

# **Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia układem CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) u chorych na szpiczaka plazmocytowego – aktualizacja danych**

**Dr n. med. Norbert Grząsko  
w imieniu Polskiej Grupy Szpiczakowej**

**Lublin, 12.04.2008**

# Cel badania

**Głównym celem badania była obserwacja tolerancji schematu leczniczego CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) oraz określenie częstości odpowiedzi na leczenie w chorych z nowo rozpoznanym lub opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM).**

**Badanie przeprowadzono według protokołu zatwierdzonego przez Komisję Bioetyczną AM w Lublinie. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.**

# Kryteria włączenia

- **nowo rozpoznany lub oporny/nawrotowy MM**
- **stan ogólny w skali Karnofsky'ego  $\geq 60$**
- **ANC  $\geq 2.0$  G/L**
- **AST i ALT  $\leq 2.5$  x górna granica normy**
- **bilirubina  $\leq 1.5$  x górna granica normy**

# Kryteria wyłączenia

- **polineuropatia obwodowa st. III i IV wg WHO**
- **objawowa zastoinowa niewydolność serca**
- **niestabilna dusznica bolesna**
- **zaburzenia rytmu serca**
- **zaburzenia krążenia mózgowego**
- **choroba psychiczna**
- **oczekiwany czas przeżycia poniżej 3 miesięcy**

# Schemat leczenia

- **cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> i. v. w dniu 1 lub sumaryczna dawka 625 mg/m<sup>2</sup> p. o. w dniach 1-4**
- **deksametazon 20 mg/d p. o. w dniach 1-4 i 8-11**
- **talidomid 100 mg/d p. o. codziennie**
- **profilaktyka przeciwzakrzepowa: kwas acetylosalicylowy 75 mg/d p. o.**
- **cykle leczenia powtarzane co 3 tygodnie do progresji choroby lub przeprowadzenia autoBMT**

# Ocena odpowiedzi na leczenie: zmodyfikowane kryteria EBMT

- remisja całkowita (CR) – brak białka monoklonalnego w immunofiksacji, 2 oznaczenia w odstępie 6 tygodni
- bardzo dobra odpowiedź (VGPR) – redukcja stężenia białka monoklonalnego o  $>75\%$ , immunofiksacja (+)
- dobra odpowiedź (PR) – redukcja stężenia białka monoklonalnego o 50-75%
- mała odpowiedź (MR) – redukcja stężenia białka monoklonalnego o 25-50%
- stabilizacja choroby (SD) – zmiana stężenia białka monoklonalnego o  $\pm 25\%$
- progresja choroby (PD) – zwiększenie stężenia białka monoklonalnego  $>25\%$

wyniki leczenia oceniano co 3 cykle oraz 6 tygodni po zakończeniu terapii, a następnie co 3 miesiące aż do progresji choroby

# Charakterystyka chorych przed leczeniem

liczba chorych	94
płeć	m – 53 k – 41
stan choroby przed CTD	nowe rozpoznanie – 39 oporność/nawrót – 55
stadium według Durie / ISS	I – 8 / 37 II – 35 / 22 III – 51 / 35
łańcuch ciężki	IgG – 63 IgA – 23 ch. ł. l. – 8
łańcuch lekki	kappa – 73 lambda – 21

# Charakterystyka chorych przed leczeniem

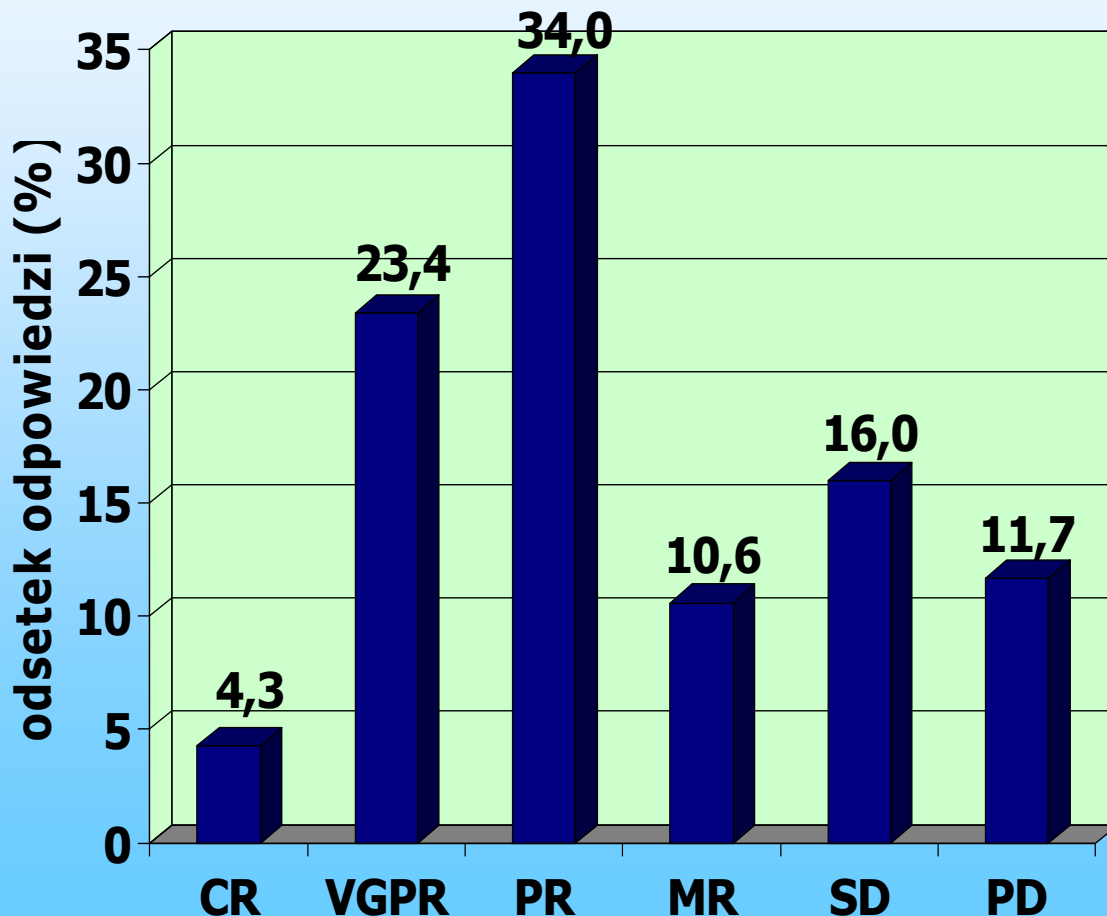
<b>Parametr</b>	<b>Mediana (zakres)</b>
wiek (lata)	58 (23 – 84)
czas od rozpoznania (miesiące)	8 (0-134)
$\beta_2$ -mikroglobulina (mg/l)	3.79 (1.18 – 32.22)
kreatynina (mg/dl)	1.01 (0.54 – 6.00)
PLT (G/l)	207 (14 – 482)
HGB (g/dl)	11.2 (4.8 - 16.0)
albuminy (g/dl)	3.84 (1.9 - 5.6)
białko monoklonalne (g/dl)	5.30 (3.13 - 15.19)



# Wyniki leczenia

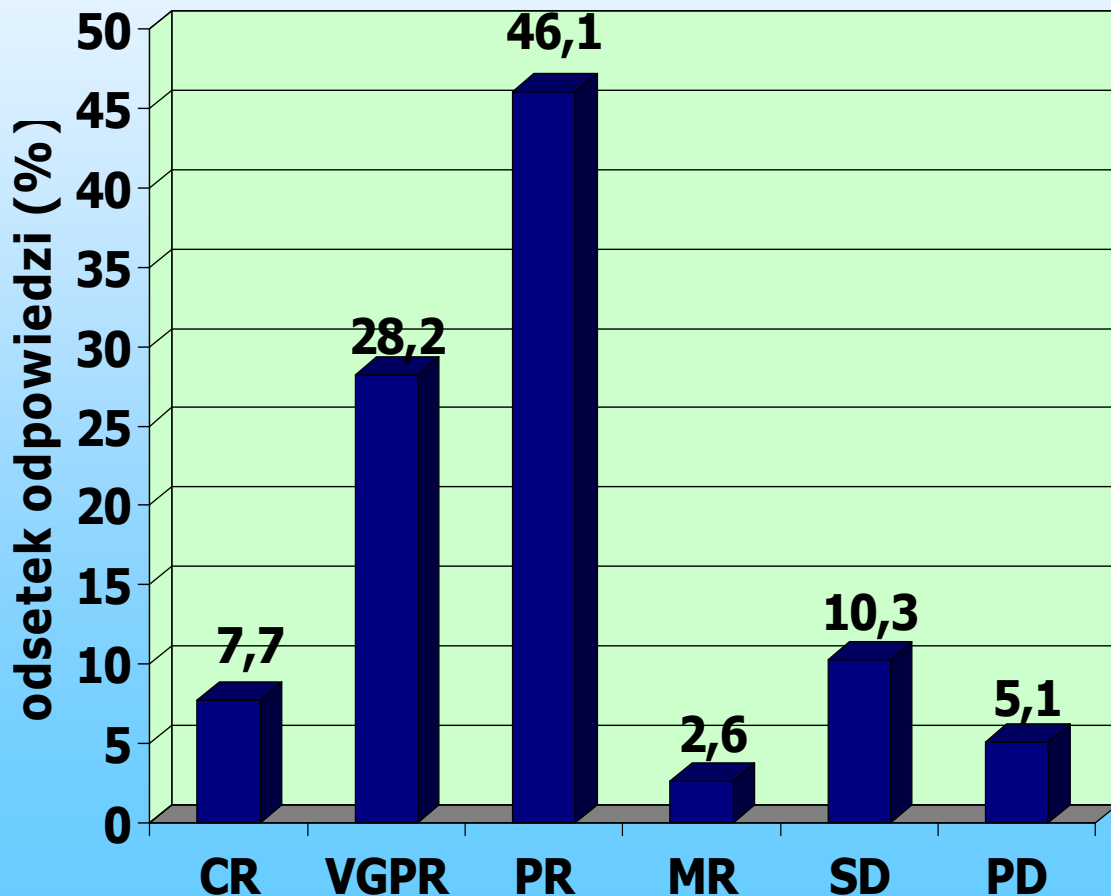
- ✓ **analizy wyników leczenia dokonano w grupie 94 chorych, którzy ukończyli przynajmniej 3 cykle leczenia**
  
- ✓ **30 chorych zakończyło udział w badaniu:**
  - 19 – progresja**
  - 5 – objawy uboczne**
  - 6 – przeprowadzenie transplantacji szpiku  
(5 – autoBMT, 1 – alloBMT)**
  
- ✓ **12 chorych zmarło:**
  - 8 – progresja choroby**
  - 4 – objawy niepożądane**

# Odpowiedź na leczenie w całej grupie badanej (n=94)



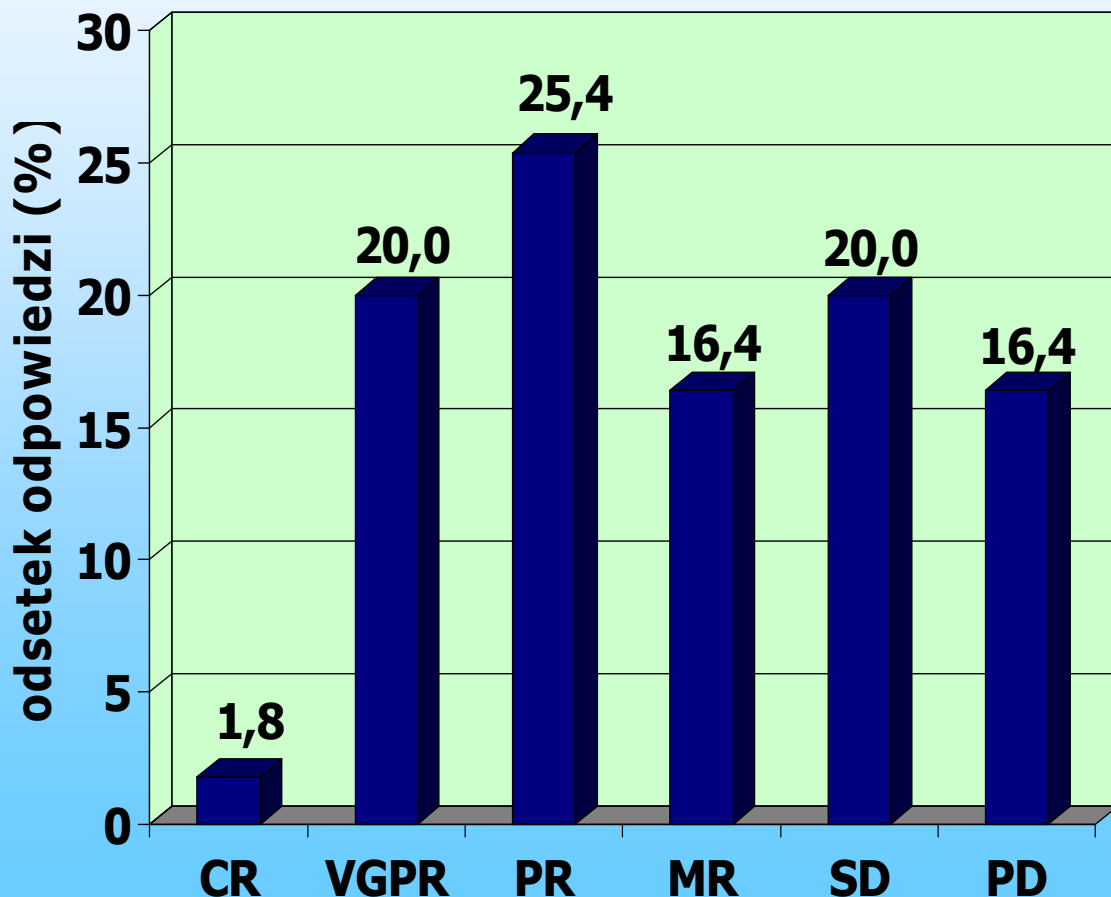
<b>całkowita odpowiedź</b>	<b>68 (72.3%)</b>
CR	4 (4.3%)
VGPR	22 (23.4%)
PR	32 (34.0%)
MR	10 (10.6%)
SD	15 (16.0%)
PD	11 (11.7%)

# Odpowiedź na leczenie u chorych z nowo rozpoznanym MM (n=39)



<b>całkowita odpowiedź</b>	<b>33 (84.6%)</b>
CR	3 (7.7%)
VGPR	11 (28.2%)
PR	18 (46.1%)
MR	1 (2.6%)
SD	4 (10.3%)
PD	2 (5.1%)

# Odpowiedź na leczenie u chorych z opornym/nawrotowym MM (n=55)

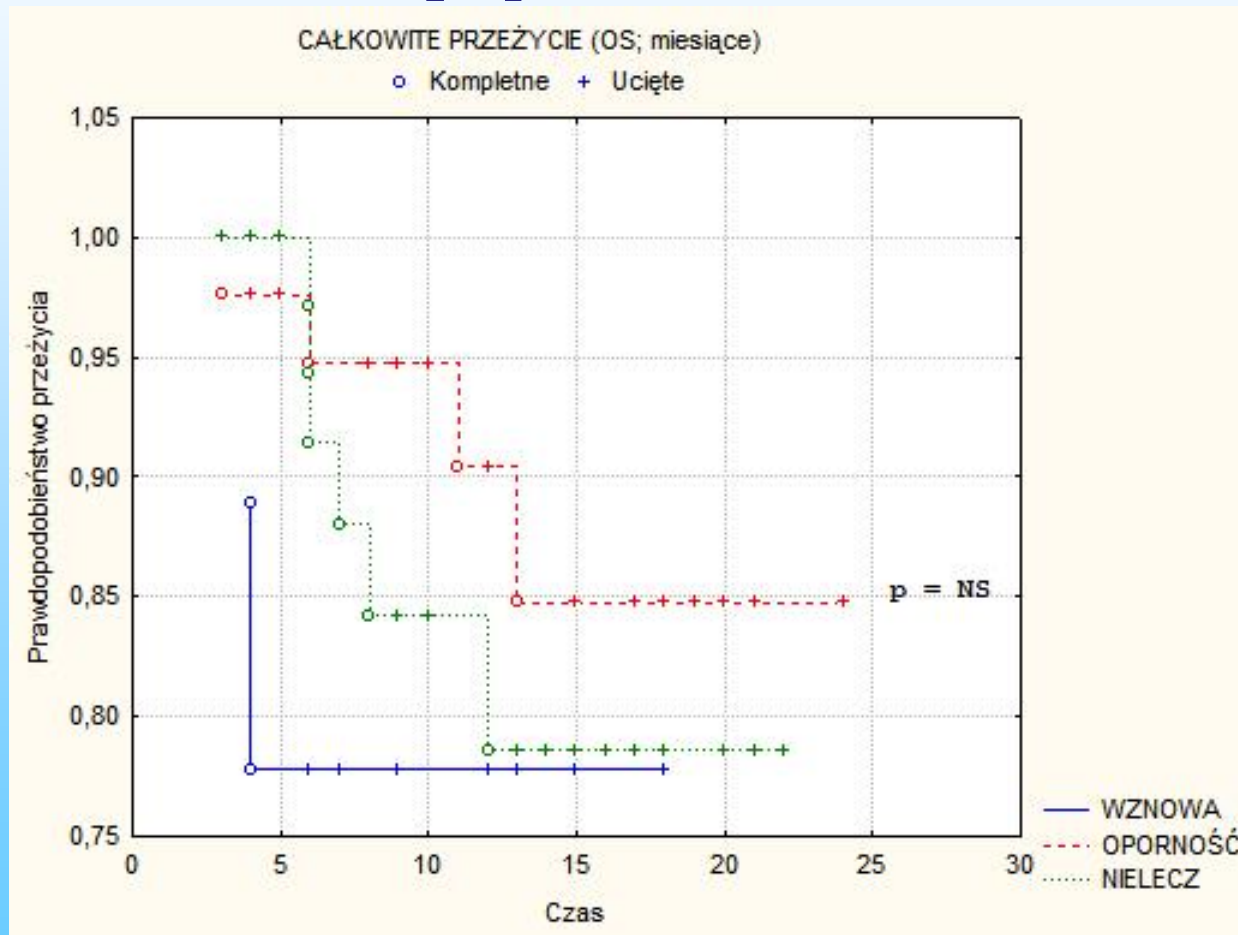


<b>całkowita odpowiedź</b>	<b>35 (63.6%)</b>
CR	1 (1.8%)
VGPR	11 (20.0%)
PR	14 (25.4%)
MR	9 (16.4%)
SD	11 (20.0%)
PD	9 (16.4%)

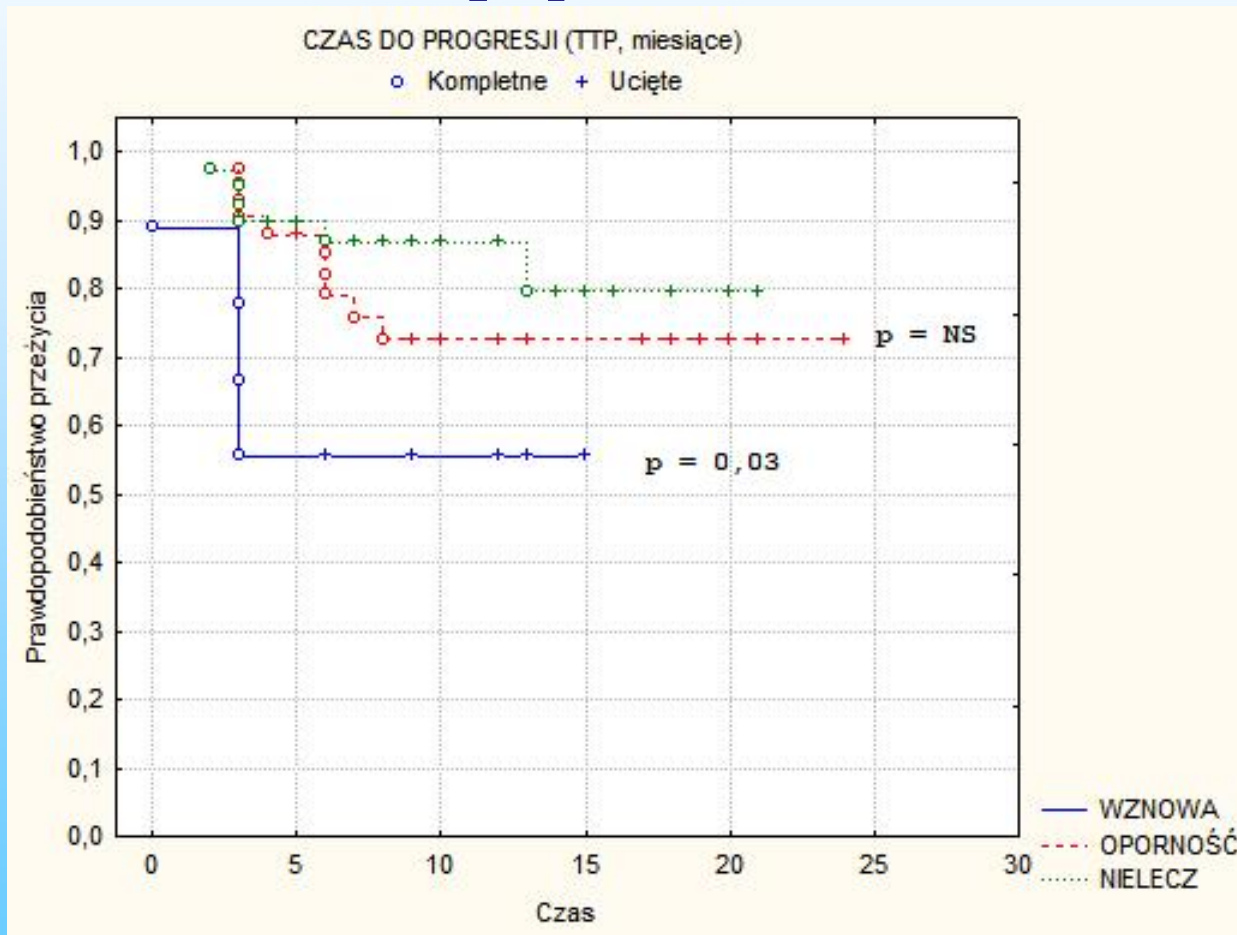
# Odsetek odpowiedzi w różnych grupach chorych

	<b>nowo rozpoznany MM (n=39)</b>	<b>oporny/nawrotowy MM (n=55)</b>	<b>cała grupa badana (n=94)</b>
<b>całkowita odpowieź</b>	<b>84.6 %</b>	<b>63.6 %</b>	<b>72.3 %</b>
<b>CR</b>	<b>7.7 %</b>	<b>1.8 %</b>	<b>4.3 %</b>
<b>VGPR</b>	<b>28.2 %</b>	<b>20.0 %</b>	<b>23.4 %</b>
<b>PR</b>	<b>46.1 %</b>	<b>25.4 %</b>	<b>34.0 %</b>
<b>MR</b>	<b>2.6 %</b>	<b>16.4 %</b>	<b>10.6 %</b>
<b>SD</b>	<b>10.3 %</b>	<b>20.0 %</b>	<b>16.0 %</b>
<b>PD</b>	<b>5.1 %</b>	<b>16.4 %</b>	<b>11.7 %</b>

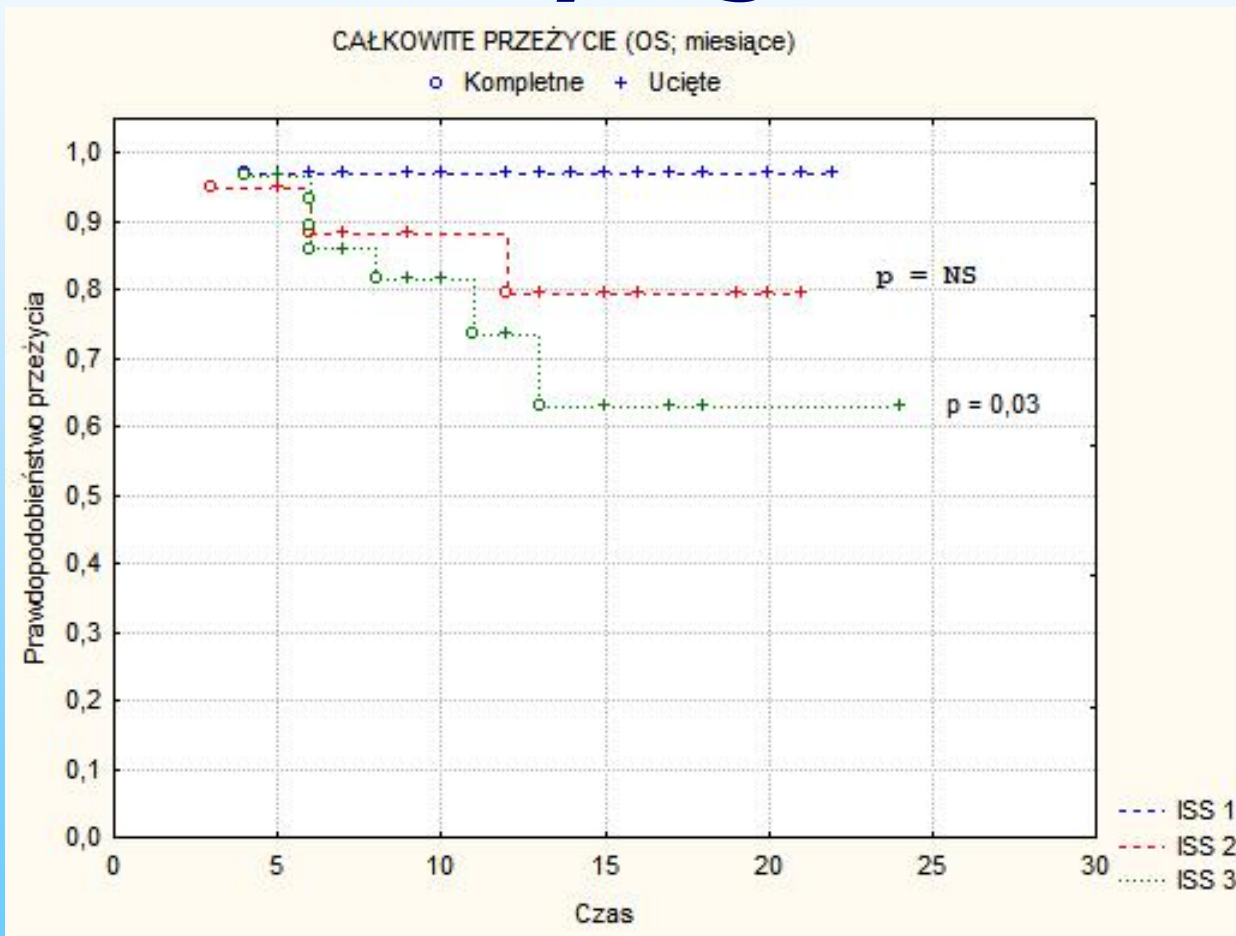
# Czas przeżycia w zależności od stanu choroby przed leczeniem CTD



# Czas do progresji w zależności od stanu choroby przed leczeniem CTD

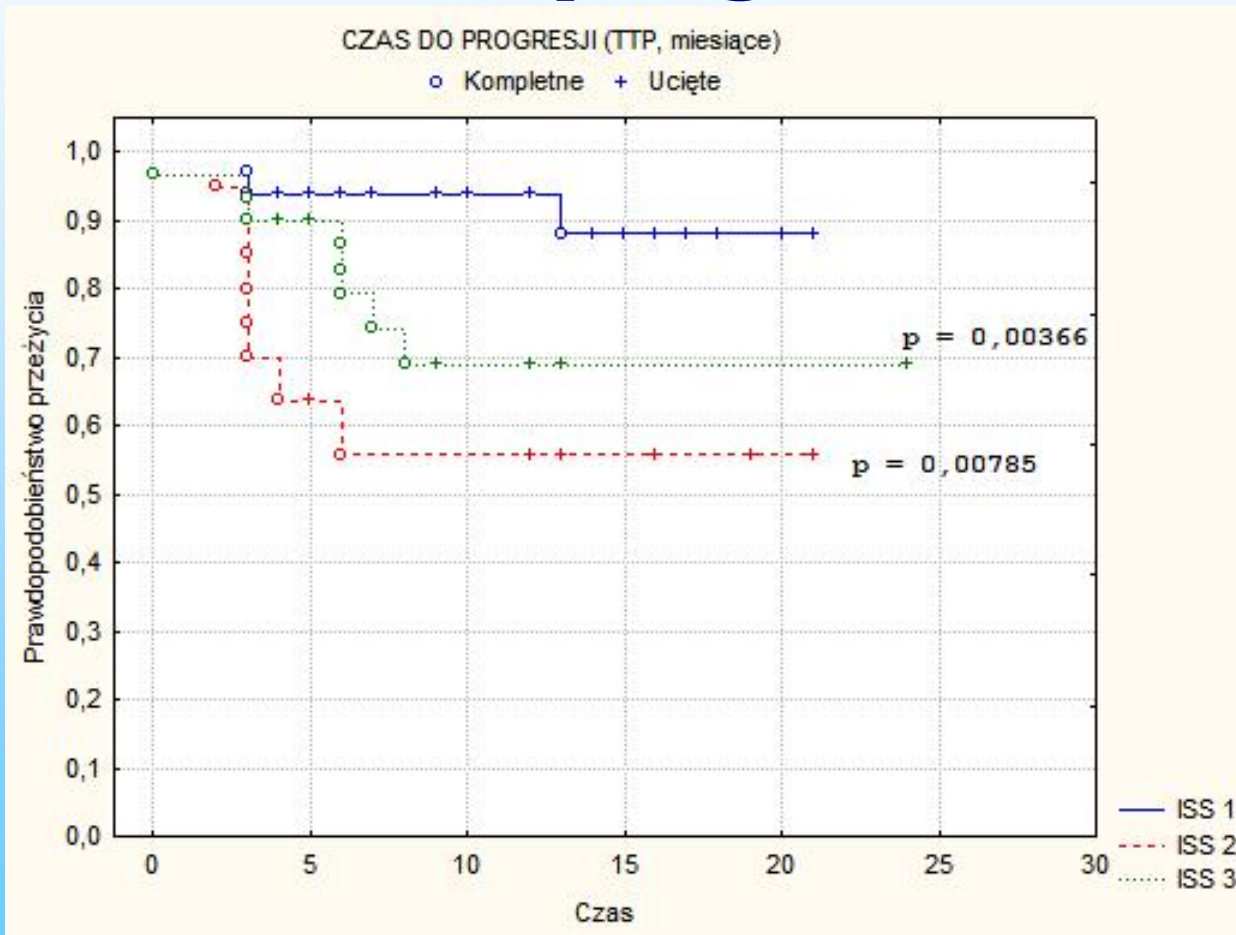


# Czas przeżycia w zależności od stadium choroby wg ISS

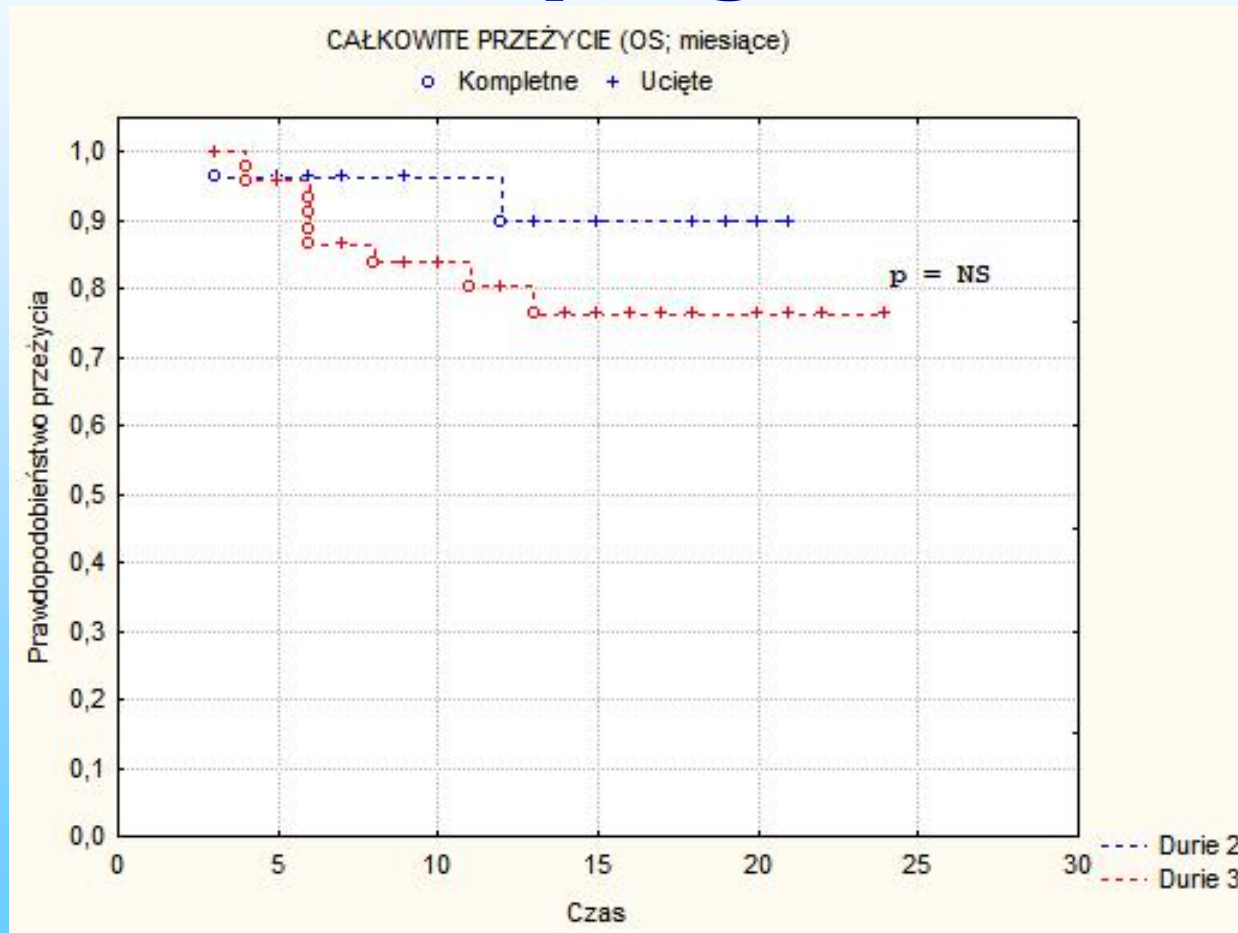




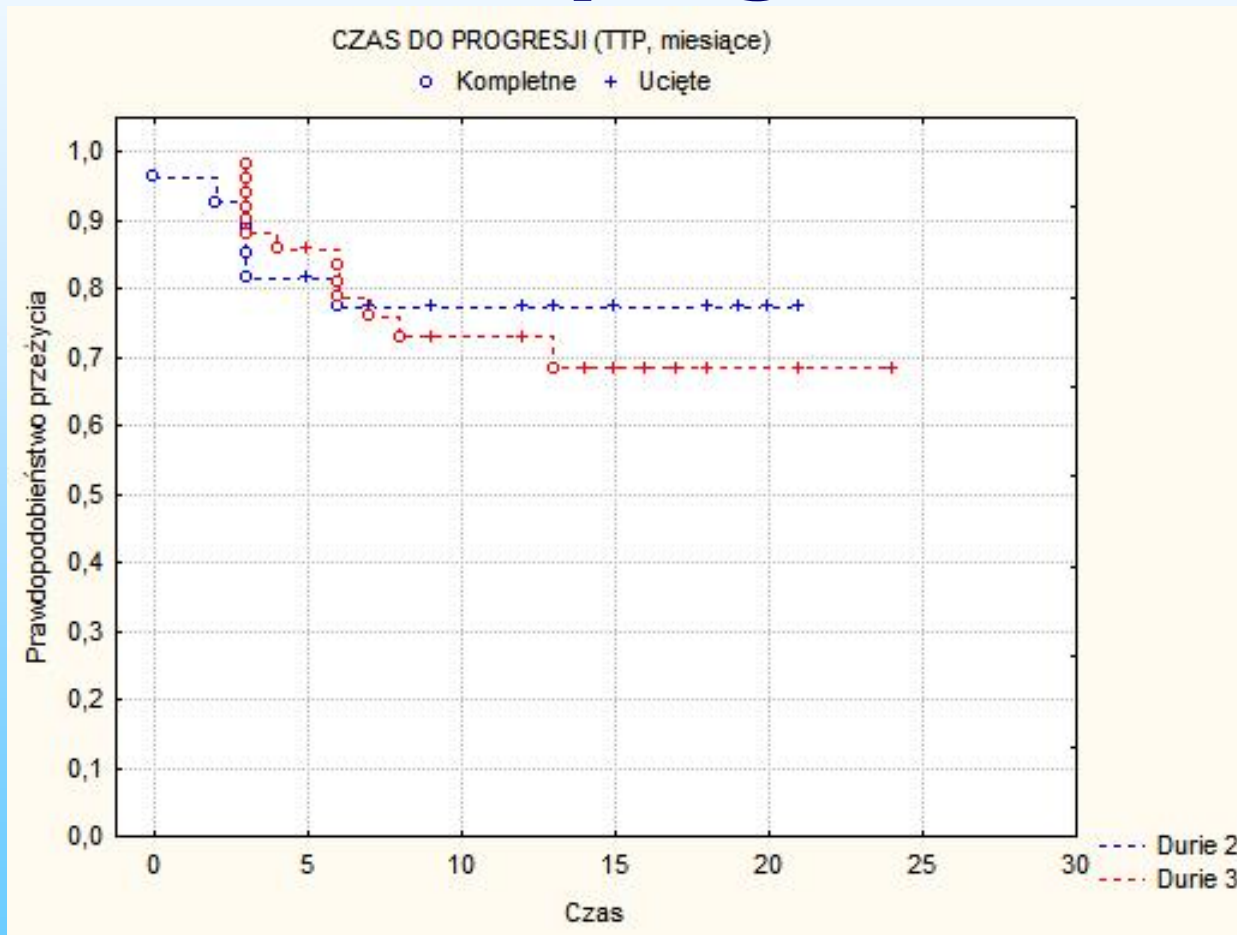
# Czas do progresji w zależności od stadium choroby wg ISS



# Czas przeżycia w zależności od stadium choroby wg Durie-Salmona



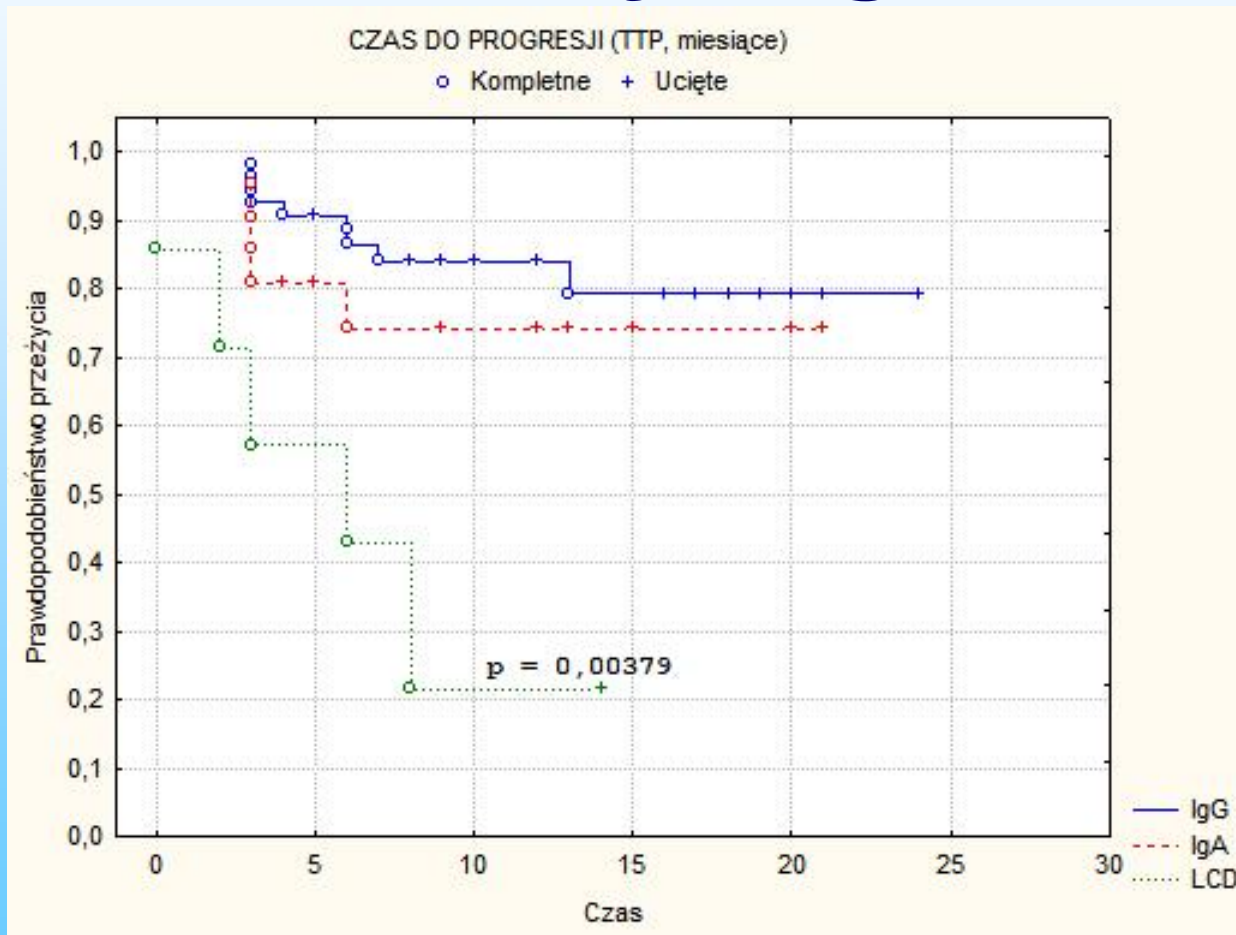
# Czas do progresji w zależności od stadium choroby wg Durie-Salmona



# Czas przeżycia w zależności od typu łańcucha ciężkiego



# Czas do progresji w zależności od typu łańcucha ciężkiego



# Objawy uboczne obserwowane podczas terapii CTD

Objaw niepożądany	Liczba chorych (%)
polineuropatia	21 (22.3%)
zaparcia	13 (13.8%)
zgon	12 (12.8%)
powikłania infekcyjne	8 (8.5 %)
powikłania zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, udar mózgu)	8 (8.5%)
neutropenia	7 (7.4%)
niedokrwistość	7 (7.4%)

# Objawy uboczne obserwowane podczas terapii CTD

<b>Objaw niepożądany</b>	<b>Liczba chorych (%)</b>
niewydolność krążenia	6 (6.4%)
dyspepsja	5 (5.3%)
zaburzenia zachowania (spowolnienie, pobudzenie, depresja)	4 (4.3%)
osłabienie, złe samopoczucie	2 (2.1%)
małopłytkowość, hiperglikemia, zmiany skórne, bóle głowy	po 1 (1.1%)

## **Białystok**

**prof. dr hab. Janusz Kłoczko,  
dr Jolanta Oleksiuk, dr Ewa Łuksza,  
dr Jarosław Piszcz**

## **Lublin**

**prof. dr hab. Anna Dmoszyńska,  
dr hab. Iwona Hus, dr Norbert Grząsko,  
dr Adam Walter-Croneck**

## **Kraków**

**prof. dr hab. Aleksander Skotnicki,  
dr Teresa Wolska-Smoleń, dr Artur Jurczyszyn**

## **Poznań**

**prof. dr hab. Mieczysław Komarnicki,  
dr Dominik Dytfeld**

## **Toruń**

**dr Małgorzata Całbecka, dr Aleksandra  
Kostyra**

## **Wrocław**

**prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski,  
prof. dr hab. Lidia Usnarska-Zubkiewicz**