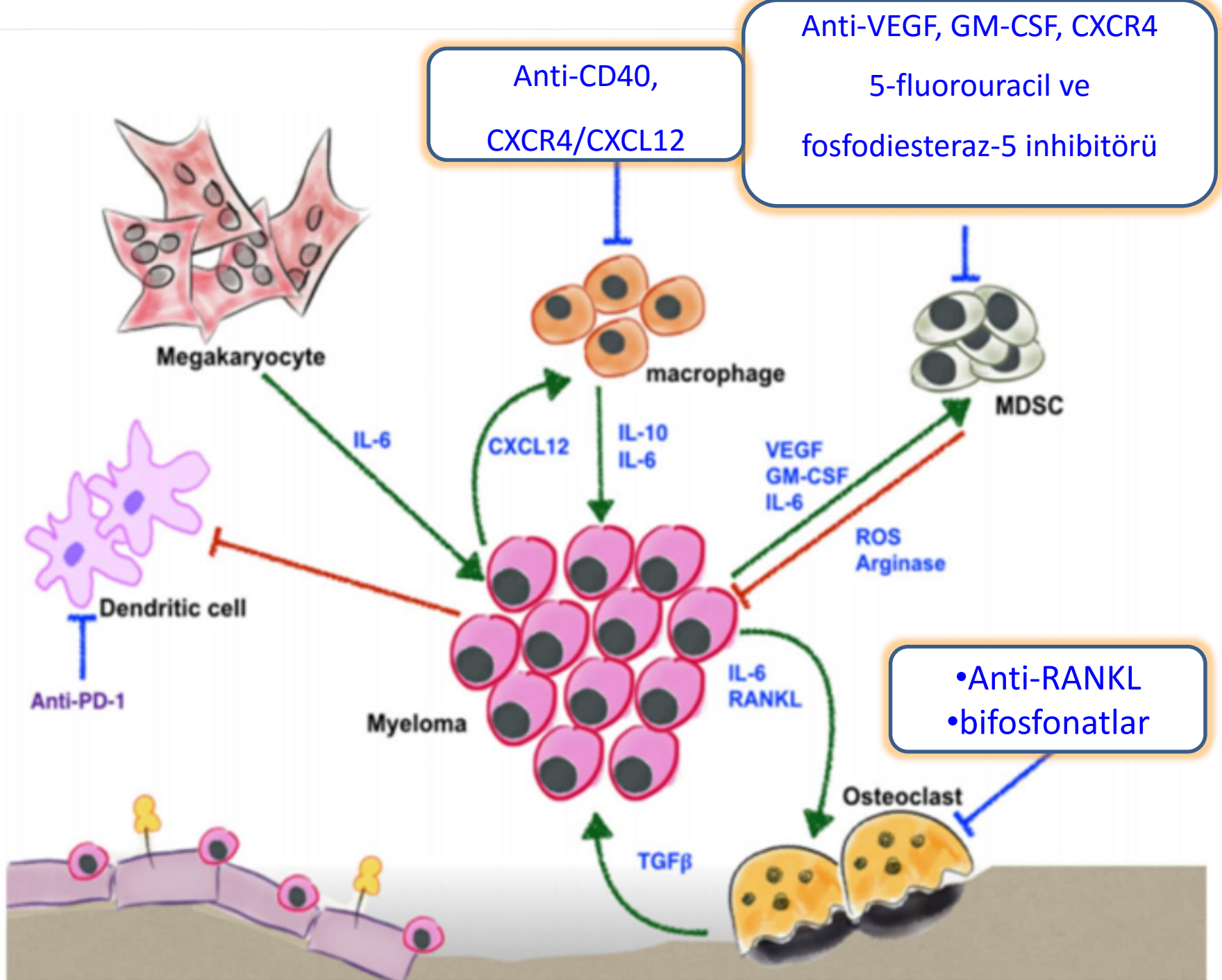
Anti-DKK-1

Anti-PD-1

NK cell
terapi

decorin





Multipl miyelom'da MM hücresi dışında hedefler

- Pembrolizumab: PD-1 inhibitor, T hücre aktivasyonu
- Nivolumab: PD-1 inhibitor, T hücre aktivasyonu
- Ipilimumab: CTLA-4 inhibitor, T hücre aktivasyonu
- CAR-T : MM Ag'e özgül modifiye T hücreleri
- KIR inhibitor; NK cell aktivasyonu

Multipl miyelom'da MM hücresi dışında hedefler

- **ALT-803: IL15R agonisti, NK ve CD8 T aktivasyonu**
- **Siltuximab: IL-6 nötralize edici AK,**

