

Myélome Multiple 2015

Actualités diagnostiques et thérapeutiques

Charles ZARNITSKY

**Service de
rhumatologie**

Conflit d'intérêt

- Dr Zarnitsky : protocoles avec Celgene et Millenium

Contexte épidémiologique

Incidence : 4/ 100 000 habitants/an → environ 2 500-3000 nouveaux patients/an en France
soit 1% de l'ensemble des cancers et 10-15 % des hémopathies malignes (2è hémopathie maligne après les LNH)

Sex ratio H/F : 3/2

Age médian au diagnostic : 65 ans
Rare avant 40 ans (2% des cas)

Taux de survie à 5 ans : 29 % chez l'homme
33 % chez la femme
Maladie à mauvais pronostic

Facteurs de risque identifiés : - **âge** (augmentation du risque avec l'âge = principal facteur de risque)
- **sexe**
- **éthnie** (risque X 2 chez les patients d'origine africaine vs caucasienne)
- **exposition à des radiations**

Maladie encore incurable actuellement : médiane de survie environ 3 ans avec TT conventionnel, 4 à 5 ans avec TT intensif, sans doute supérieur aujourd'hui

Myélome : Épidémiologie 1/2

EPIDEMIOLOGIE

Données US et FR

- Pathologie du sujet âgé : Age médian au diagnostic : 70 ans pour les hommes et 74 ans pour les femmes. 1/3 pts au diag < 65 ans et 1/3 > 75 ans
- 20000 nouveaux cas/an aux USA, 5000 nx cas/ an en France
- Incidence ajustée pour l'âge et le groupe ethnique : 7,1 cas/100.000 Ho/an et 4,6 cas/100000 Fe/ an. Variant globalement de 1/100 000 en Chine à 4/100000 dans les pays développés
- 54% des MM touchent les hommes et prévalence plus élevée chez les pts d'origine africaine

Myélome : Épidémiologie 2/2

EPIDEMIOLOGIE 2/2

Données US et FR

- 1% des cancers, 13% des hémopathies malignes, 2^o hémopathie maligne en fréquence
- 12% des hémopathies malignes (2eme Hémopathie après les LNHs) et 1% des cancers

*Raab M.S. et al, Lancet 2009, vol 374
Arnulf B La Rev. du Prat 2013*

Distribution des gammopathies monoclonales

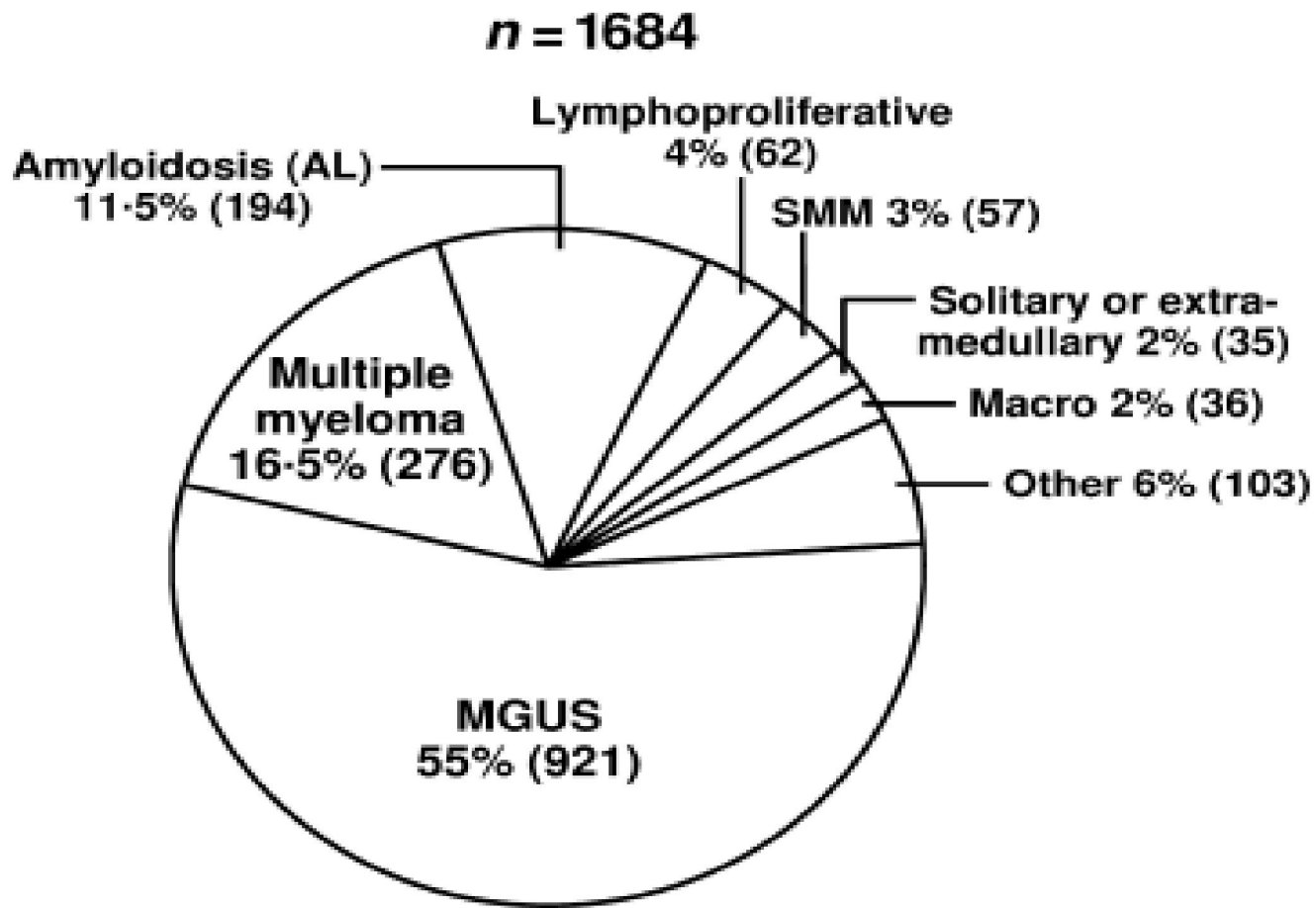
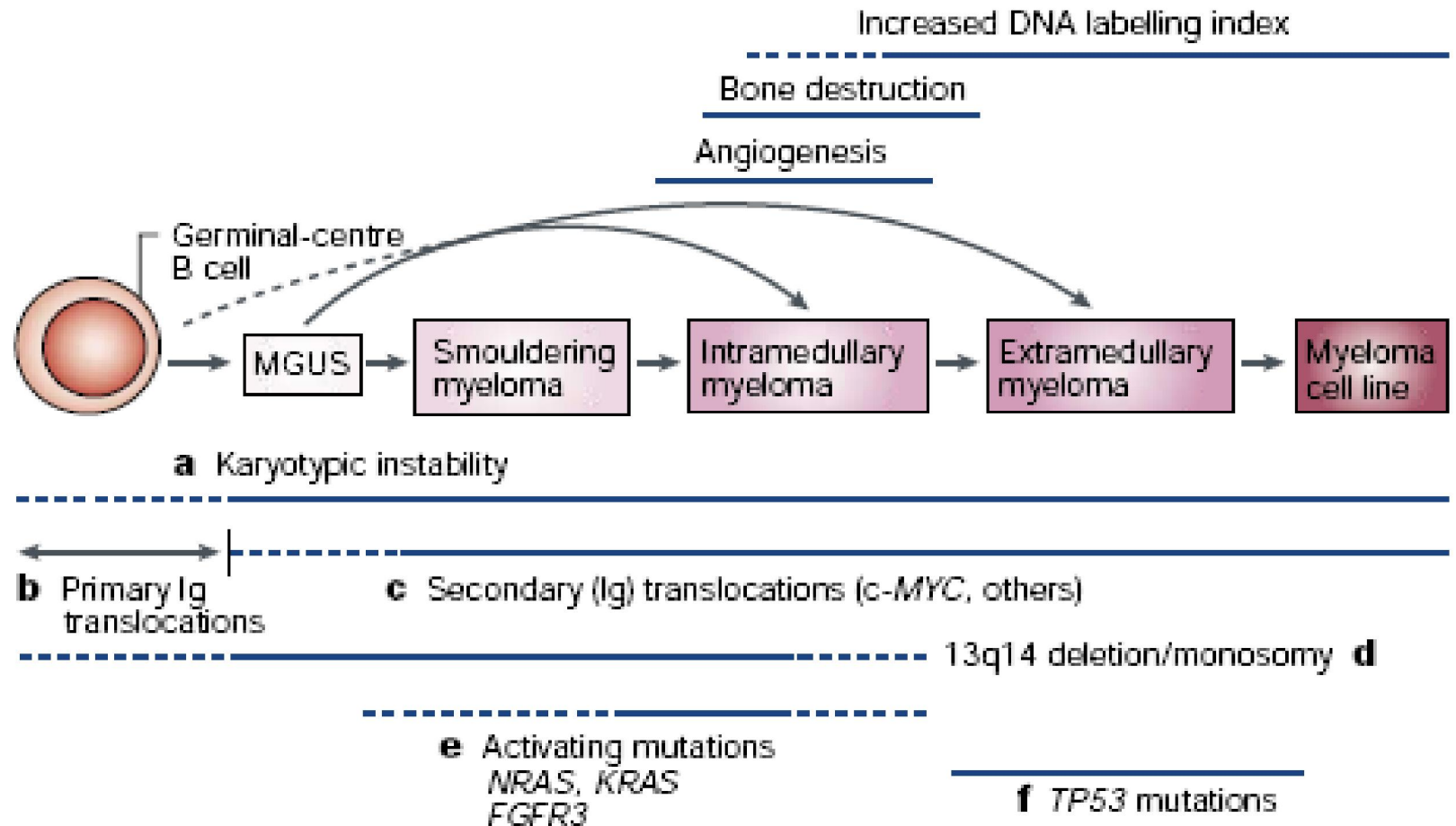
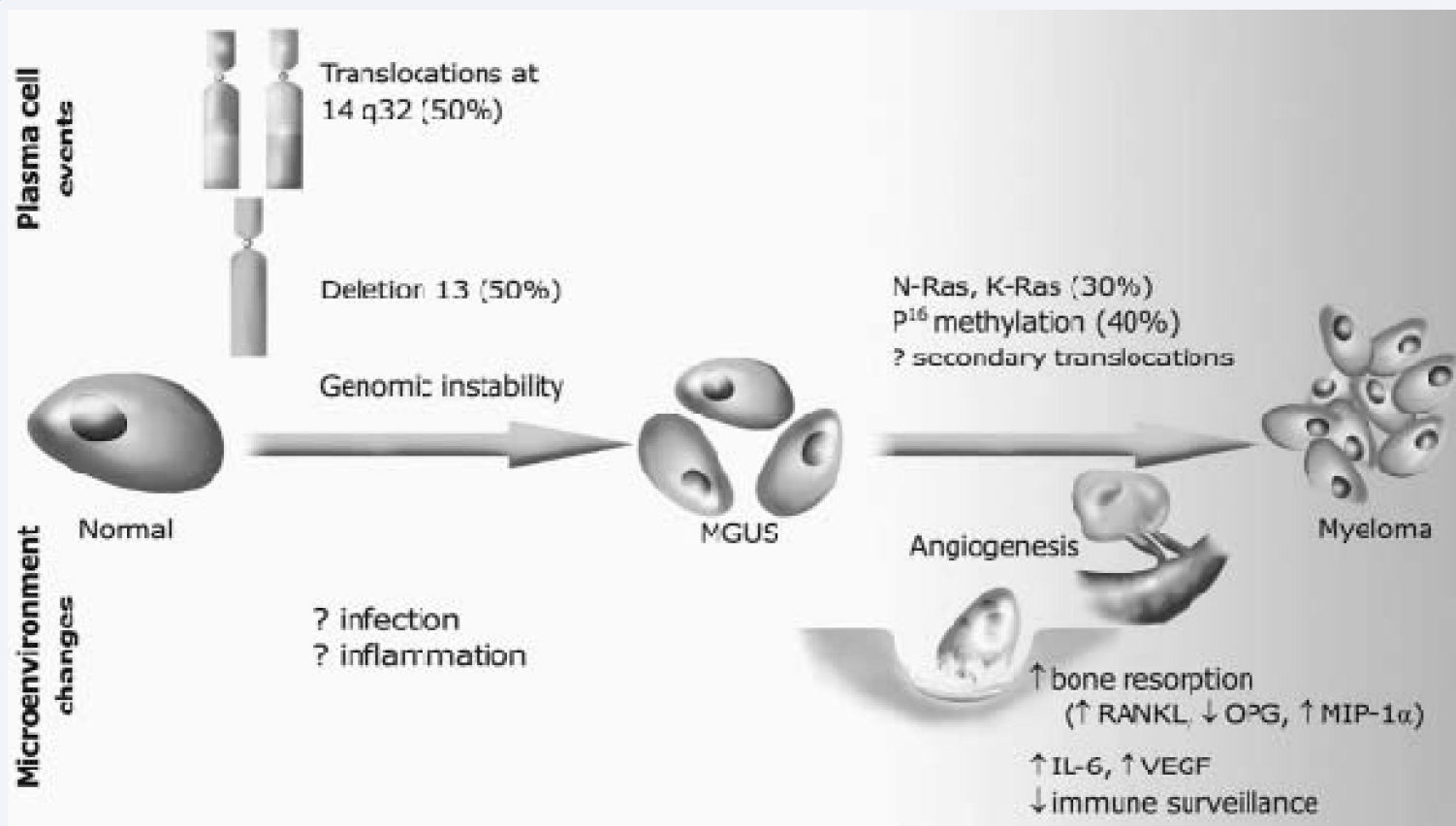


Fig 1. Causes of 1684 cases of monoclonal gammopathy diagnosed at Mayo Clinic, 2006. Macro, Waldenström macroglobulinaemia; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; SMM, smouldering multiple myeloma.

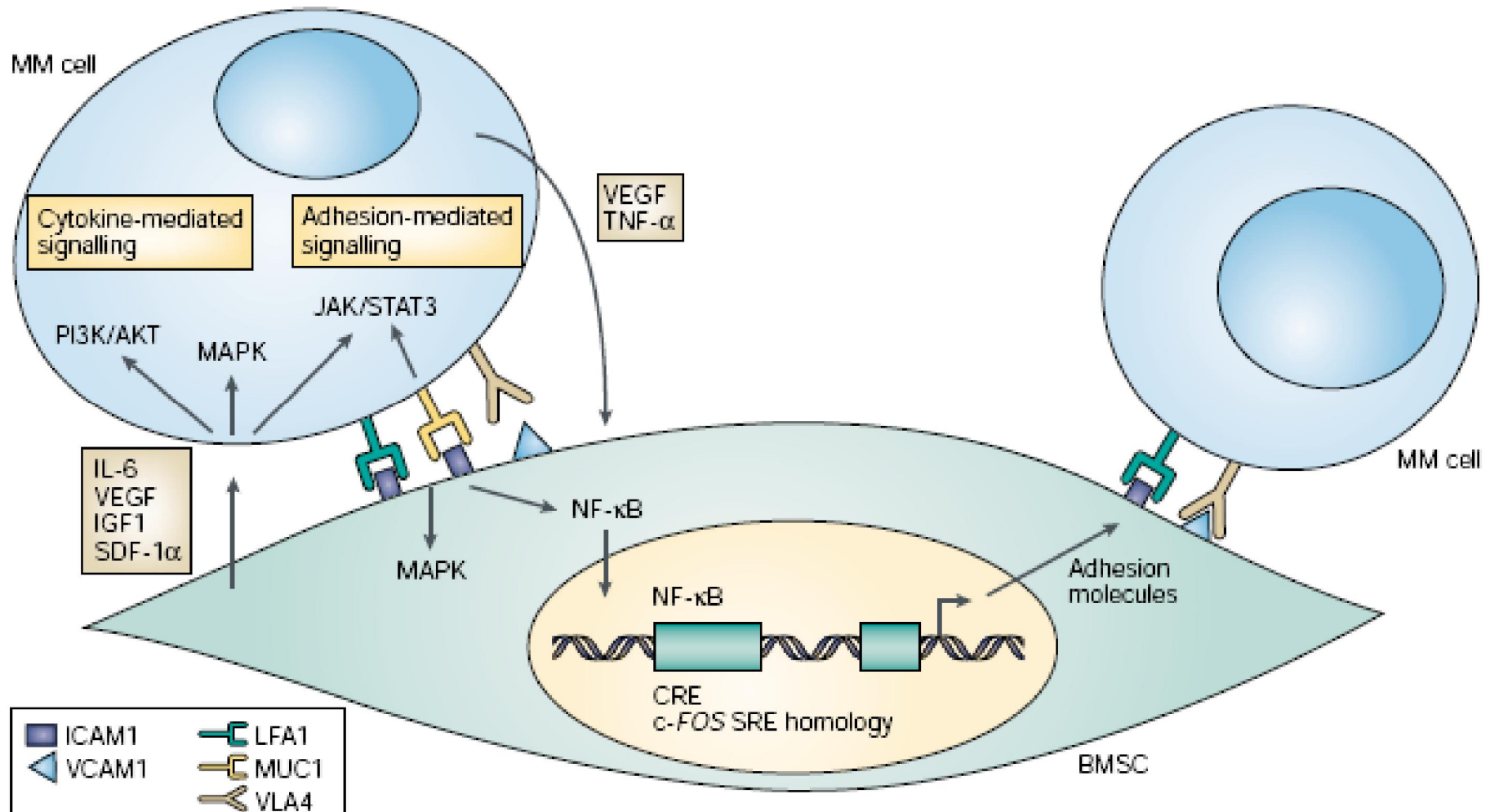
Pathogénie moléculaire du MM



Physiopathologie du MM

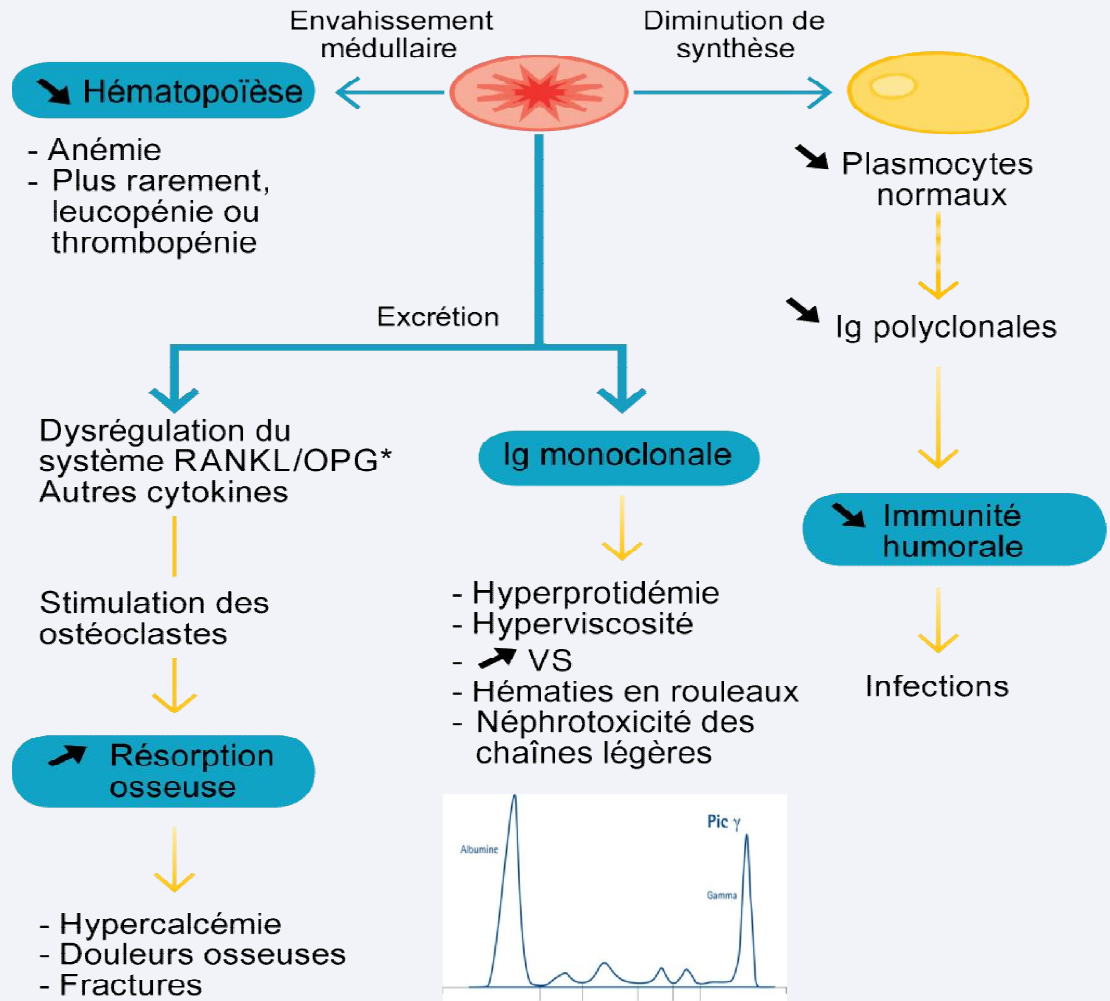
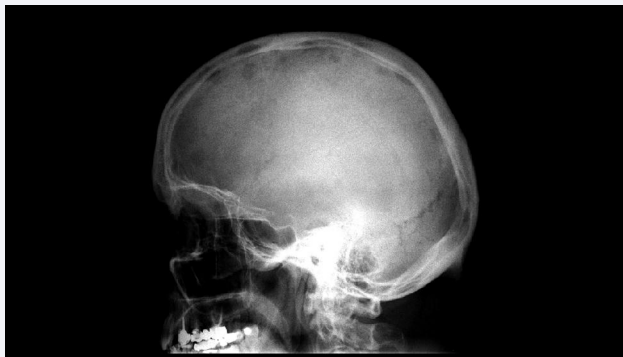
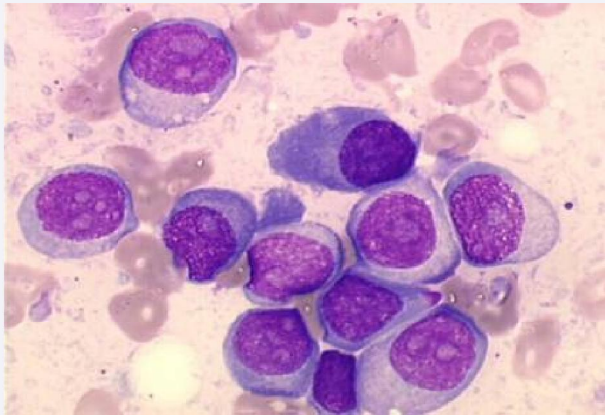


Des MGUS au Myélome

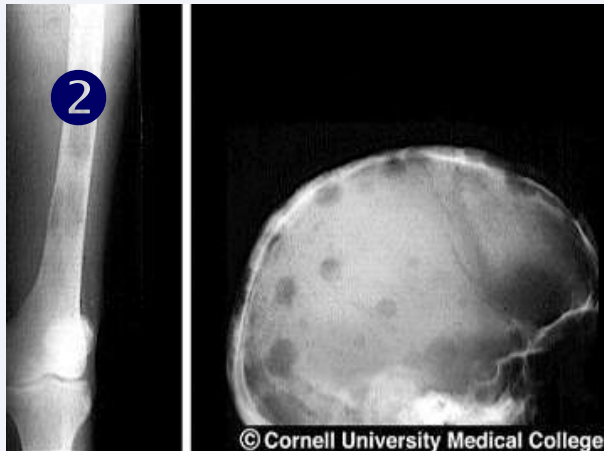
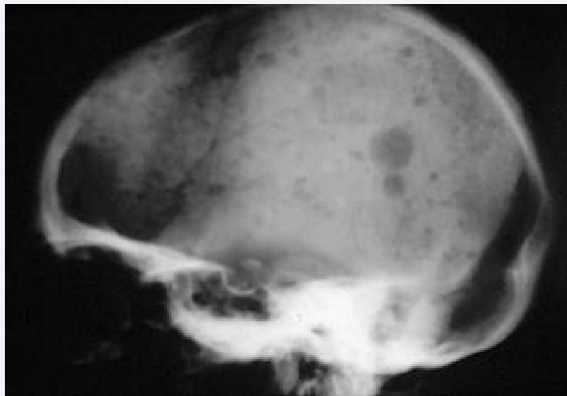


signification indéterminée)

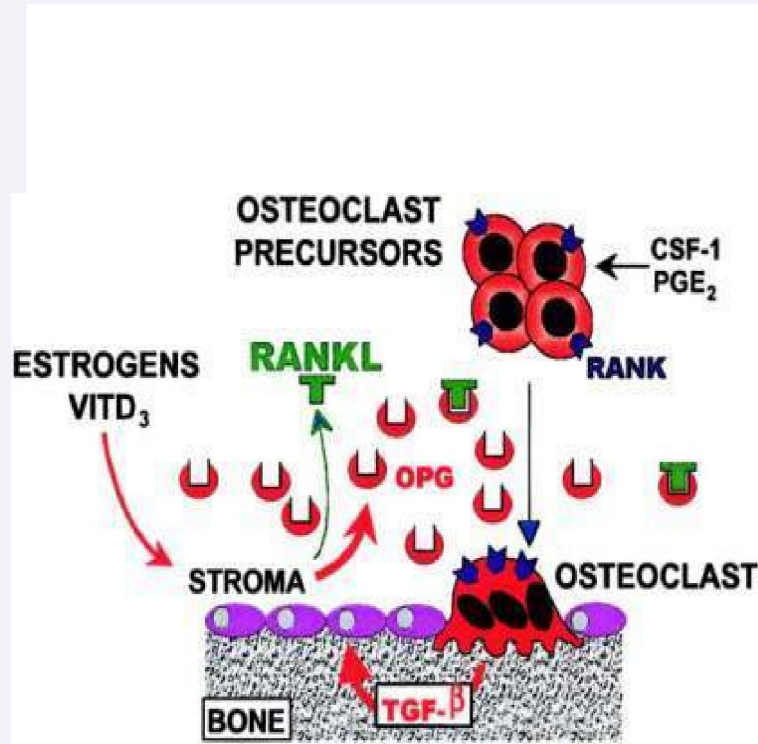
Physiopathologie de la maladie



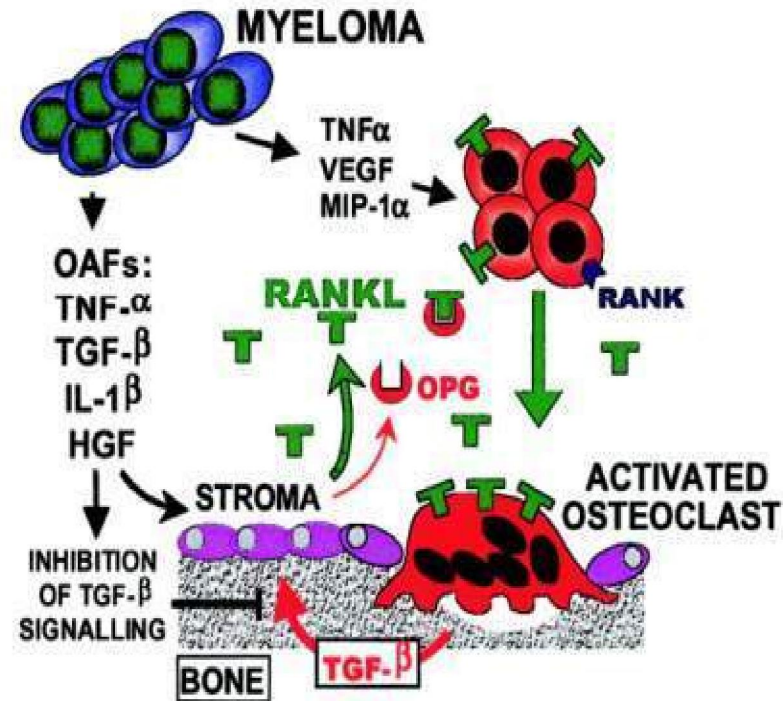
Destructions osseuses



Balance OPG/RANK-L



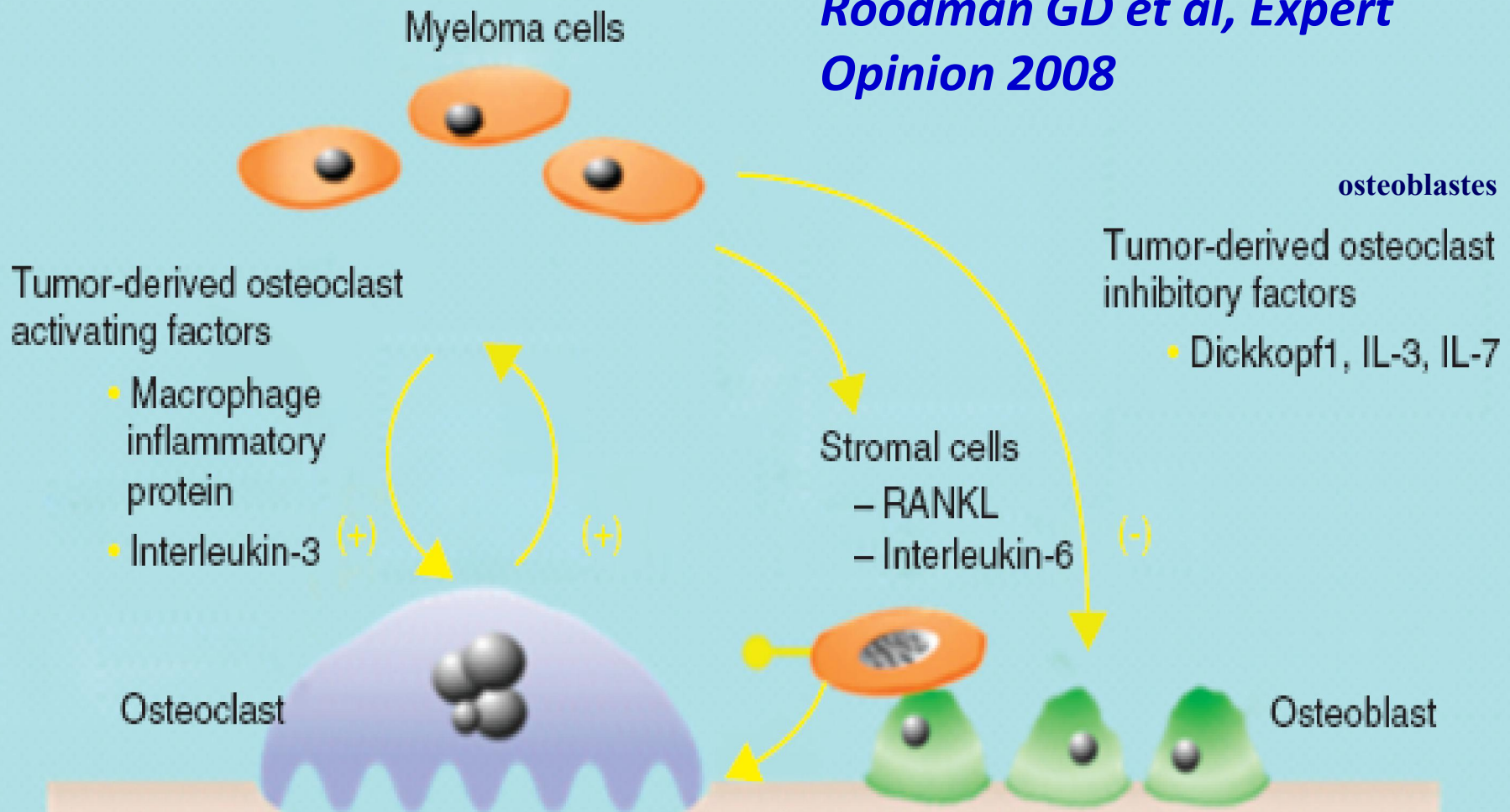
A NORMAL HOMEOSTASIS



B MYELOMA-INDUCED OSTEOLYSIS

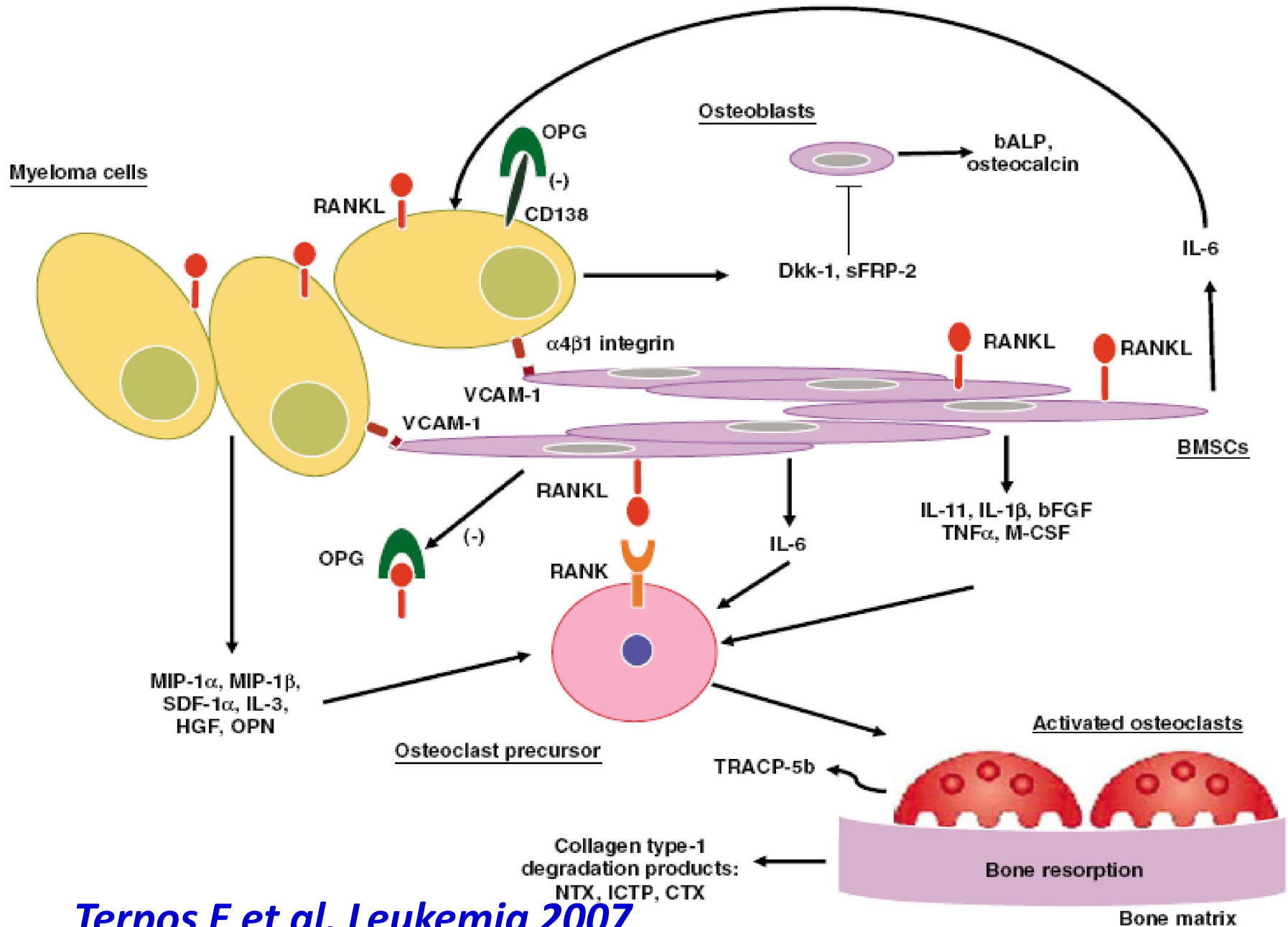
Maladie osseuse du Myélome

Roodman GD et al, Expert Opinion 2008



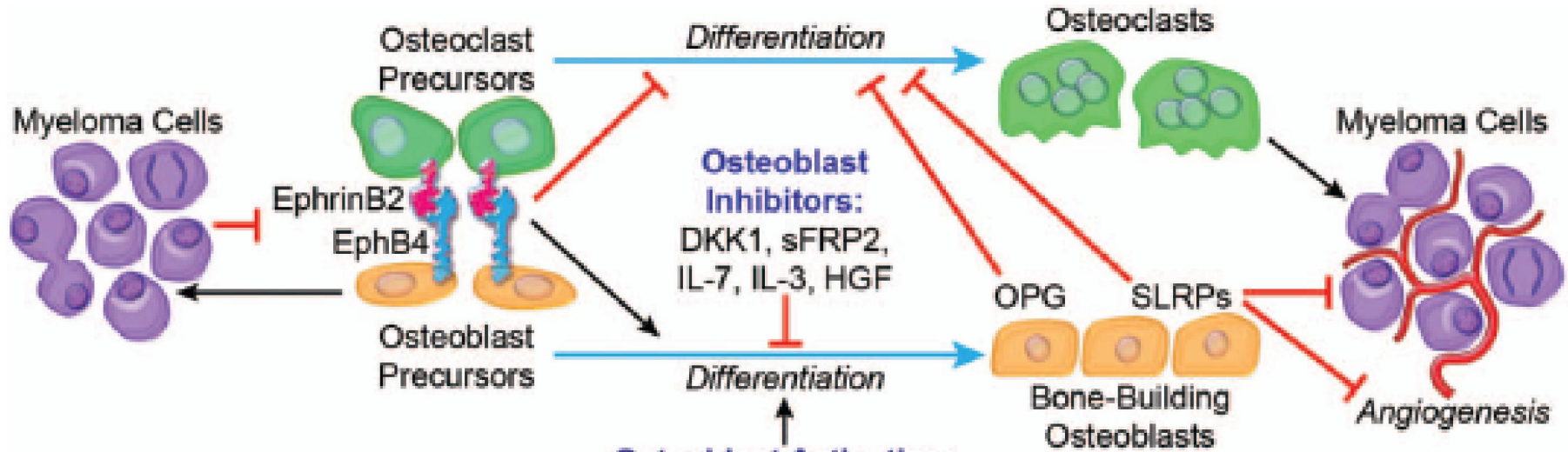
Cellules Myélomateuses produisent des facteurs activant directement ou indirectement les ostéoclastes : MIP 1 α , IL3,... Elles induisent aussi la product° de RANKL et d'IL6 par les cell stromales => Formation des OC. La destruction osseuse relargue des facteurs de croissance qui stimulent la croissance des cellules myélomateuses => exacerbation du processus ostéolytique. Les cellules myélomateuses produisent aussi DKK1, sFRP2, IL3, IL7 => Suppression des ostéoblastes et donc de la formation osseuse

Maladie osseuse du Myélome



Interactions entre les cellules myélomateuses et les Ostéoblastes et leurs précurseurs

Yaccoby et al, *Leuk Lymphoma* 2009



Des facteurs solubles tels que DKK1 et des molécules de la surface cellulaire dérégulées telles que l'Ephrine B2 / Ephrine B4 sont impliquées dans la suppression de l'ostéoblastogenèse induite par le myélome et la stimulation consécutive de l'ostéoclastogenèse. Les précurseurs ostéoblastiques et ostéoclastiques offrent un « sanctuaire » aux cellules myélomateuses et stimulent leur croissance via des contacts cellules à cellules et via la production de facteurs de croissance

DKK1 = Dickkopf-1 (antagoniste Wnt)

sFRP2 = secreted frizzled-related protein

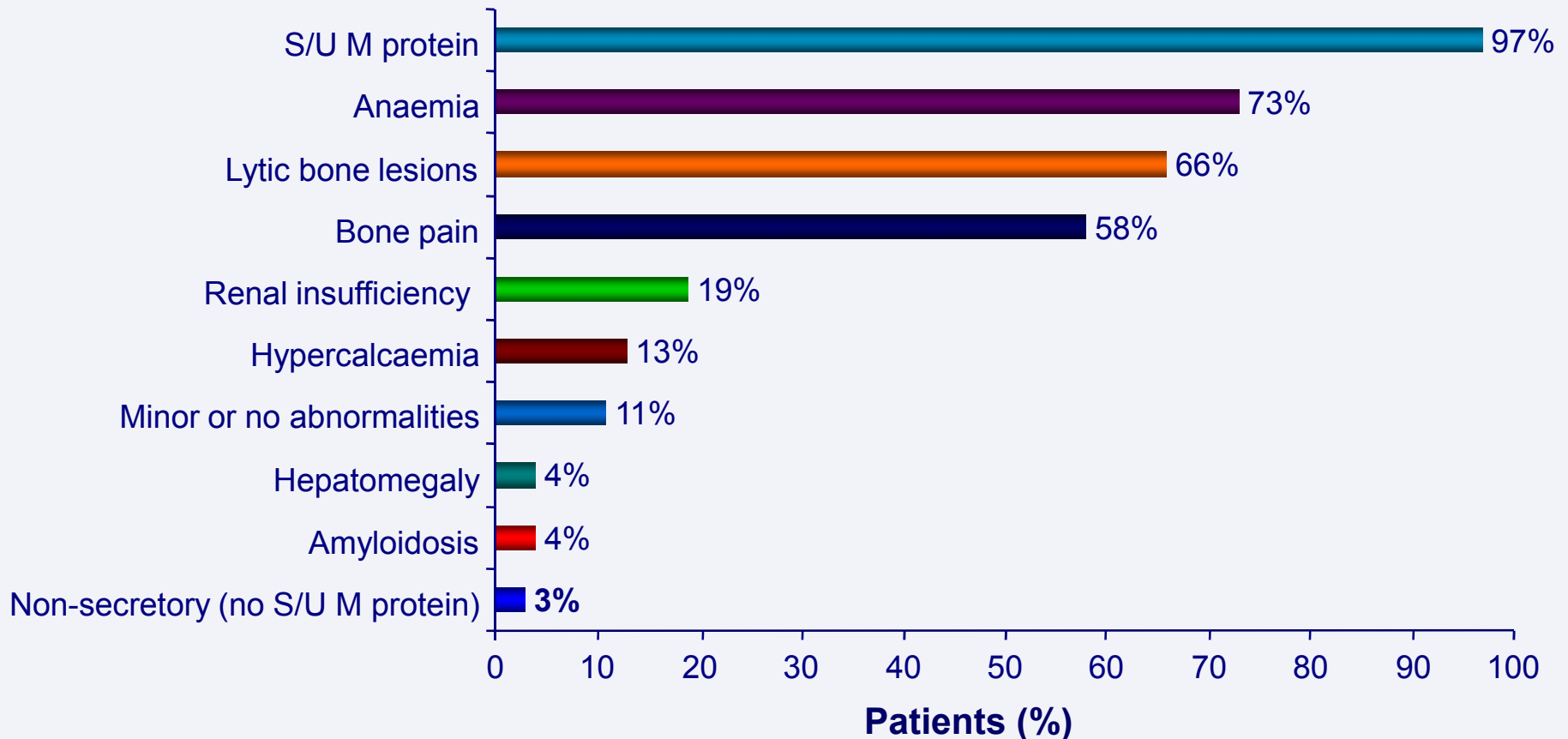
SLRPs = small leucine-rich proteoglycans (Decorin, Lumican)

IL-7 = Interleukine 7 IL-3 = Interleukine 3

HGF = Hepatocyte Growth Factor

Manifestations cliniques de la maladie

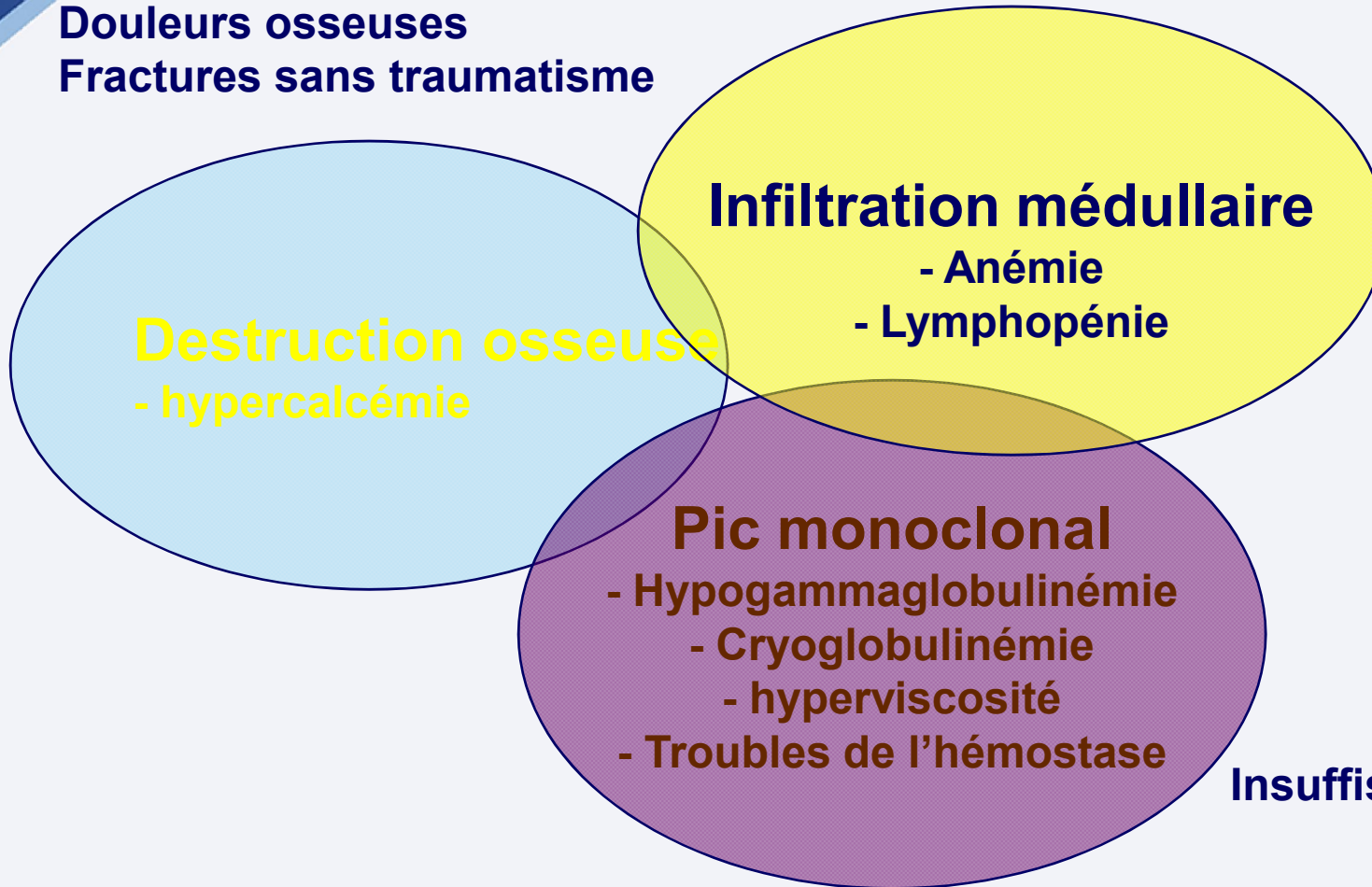
Principaux signes et symptômes observés dans le MM



Clinique

Perte de taille (tassements)
Douleurs osseuses
Fractures sans traumatisme

Altération de l'état général
Asthénie



Infections
Insuffisance rénale
Amylose
Symptômes
d'hyperviscosité
Hémorragies

2 situations

- Découverte fortuite d'une gammopathie monoclonale

Problème fréquent

Prévalence augmente avec l'âge

3% après 50 ans

5% après 70 ans

8.9% H vs 7% F après 85 ans

- Manifestations cliniques ou biologiques évocatrices d'une dyscrasie plasmocytaire

Quand demander une EPP (1)

Cliniques :

Altération de l'état général

Sueurs

Lombalgies inexplicables

Lésions ostéolytiques, fracture pathologique

Ostéoporose

Syndrome tumoral

Syndrome d'hyperviscosité

asthénie, céphalées, vertiges, troubles de la conscience,...

Manifestations systémiques

Infections récidivantes,...

Quand demander une EPP (2)

Biologiques :

Élévation de la VS (syndrome sédimentaire)

Hypercalcémie

Anémie

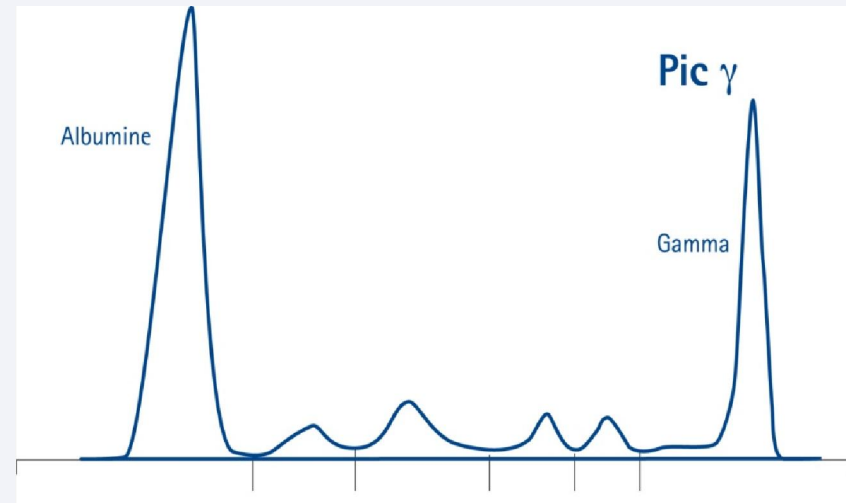
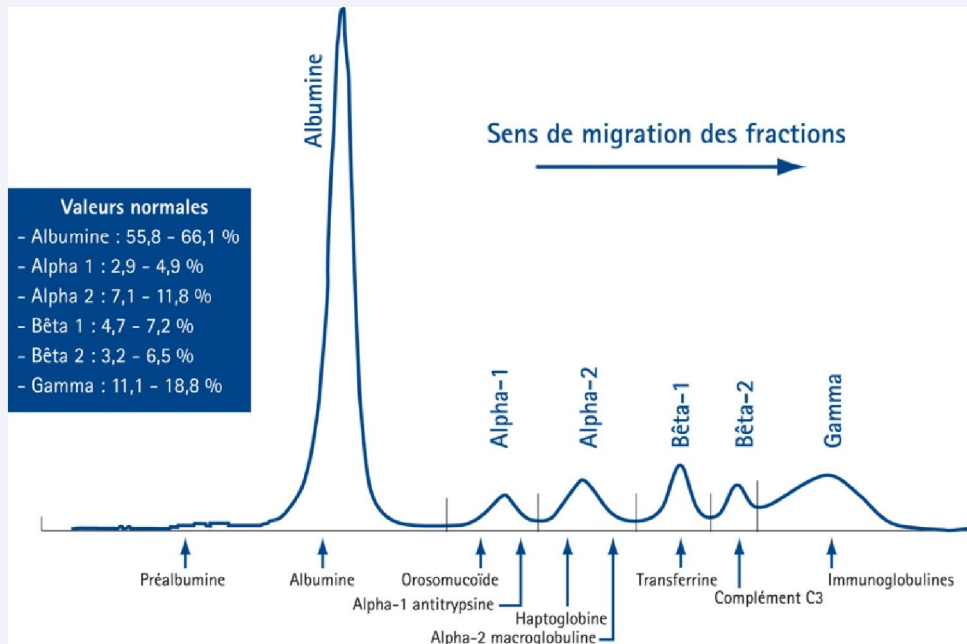
Insuffisance rénale

Hyperprotidémie

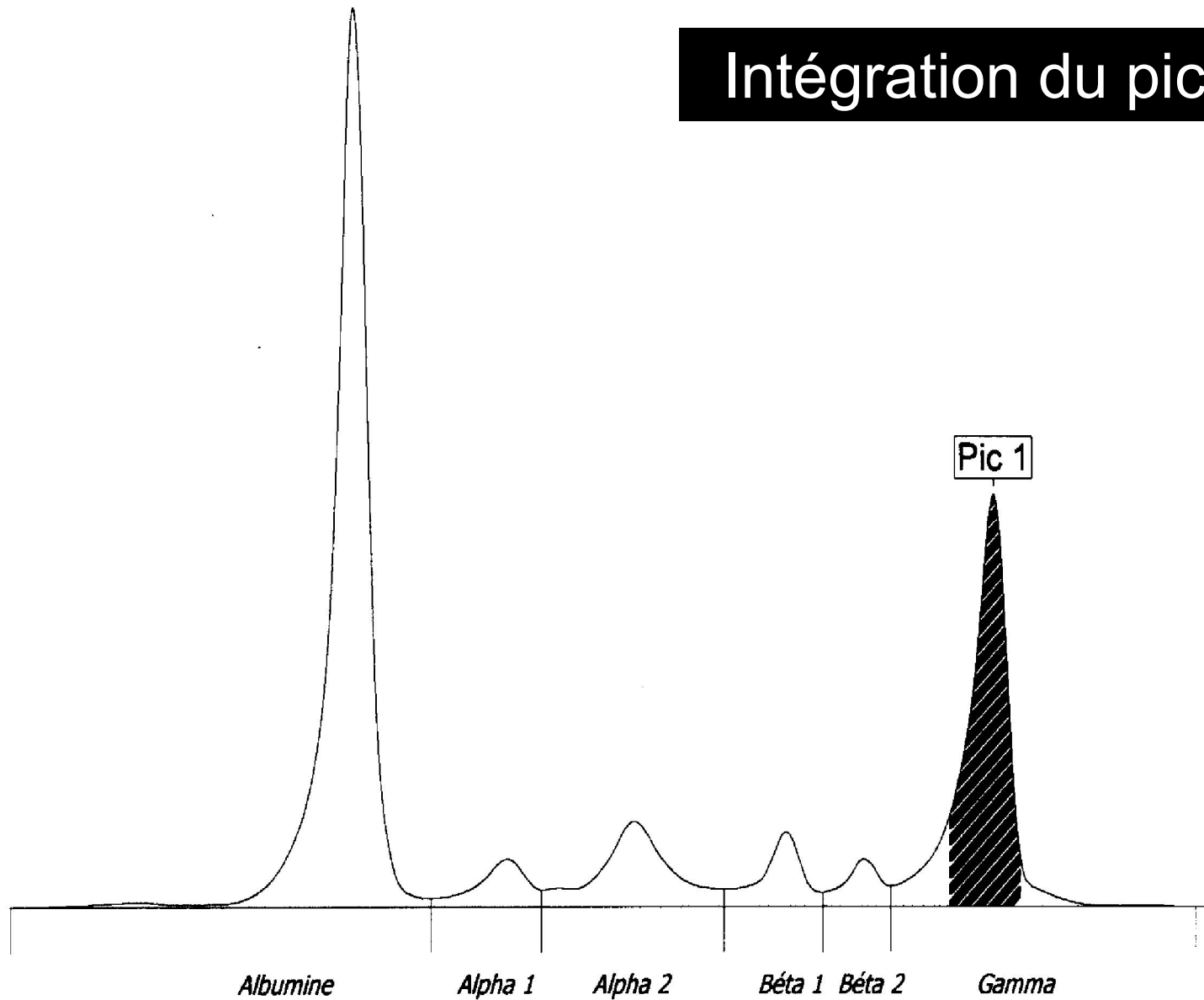
Explorations immunologiques

- Électrophorèse des protides sériques
- Dosage pondéral des immunoglobulines
- Immunofixation
- Protéinurie des 24 heures
- Dosage des chaînes légères libres sériques

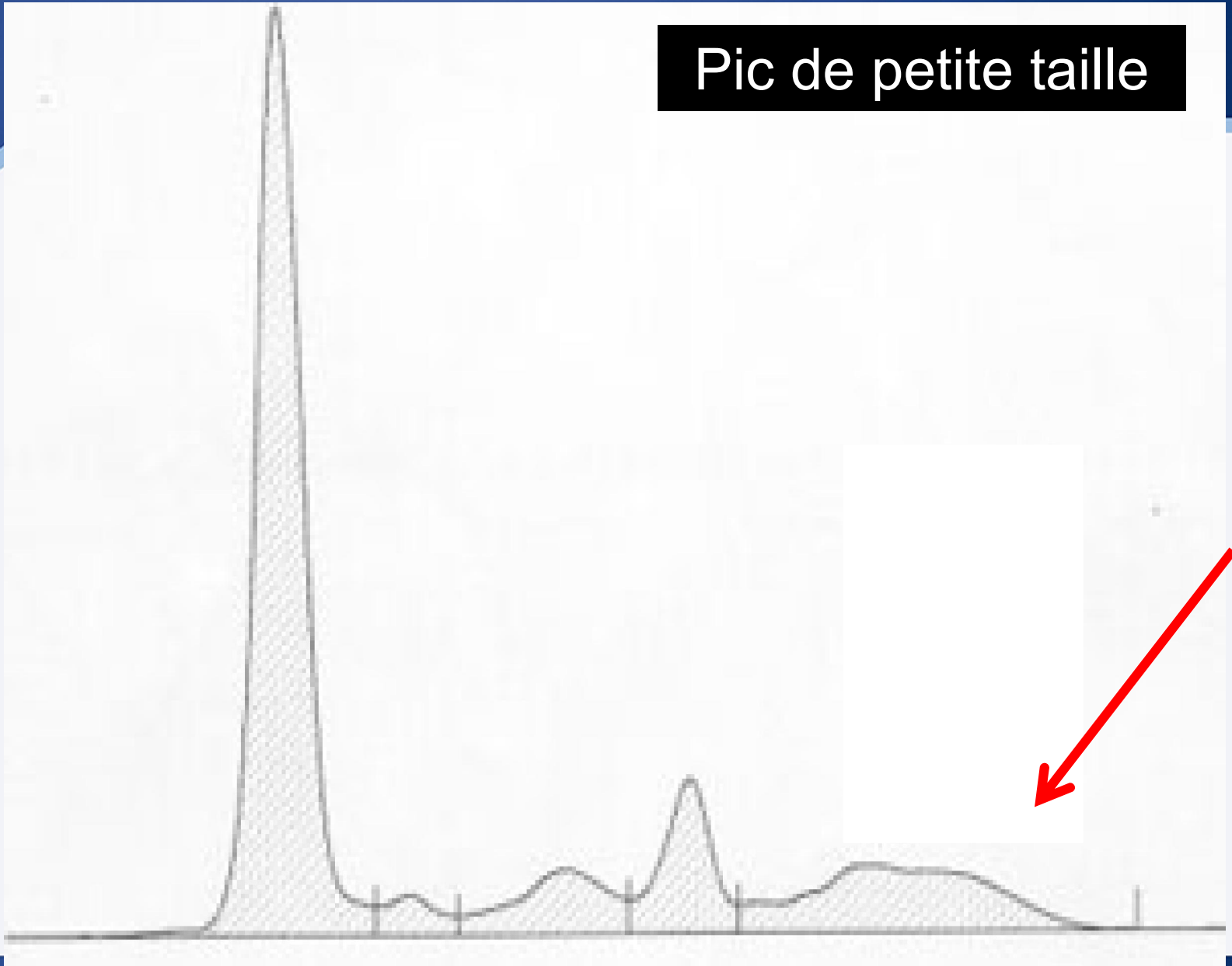
Electrophorèse des protides sériques



Intégration du pic

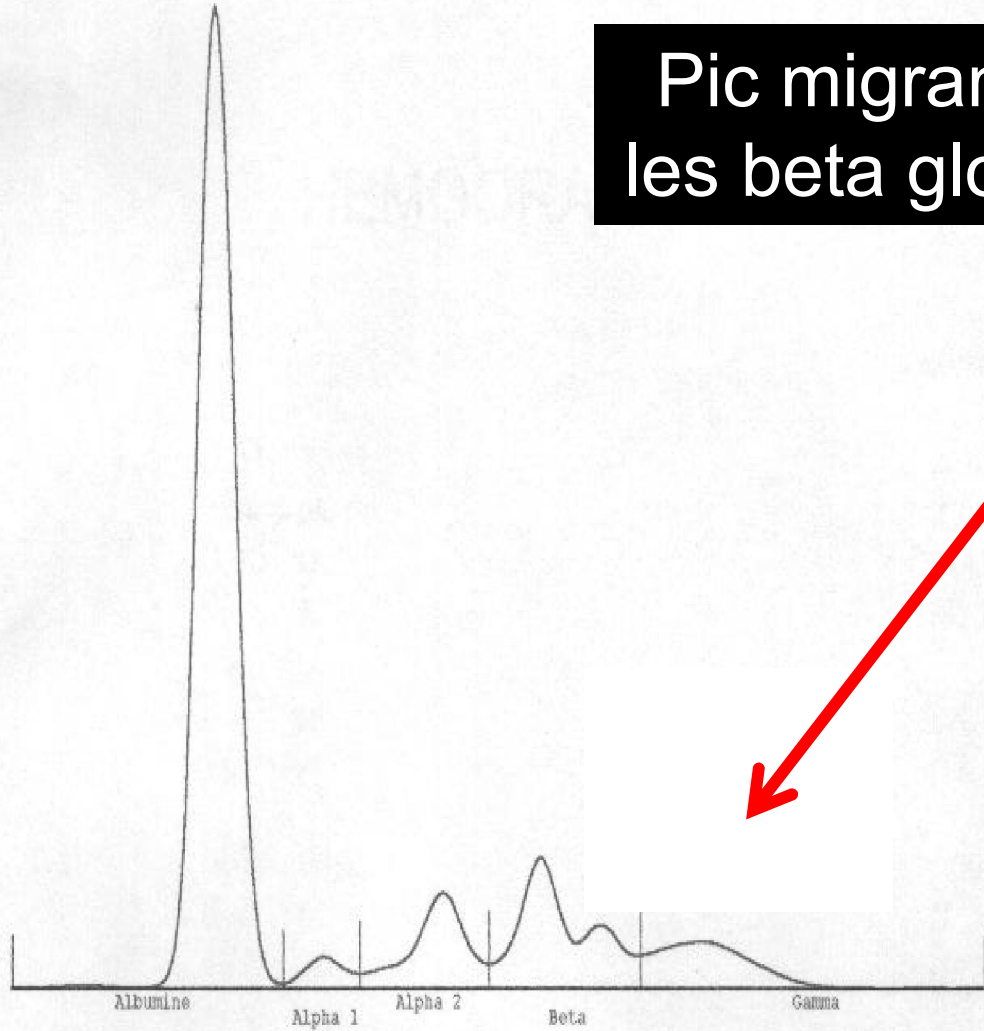


Pic de petite taille

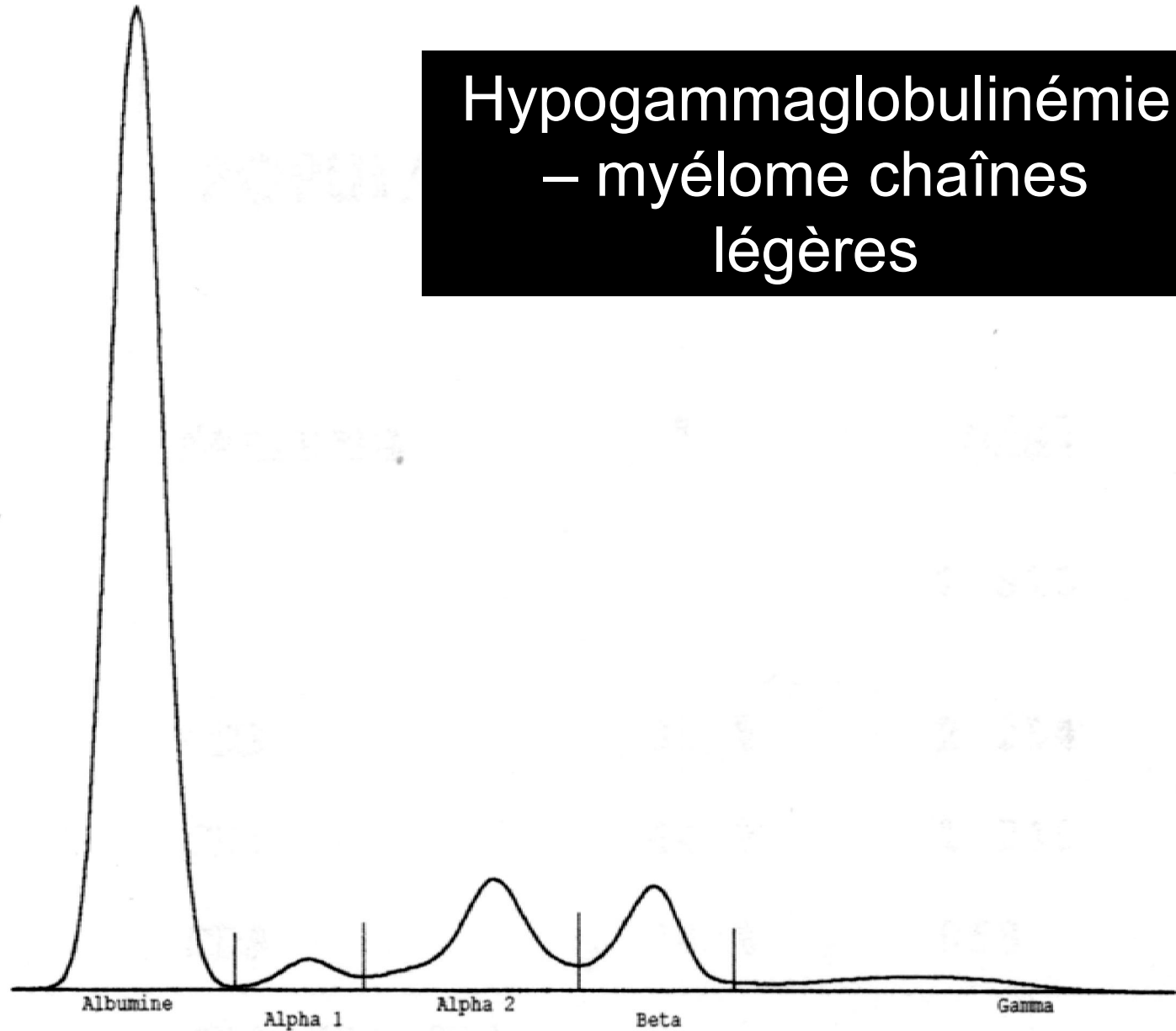




Pic migrant dans les beta globulines



Hypogammaglobulinémie – myélome chaînes légères



Dosage pondéral des immunoglobulines

- Ne doit pas être utilisé pour le suivi
- Son seul intérêt est de rechercher une hypogammaglobulinémie associée

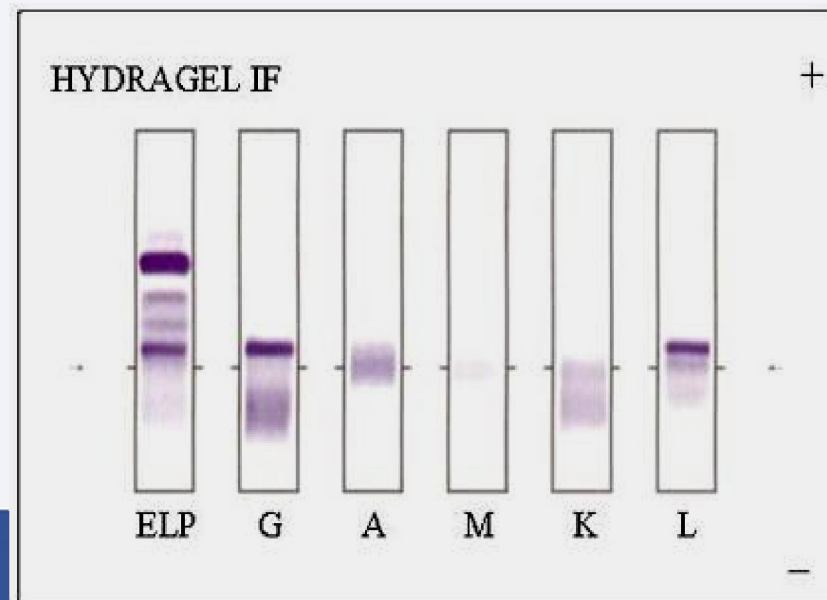
**Si mesure immunoglobuline impossible par
électrophorèse:**

**Ne pas alterner évaluation par ELP et par
dosage pondéral**

Immunofixation

- Meilleure sensibilité 100 mg/l
- Confirmation clonalité
- Caractérisation de l'isotype du composant monoclonal

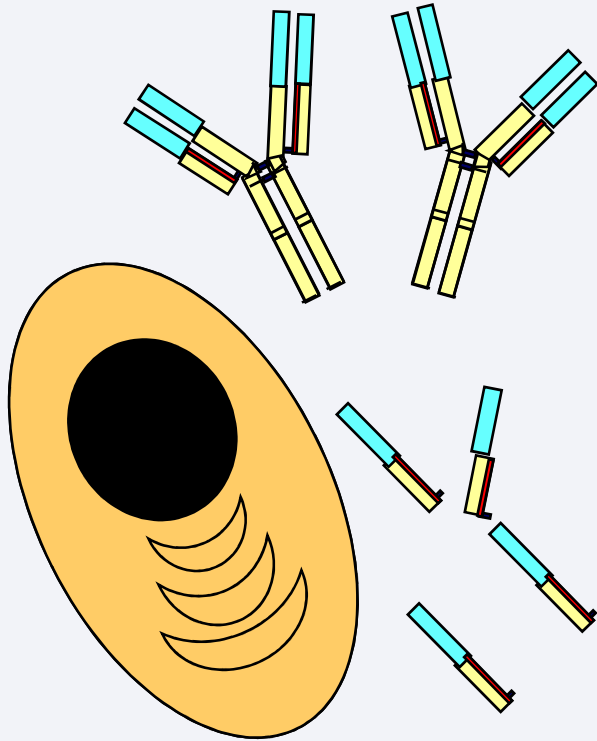
**Ne permet pas la
quantification de la
protéine
monoclonale**



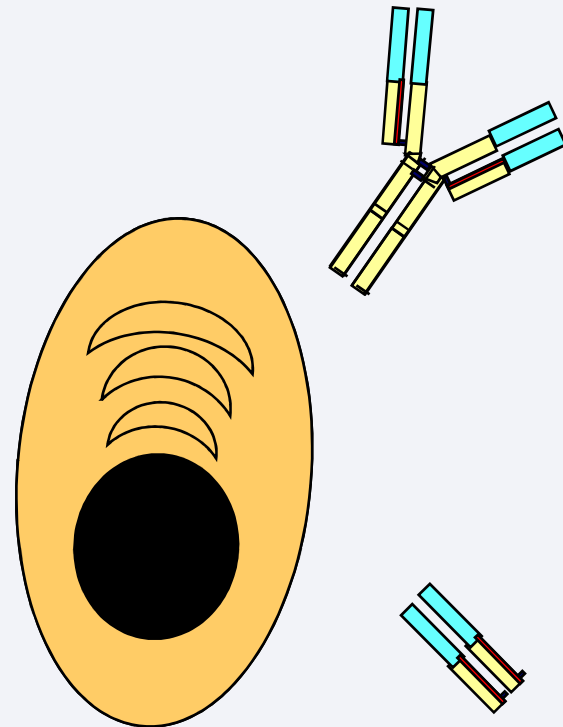
Dosages urinaires (protéinurie 24 heures / électrophorèse / immunofixation)

- Problèmes de recueil
- Quantification de la bande correspondant aux chaînes légères difficile
- Métabolisme des chaînes légères

Dosage des chaînes légères libres sériques



Kappa

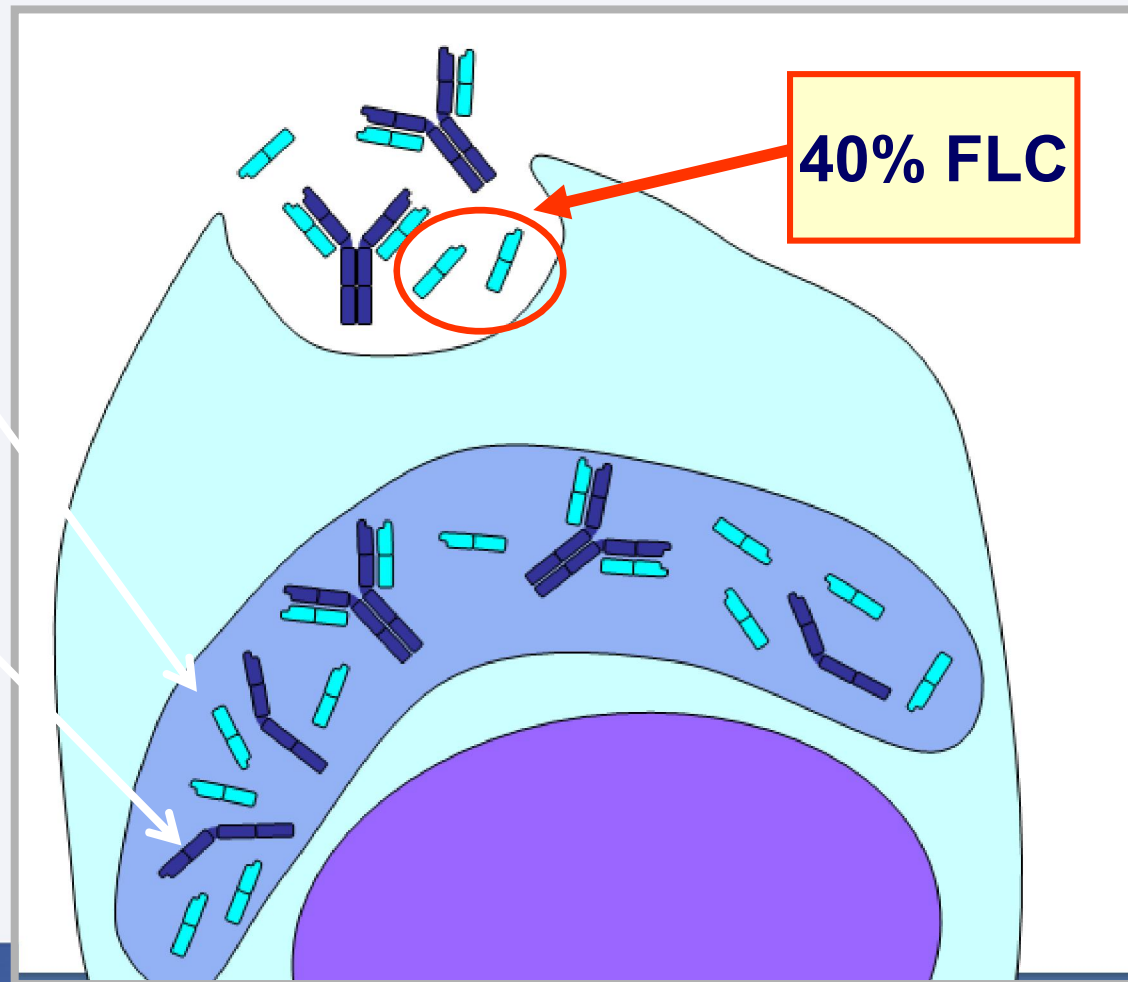


Lambda

Production d'immunoglobulines par les plasmocytes

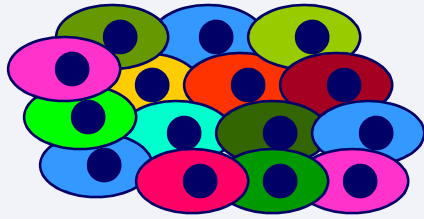
Free light chains (FLC)

Heavy chains (HLC)

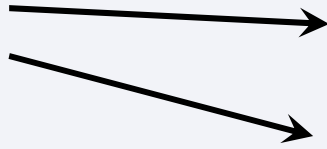


Normal vs Myelome

IgG κ
IgG L
IgA κ
IgA L
IgD κ
IgD L
IgE κ
IgE L
IgM κ
IgM L



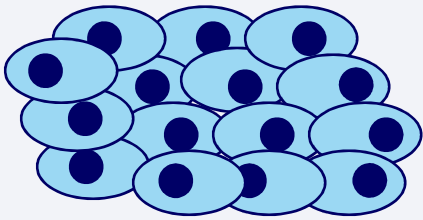
Polyclonal activation



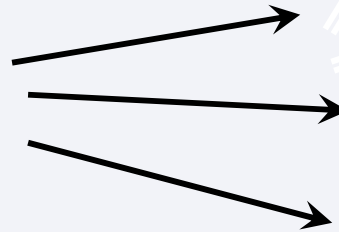
FLC: κ and λ → Normal ratio

IgG κ
IgG L
IgA κ
IgA L
IgD κ
IgD L
IgE κ
IgE L
IgM κ
IgM L

IgG κ



Monoclonal Gammopathies



FLC: κ or λ → Abnormal ratio

IgG κ

Sensibilité détection chaînes légères libres sériques

Sensibilité détection chaînes légères libres sériques

	Kappa	Lambda
Electrophorèse	500-2000 mg/l	500-2000 mg/l
Immunofixation	150-500 mg/l	150-500 mg/l
FLC	1,5 mg/l	3 mg/l

Intérêt de freeelite dans le myélome multiple

Myélome à chaînes légères

Myélome peu ou non sécrétant

Amylose

Tableau clinique et/ou biologique

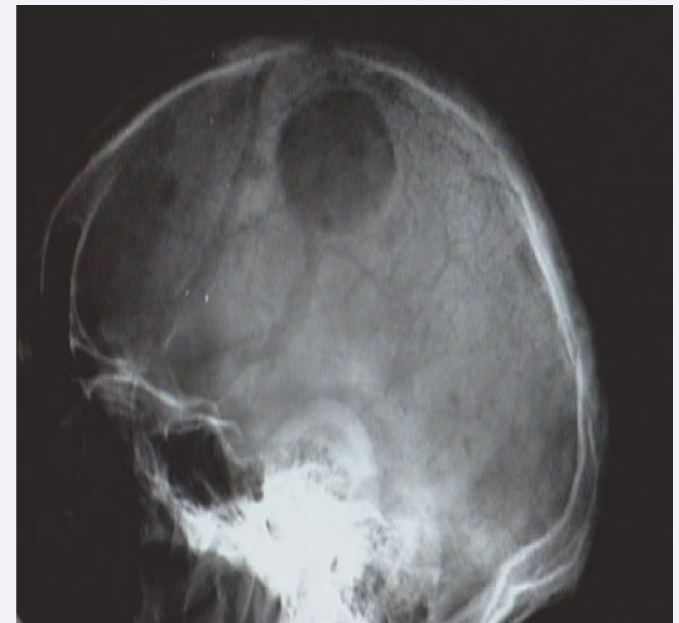
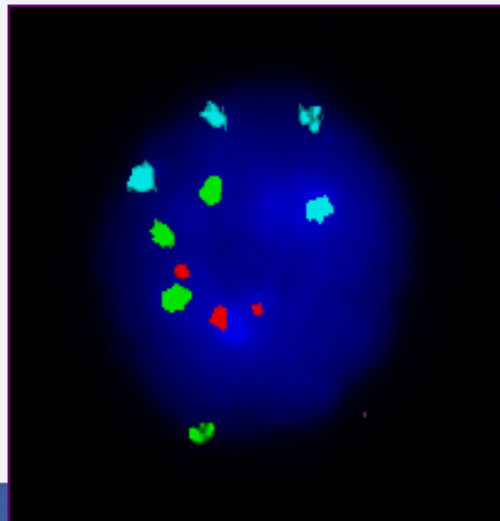
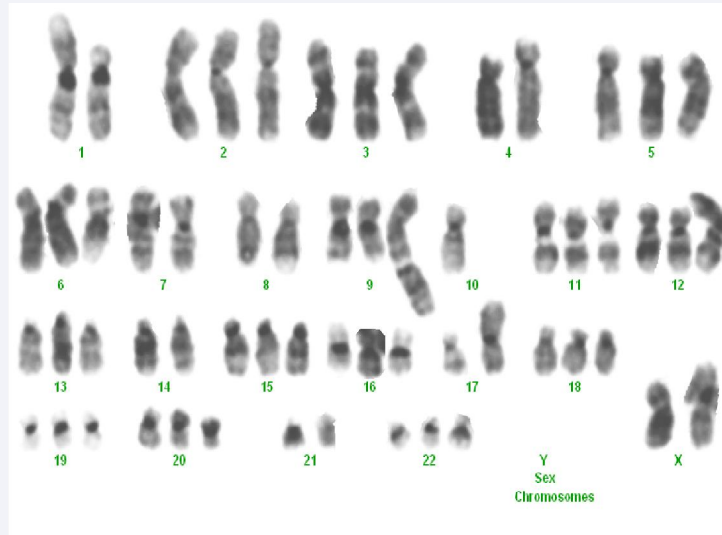
évocateur d'un myélome avec EPP et IF sérique normaux

Facteur prédictif de la transformation

maligne des MGUS : +/-

EN PRATIQUE

Quand faut-il aller plus loin ?



Est-ce une hémopathie justifiant d'un traitement ?

LLC, lymphome 4%

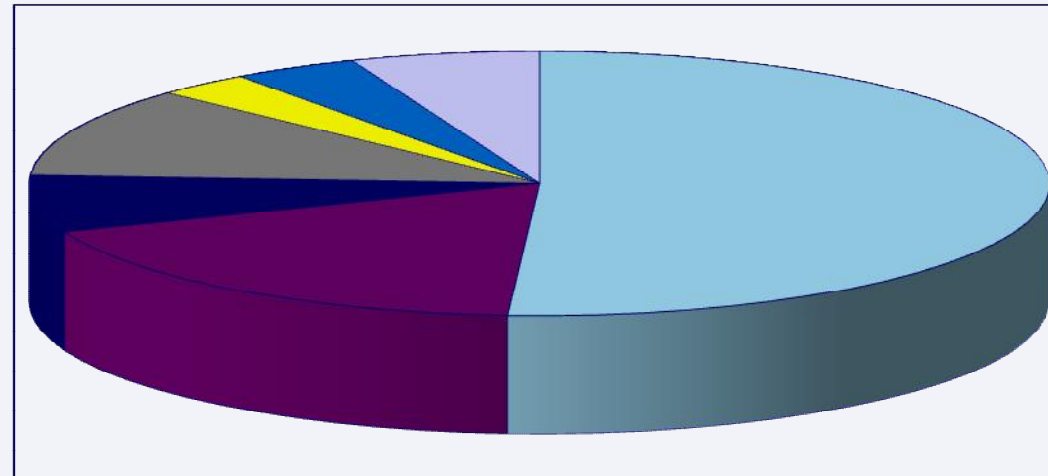
Autres 6%

Waldenstrom 3%

Amylose AL 11%

Plasmocytome 1%

Myélome indolent 6%



MGUS 51%

Myélome 18%

Autres infections (bactérienne, virale)
affections auto immunes
hépatopathies (cirrroses, infectieuses, tumorales)
Néphropathies glomérulaires
tumeurs solides, myélodysplasies

neuropathies périphériques
mucinoase papuleuse, xanthome plan normocholestérolémique
pyoderma gangrenosum...

Mayo Clinic 2005
n = 1510

Interrogatoire, examen clinique

Patient
symptomatique
< 70 ans

Patient asymptomatique
> 70 ans

Hémogramme, calcémie,
créatininémie

Anormal

Normal

Taux du composant monoclonal

> 15 g/l

< 15 g/l

MGUS

**Poursuite des
explorations**

Facteurs prédictifs d'évolution d'une MGUS

1 : **concentration initiale** du pic seuil 15g/l

2: **type d'Ig** 1384 pts Ig A ou IgM >> IgG p = 0.001

3: **ratio anormal de chaînes légères libres sériques** < 0,26 ou > 1.65

- chaînes légères libres sériques lambda (N: 5,7 – 26,3 mg/l)
- chaînes légères libres sériques kappa (N: 3,3 – 19,4 mg/l)
- ration kappa/lambda (N: 0,26 – 1,65)

Surveillance des GMSI

Abstention thérapeutique

Surveillance clinique et biologique régulière et prolongée

Clinique

État général

Douleurs osseuses

Syndrome tumoral

Biologique

Hémogramme

Calcémie

Créatininémie

EPP

Tous les 6 mois puis tous les ans

POURSUITE DES EXPLORATIONS

Ig M

Biopsie ostéo-médullaire
Scanner thoraco -
abdominal

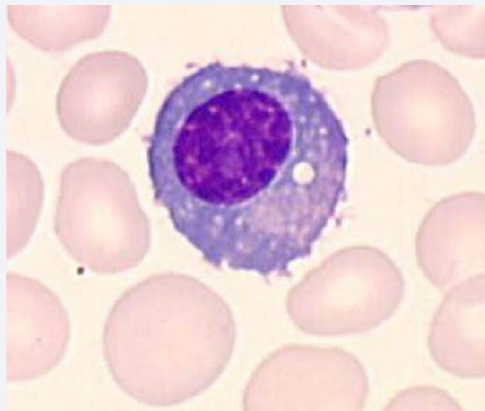
Ig G Ig A

Myélogramme
Étude cytogénétique
Dosage β 2-microglobuline
Bilan radiologique osseux

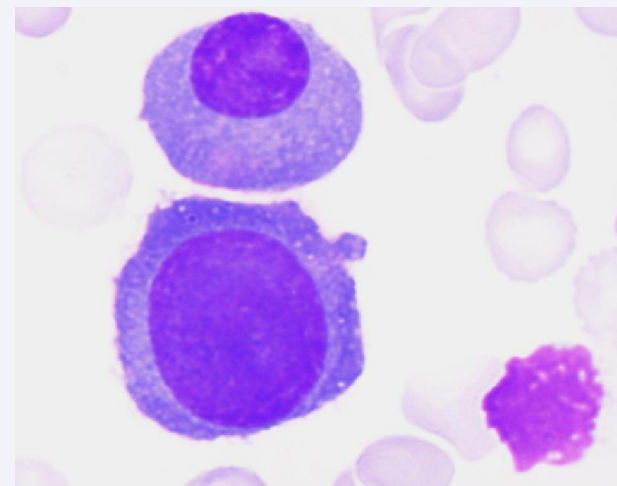
Myélogramme

- Myélogramme : double intérêt
 - analyse quantitative = importance de l'infiltration plasmocytaire
 - analyse qualitative = évaluer la dystrophie des éléments plasmocytaires
- Élément clé du diagnostic :
 - normalement $\leq 2\%$ des éléments médullaires
 - plasmocytose $> 30\%$ dans les cas typiques
 - comprise entre 10 et 30% dans certains cas (SWOG)
- Aspect parfois mis en défaut :
 - dans près de 20% des cas (Pich *et al*, 1992; Terpsta *et al*, 1992)
 - lié au caractère nodulaire de la prolifération tumorale
 - nécessité alors d'associer d'autres critères clinico-biologiques

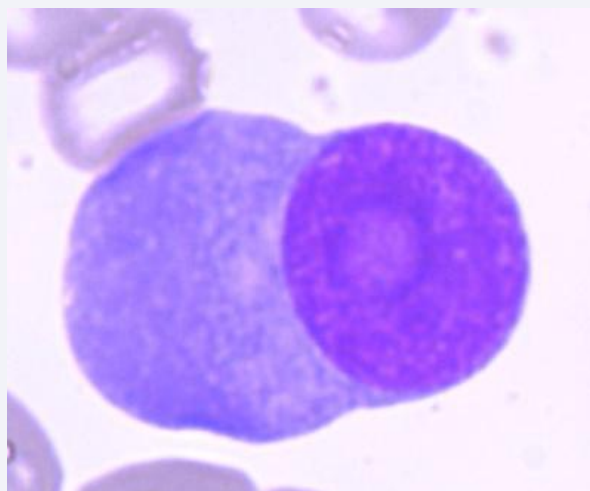
Différents aspects peuvent être retrouvés sur un même frottis :



Plasmocyte immature



Plasmocyte mature

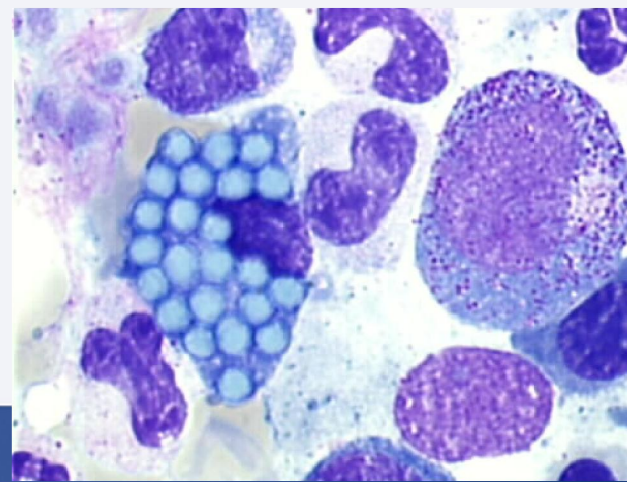
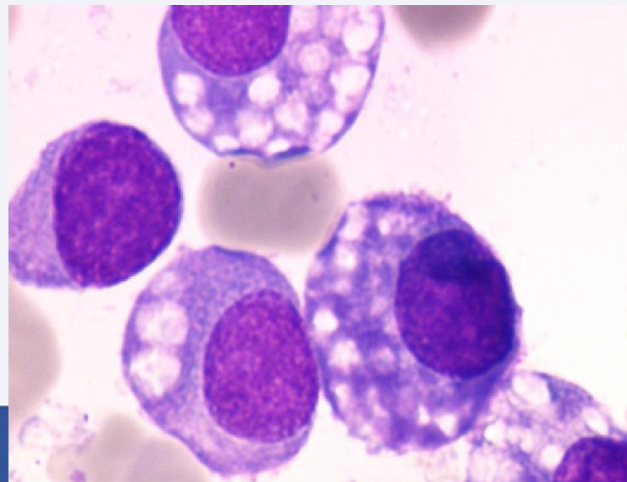
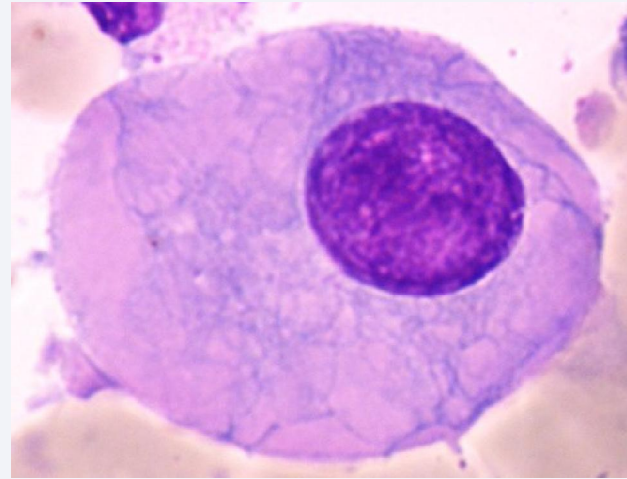
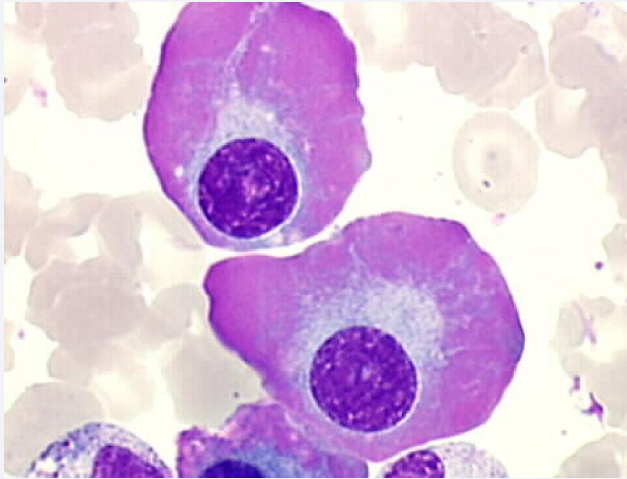


plasmoblaste

Morphologie plasmocytaire

Analyse qualitative

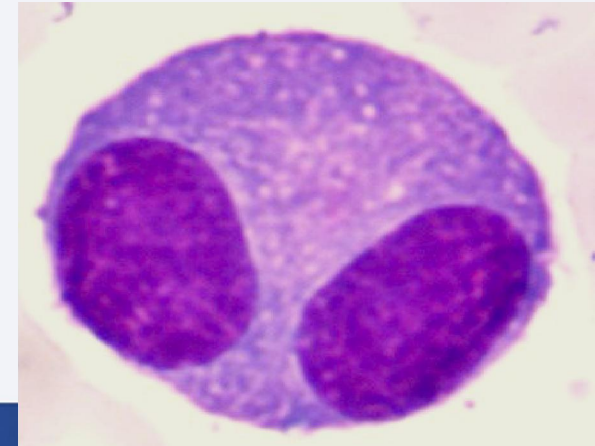
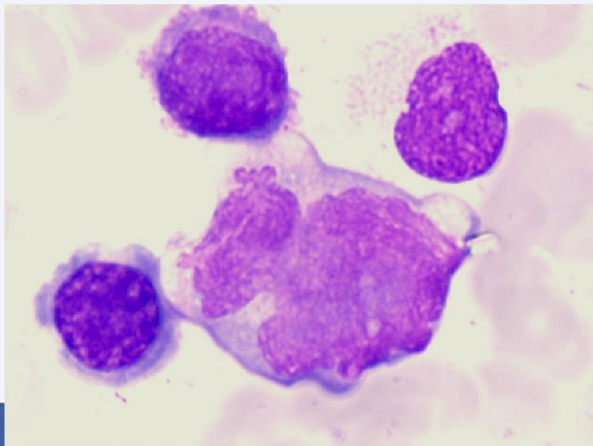
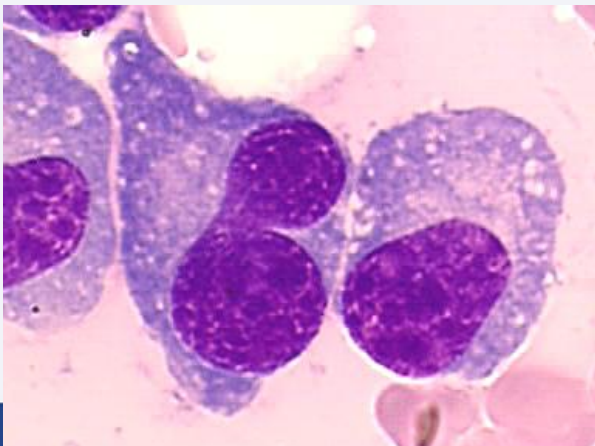
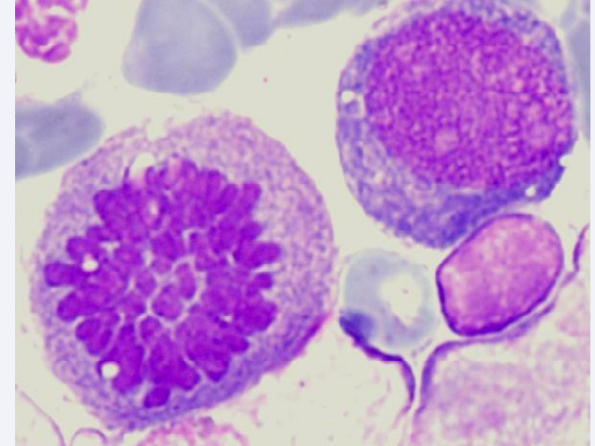
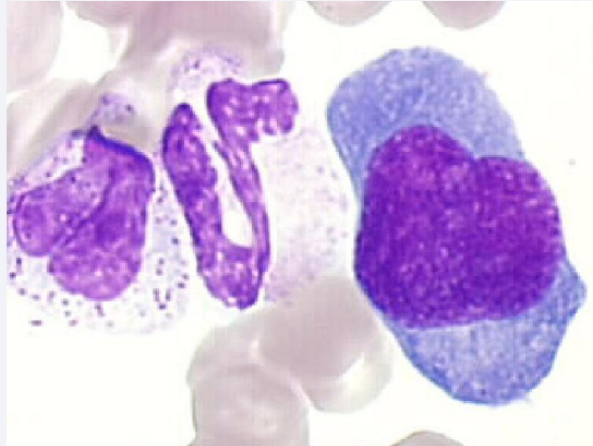
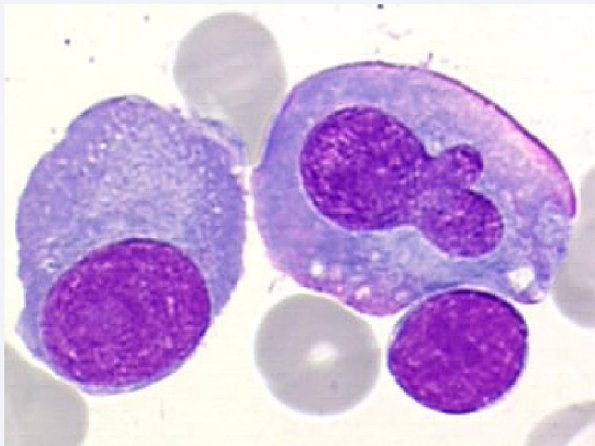
- dystrophies cytoplasmiques :



Morphologie plasmocytaire

Analyse qualitative

- dystrophies nucléaires :



CRITERES DIAGNOSTIQUES du MM

(International Myeloma Working Group (IMWG), 2003)

1. Présence d'une atteinte organique en rapport avec le processus prolifératif plasmocytaire :

- **C**alcémie ($> 0,25$ mmol/L /N ou $> 2,75$ mmol/L)
- **R**insuffisance **R**énale (créat. > 20 mg/L ou 173 μ mol/L)
- **A**némie (Hb < 2 g/dL / N ou < 10 g/dL)
- **A**tteinte osseuse (**B**ones)
- Hyperviscosité symptomatique
- Amylose
- Infections bactériennes récurrentes (> 2 en 12 mois)



2. Présence d'une protéine monoclonale (97%)

3. Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ (95%)

C
R
A
B

Critères Diagnostiques 2014

Plasmocytes médullaires monoclonaux $\geq 10\%$ ou plasmocytome osseux ou extra médullaire confirmé par biopsie et au moins un des critères suivants caractéristiques du MM à savoir :

- **signe de lésions sur organes cibles pouvant être attribué à une prolifération plasmocytaire sous jacente parmi (CRAB) :**
 - **Hypercalcémie: Ca sérique $>0,25$ mmol/L (>1 mg/dL) au dessus de la LSN ou $>2,75$ mmol/L (>11 mg/dL)**
 - **Insuff rénale CI Créat <40 mL/min ou Créat sérique >177 μ mol/L (>2 mg/dL)**
 - **Anémie: Hb >20 g/L sous la LIN ou valeur Hb <100 g/L**
 - **Lésions osseuses : au moins une lésion ostéolytique à la radio du squelette, CT ou TEP-CT**

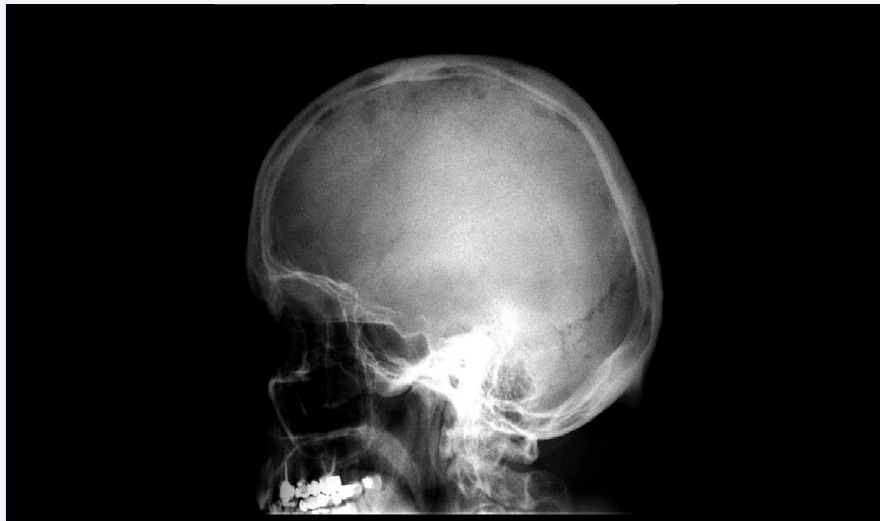
- **Et/ou Présence de l'un des marqueurs suivants :**
 - **% de plasmocytes médullaires clonaux $\geq 60\%$**
 - **Ratio Ch libre ≥ 100**
 - **> 1 lésion focale à l'IRM (au moins 5 mm)**

Diagnostic différentiel

(International Myeloma Working Group (IMWG), 2003)

	MGUS	Myélome asymptomatique (SMM)	Myélome symptomatique (MM)
Taux du composant monoclonal	< 30 g/l	≥30 g/l et/ou présence urinaire	Pas de valeur seuil
Plasmocytose médullaire	< 10%	≥ 10%	≥ 10%
Atteinte organique (CRAB)	-	-	+
RISQUES DE PROGRESSION	1%/an	10%/an	

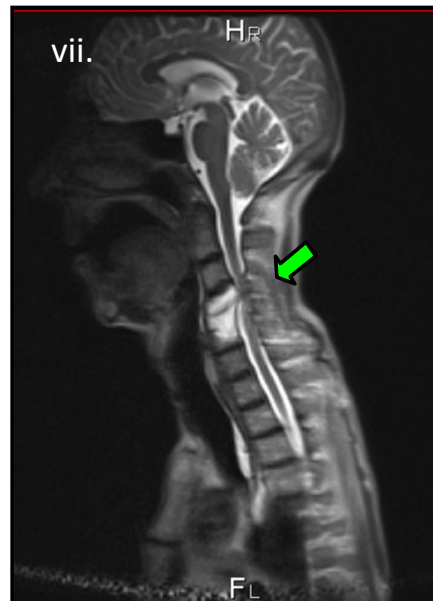
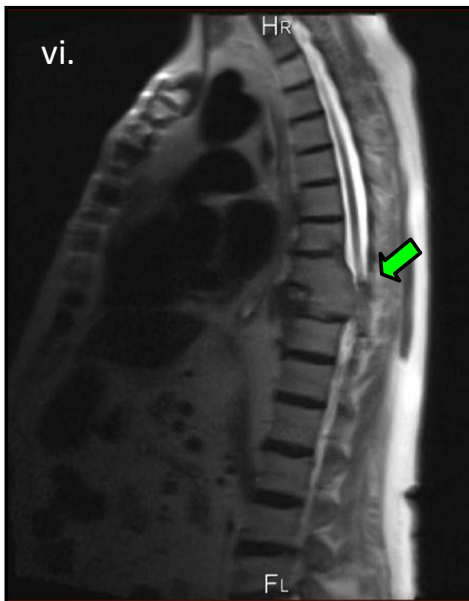
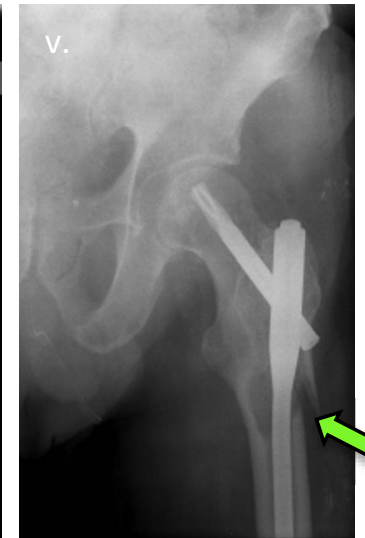
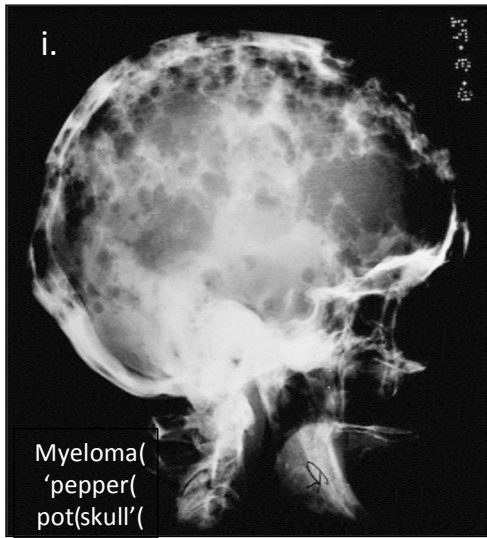
⇒MM



Atteintes osseuses

Radiographie standard du crâne
Lacunes à l'emporte pièce d'une voûte crânienne

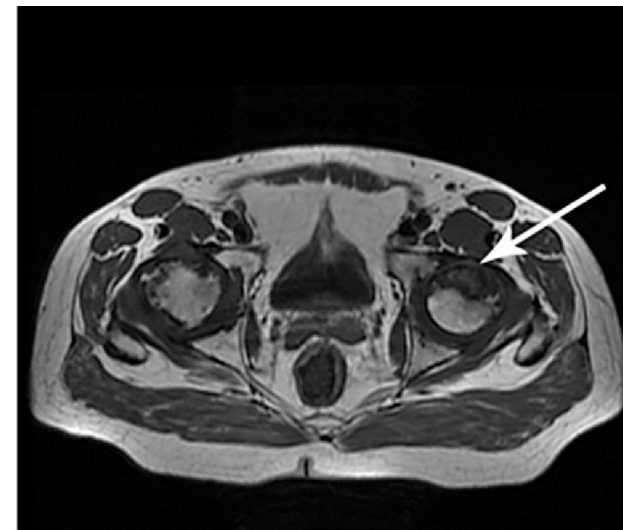
Devastating consequences of myeloma bone disease



MRI is the gold standard technique for assessment of the spine

1. Accurately shows the presence of any spinal cord lesion and/or nerve root compression and enables the recognition of soft tissue masses
2. MRI can predict the risk of vertebral fracture even though it does not help in predicting the level of fracture. It has been reported that the risk of vertebral collapse is 6 to 10 fold higher in patients with >10 focal lesions on MRI (Lecouvet *et al* 1997)
3. Good tool for distinguishing between benign and malignant induced vertebral fractures ie benign and malignant osteoporosis.
4. MRI can accurately evaluate the percentage of vertebral height loss before percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty.
5. MRI detects amyloid deposition
6. Can identify avascular necrosis of the femoral head.

- Spinal cord compression up to 5% of all pts with myeloma at some stage (Kyle *et al* 2003)



Different patterns of bone marrow infiltration seen on MRI



Variegated or 'salt and pepper'



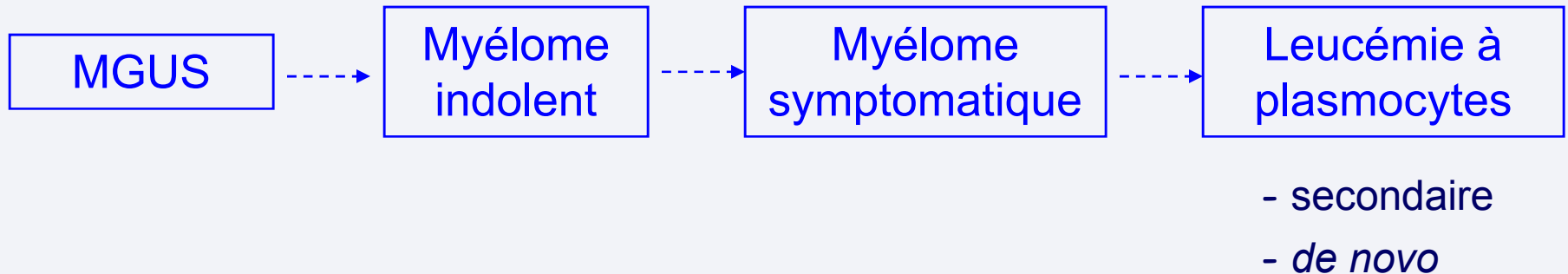
Focal



Diffusely integrated

Formes clinico-biologiques du MM

- Selon mode évolutif



- Selon l'isotype de l'Ig monoclonale

- IgG (60%)
- IgA(15%)
- Chaînes légères (15%)
- IgD (très rare)

Formes cliniques particulières

- Myélome à chaînes légères (10-15%)
 - **Définition:** Sécrétion de chaînes légères sans chaîne lourde (Ig incomplète)
Filtration glomérulaire → passage en totalité dans les urines
 - **Diagnostic:** Absence d'Ig monoclonale à l'ELP . VS normale
 - Hypogammaglobulinémie
 - Diagnostic sur urines: immunoélectrophorèse urinaire, dépiste la chaîne légère et la caractérise, CLL sériques
 - Lésions osseuses, plasmocytose médullaire
 - Mauvais pronostic. Difficulté de suivi. Atteinte rénale fréquente.

- Myélome non excrétant (très rare)
 - Pas d'Ig dans le sang
 - Baisse des autres classes
 - Diagnostic: détection chaîne légère à la surface des plasmocytes par immunofluorescence, CLL sériques
- Plasmocytome solitaire
 - Prolifération plasmocytaire unique osseuse ou extra osseuse (tractus aérodigestif, tube digestif)
 - Avec ou sans Ig monoclonale circulante
 - Diagnostic par ponction ou biopsie de la lésion
 - Myélogramme normal
- Leucémie à plasmocytes
 - Forme de diagnostic initial ou évolution terminale d'un MM
 - Passage de plasmocytes dans le sang, souvent formes jeunes

Classification de Salmon et Durie : classification pronostique actuellement utilisée

		Hb (g/dl)	[Ca] (mmol/l)	Lésions osseuses	IgG (g/l)	IgA (g/l)	ChL u (g/24h)	Survie (mois)
Stade I Masse tumorale faible	Tous les critères:	> 10	< 3	0 ou 1 lésion	< 50	< 30	< 4	> 72
Stade II Masse Tumorale Moyenne		Absence de l'un des critères du stade I, mais aucun critère du stade III						52
Stade III Masse Tumorale Forte	Un seul des critères :	<8,5	> 3	≥ 3 lésions	> 70	> 50	> 12	28

A : créatinine < 170 µmol/l

B : créatinine > 170 µmol/l

International Staging System Myelome : nouvelle classification pronostique

Table 2. New International Staging System

Stage	Criteria	Median Survival (months)
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L Serum albumin \geq 3.5 g/dL	62
II	Not stage I or III*	44
III	Serum β_2 -microglobulin \geq 5.5 mg/L	29

*There are two categories for stage II: serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L but serum albumin < 3.5 g/dL; or serum β_2 -microglobulin 3.5 to < 5.5 mg/L irrespective of the serum albumin level.

β_2 M = β_2 microglobuline sérique en mg/dL; ALB = albumine sérique en g/dL

Greipp PR, et al. JCO 2005

Facteurs Pronostiques dans le myélome

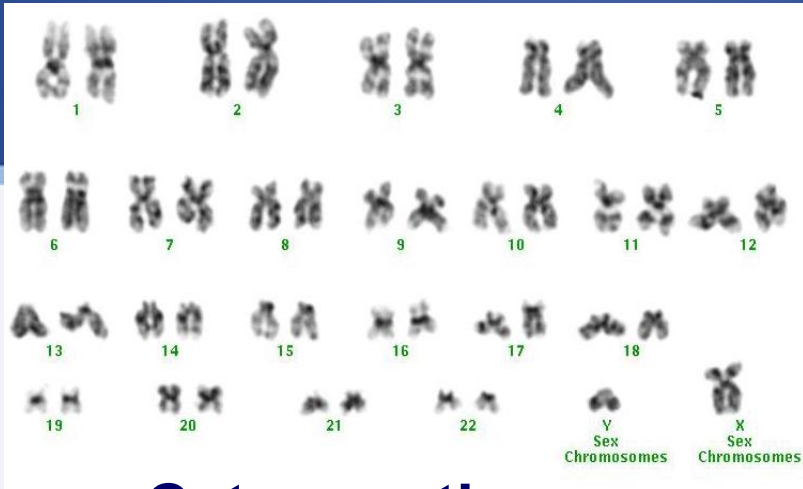
Clone malin	Masse Tumorale	Facteurs liés à l'hôte
<p><u>Morphologie</u></p> <p>Activité Proliférative (taux de cellules en cycle cellulaire phase S)</p> <p>Anomalies cytogénétiques</p> <p>t(4;14) t(14;16) del(17p) Monosomie et/ou del 13 + sβ2 > 2,5 mg/L</p>	<p>Stade Durie et Salmon / Type MM</p> <p><u>Infiltration médullaire</u></p> <p>Anémie</p> <p>Thrombopénie</p> <p>Fonction rénale</p> <p><u>β_2-microglobuline</u></p> <p>CRP</p> <p>LDH</p> <p>IL6</p> <p>Albumine basse</p> <p>Hyper calcémie</p> <p><u>Présence de Plasmocytes circulants</u></p> <p>Degré d'angiogenèse médullaire</p>	<p>Age</p> <p>PS</p> <p>Statut immunologique</p>

Facteurs de mauvais pronostic

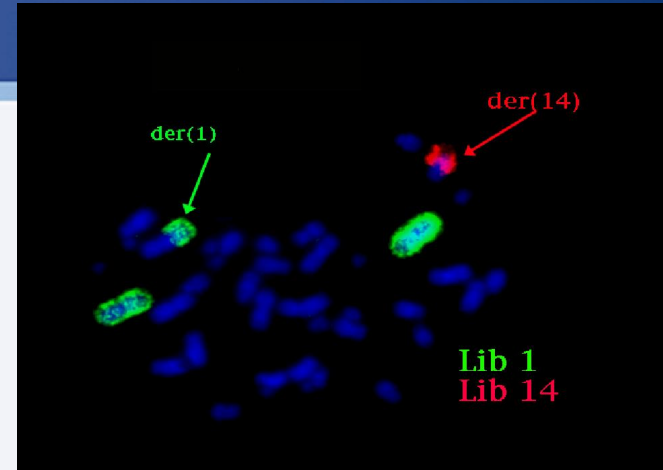
Sont donc requis à titre pronostique devant un MM symptomatique :

- ✓ Dosage de β 2-microglobuline sérique (β 2m), LDH, C-réactive protéine et albuminémie (...)
- ✓ Etude cytogénétique des plasmocytes purifiés, avec recherche des anomalies suivantes : translocation 4 ;14 [t(4 ;14)(p16 ;q32)], délétion totale ou partielle du chromosome 13 [del(13)], délétion 17p [del(17p)]

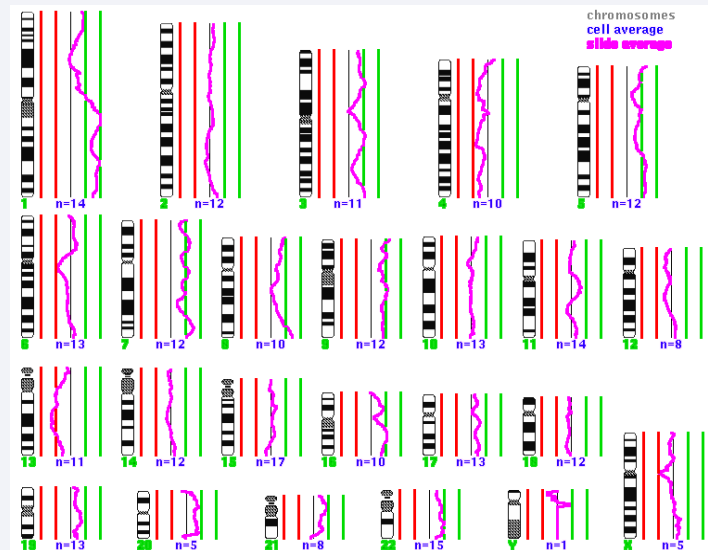
Chromosomal Analysis



Cytogenetique



FISH



CGH



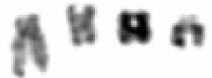
1



2



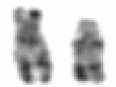
3



mar



4



5

t(4,14)



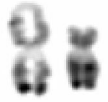
6



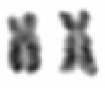
7



8



9



10



11



12



del 13

13



t(4,14)

14



15



16



17



18



19



20



21



22

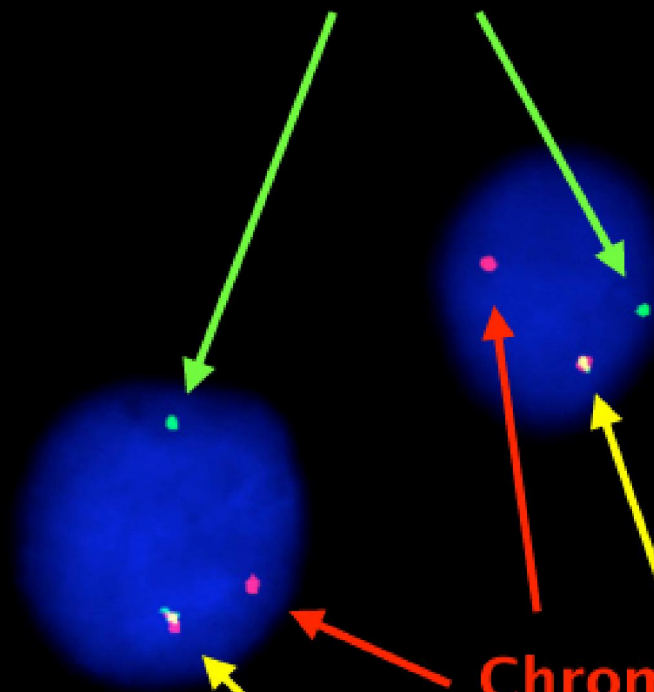


X

Y

FISH

Chromosome 14 normal



Chromosome 4 normal

Translocation t(4;14)

Conclusions

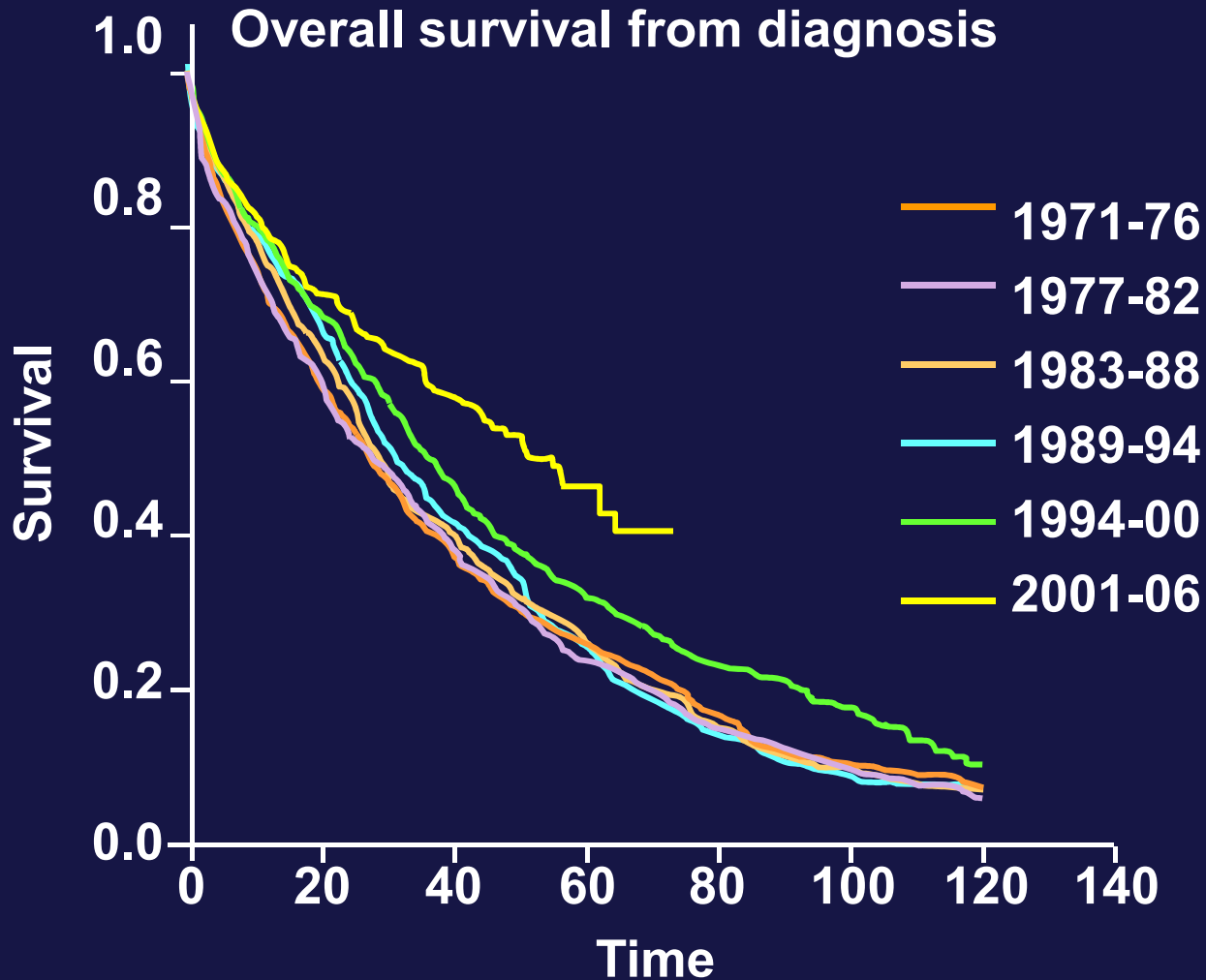
Importance du contexte clinique et biologique

1. Explorations raisonnées en cas de découverte d'une gammopathie monoclonale
2. Ne pas s'arrêter à une ELP normale en cas de suspicion clinique ou biologique de myélome, d'amylose,...

Dialogue clinicien – biologiste +++

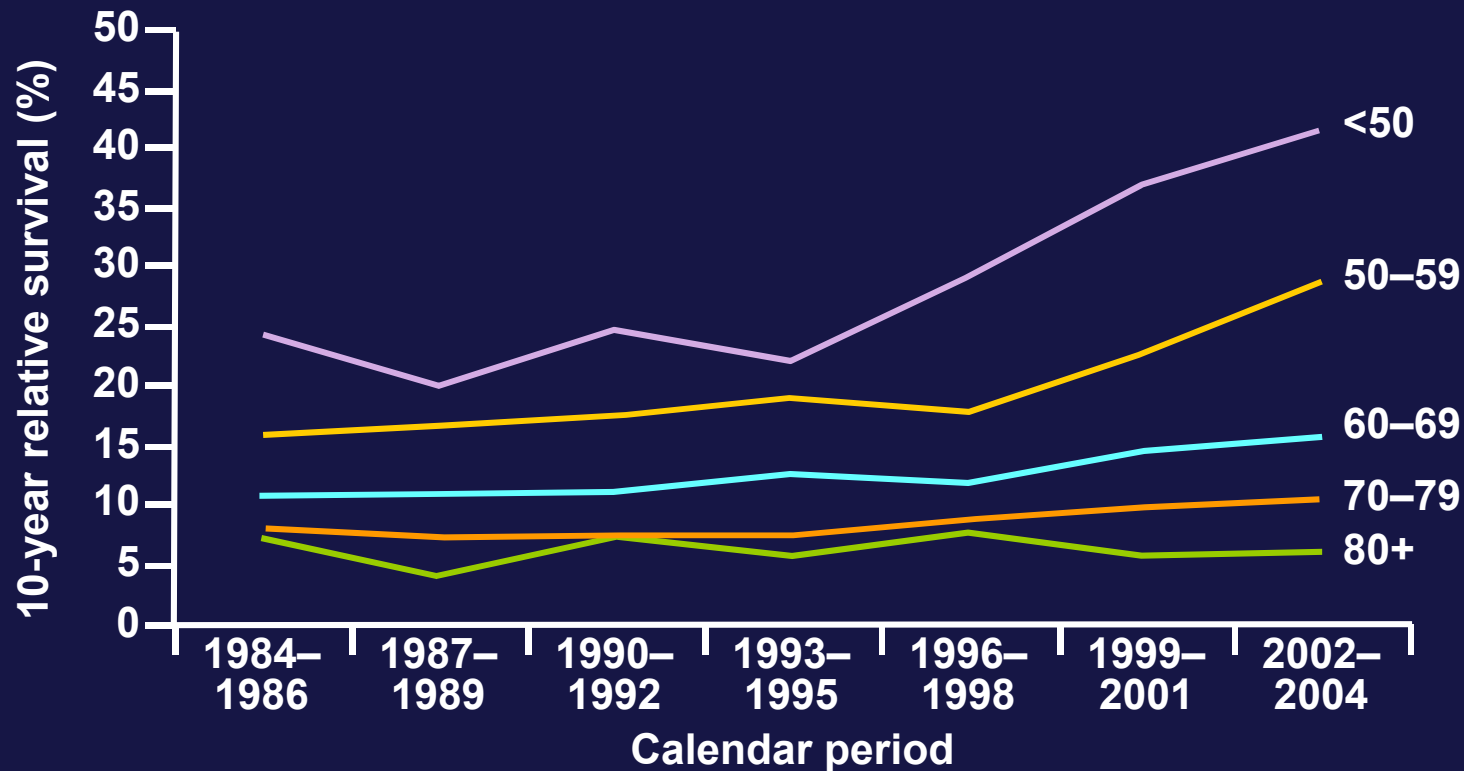
Approches thérapeutiques et traitement du Myélome Multiple

Impact of novel agents on outcome in newly diagnosed disease



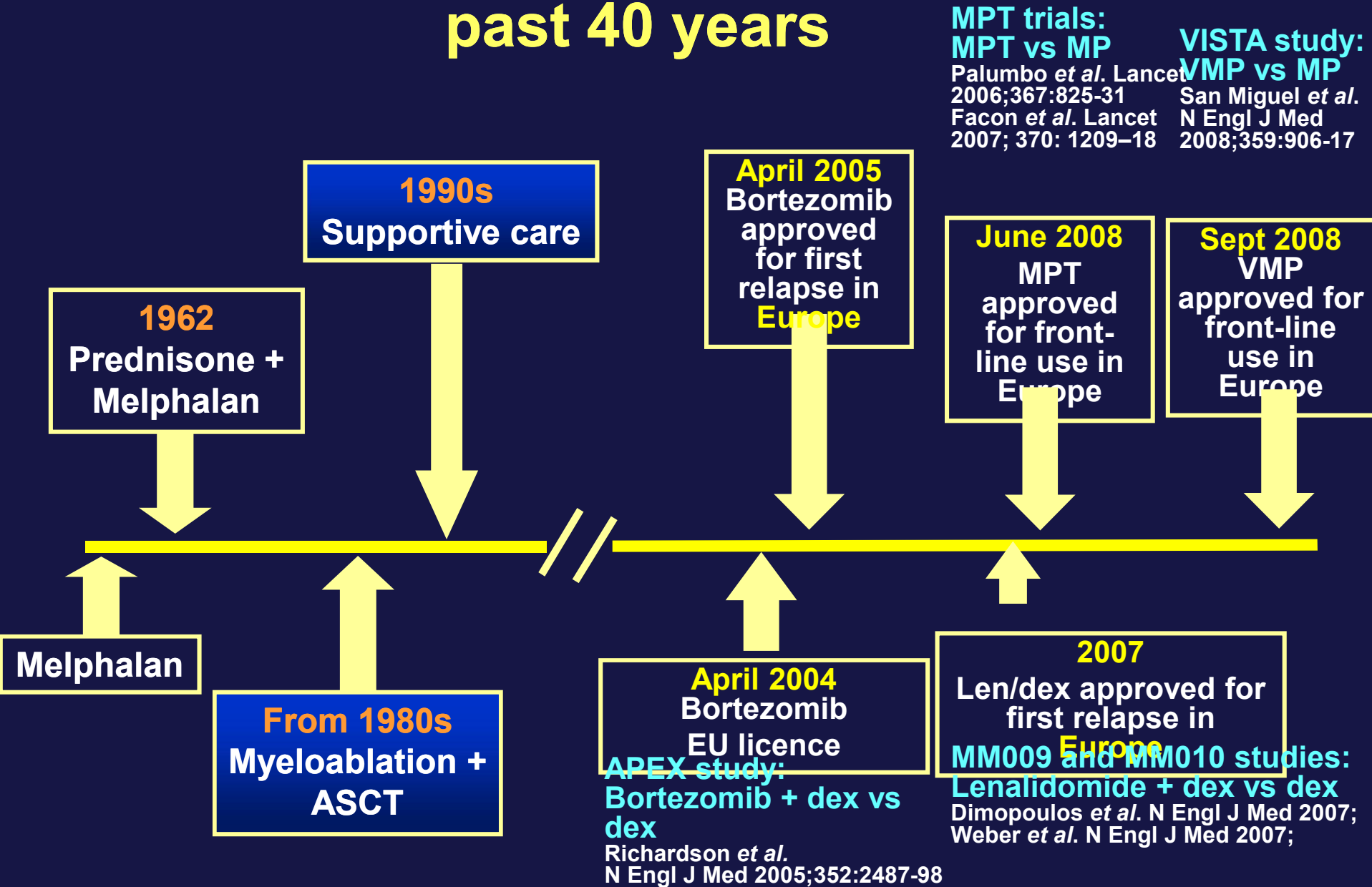
Improvements in survival according to the age

Period estimates of 10-yr survival by major age groups in defined calendar periods



Improvements in survival for elderly patients expected with longer follow up of ongoing trials

Progress in the treatment of MM over the past 40 years



Approches thérapeutiques

Objectifs du traitement dans un contexte de maladie incurable et de mauvais pronostic

Prise en compte: du rapport efficacité / toxicité
de la qualité de vie



- **Contrôler la maladie et prolonger la survie des patients**
- **Soulager la douleur et autres symptômes liés au MM**
- **Prévenir les complications**
- **Améliorer la qualité de vie des patients**

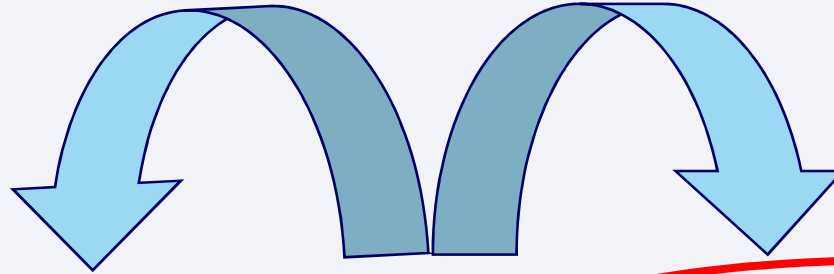
Approches thérapeutiques

Les soins de support, un aspect important dans la prise en charge du MM

- **Transfusion sanguine et/ou EPO** : restauration du taux de globules rouges pour pallier à l'anémie et à la fatigue
- **Biphosphonates** : aide à la lutte contre l'atteinte osseuse et aide à la diminution du taux de calcium dans le sang
- **Dialyse** : dans certains cas d'insuffisance rénale (sévère)
- **Thromboprophylaxie** : en traitement préventif d'un défaut de coagulation
- **Traitement de la douleur**

Traitement de 1^{ère} ligne et stratégie thérapeutique

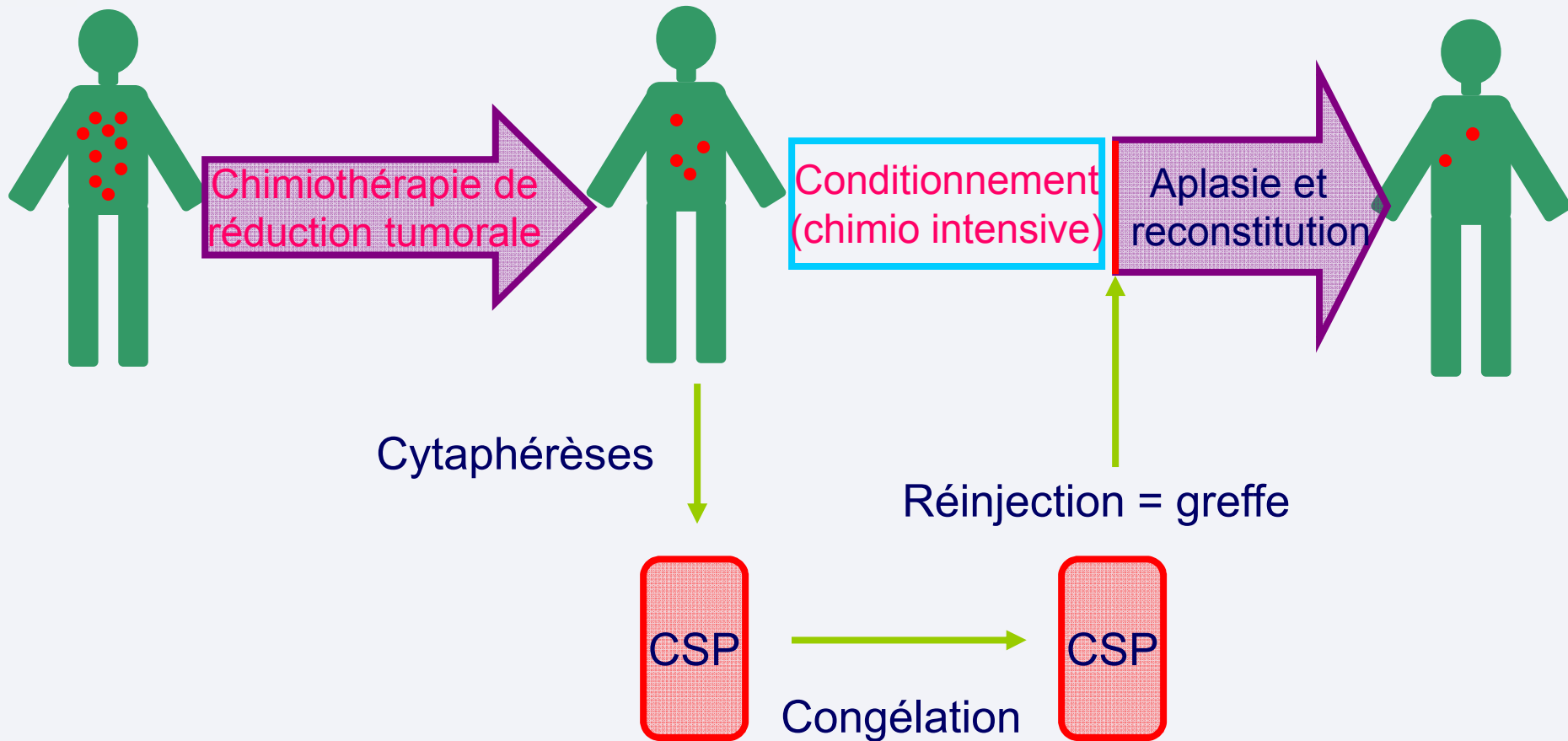
Stade II, III ou I évolutif



**Patients \leq 65 ans
éligibles à la greffe**

**Patients $>$ 65 ans
Non éligibles à la greffe**

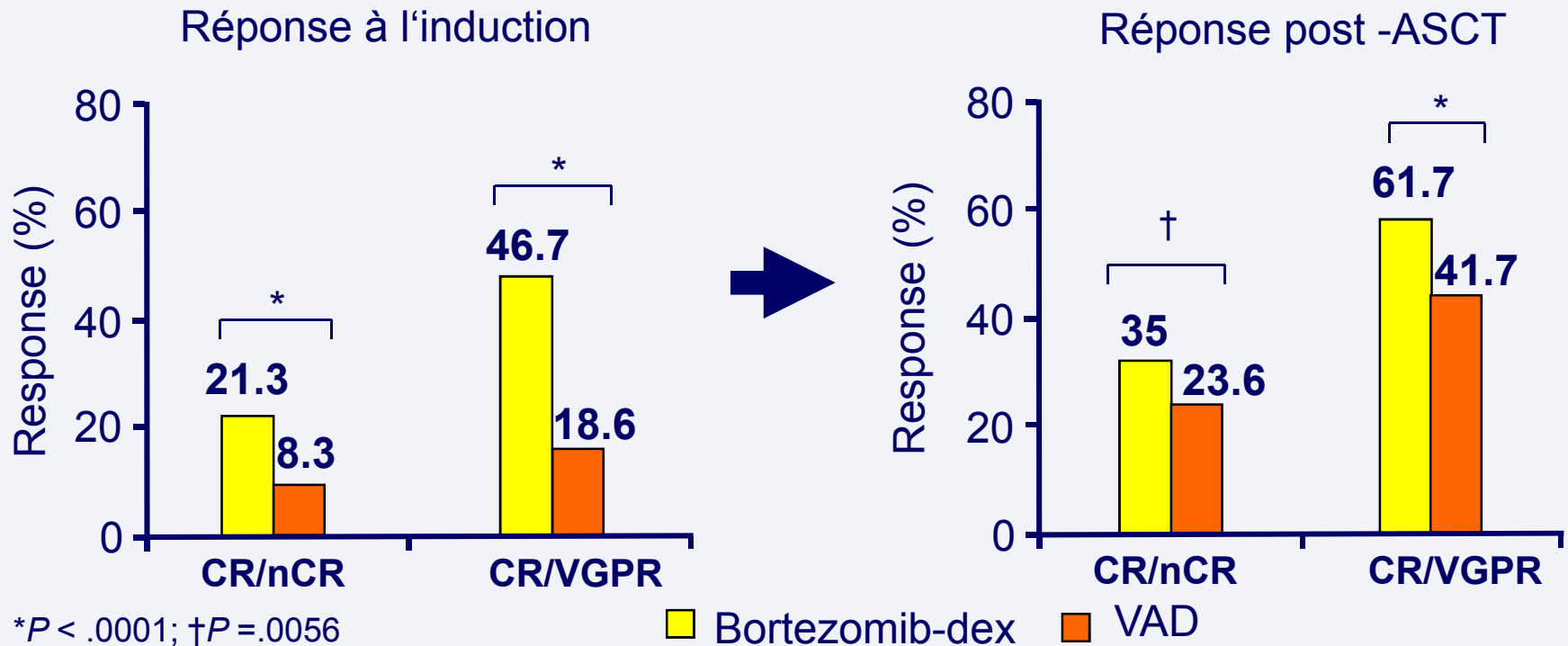
Intensification thérapeutique avec autogreffe



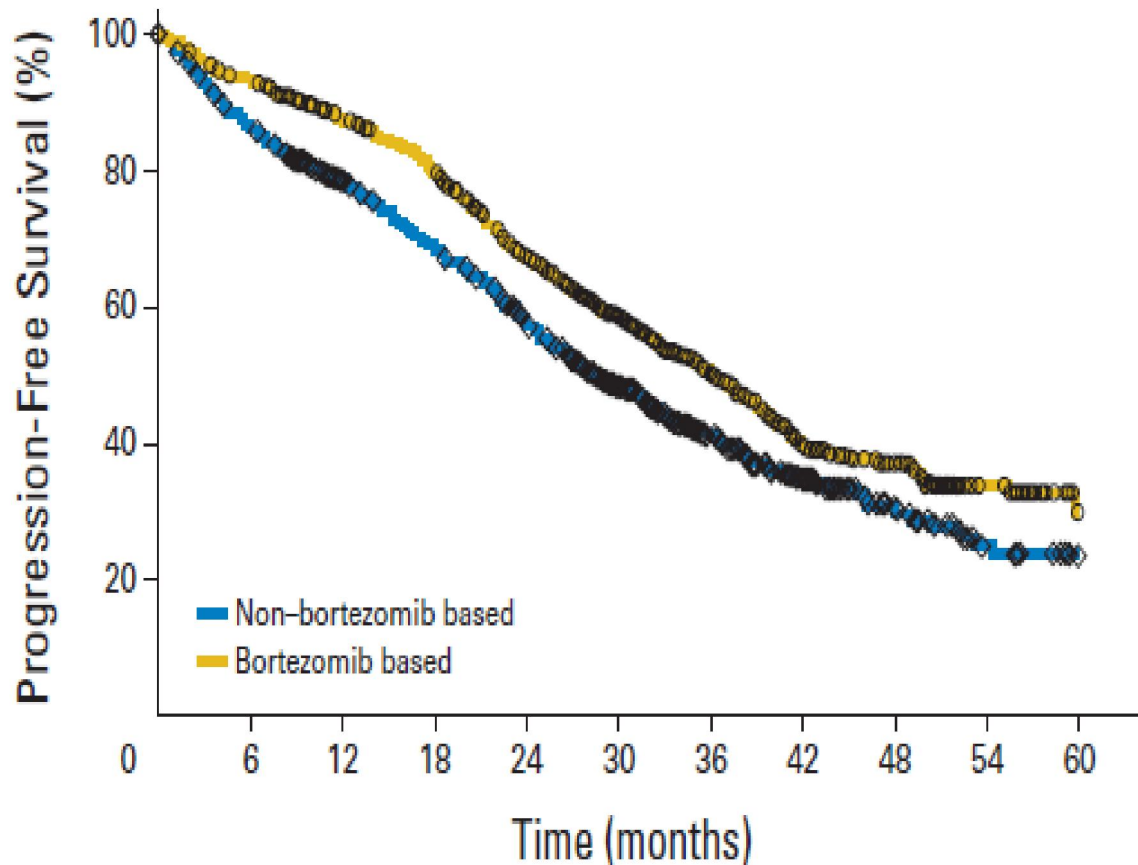
Induction → intensification → entretien?

Traitements d'induction

Etude IFM 2005-01 : Bort Dex vs VAD



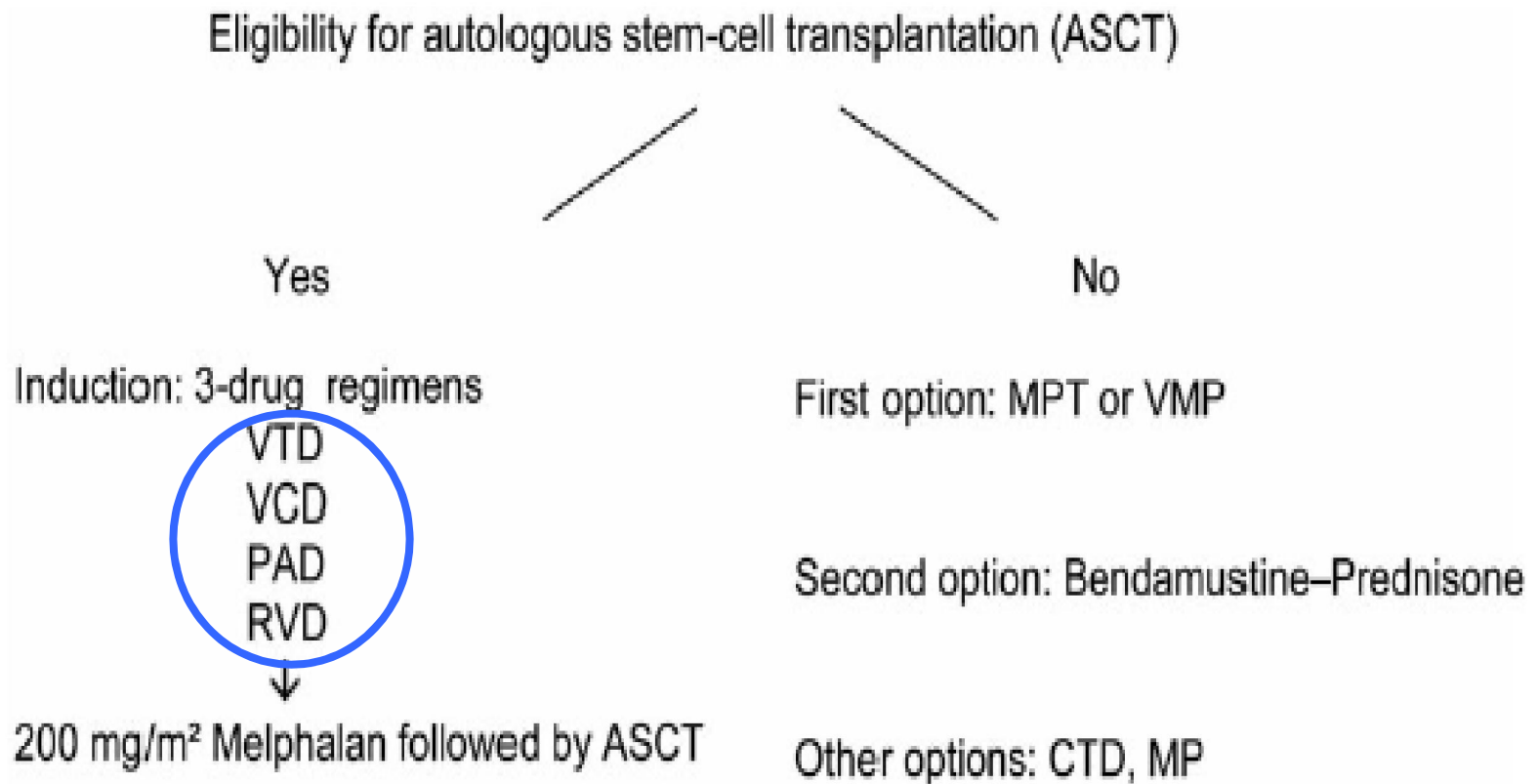
Net avantage de Vel Dex à l'induction et en post ASCT

A

No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Non-bortezomib based	785	671	571	497	404	286	164	89	46	20	8
Bortezomib based	787	723	647	587	472	344	206	98	56	30	10

PFS benefit: median 36 months vs 26.8, p < 0.001

OS benefit: 3-year OS, 79.7 vs 74.7%, p = 0.04



3 – 6 cycles of induction

< 65 years, De Novo

Optimal Strategy: Pilot Trial, IFM 2008-01

Induction therapy

RVD x 3

ASCT

Melphalan
200 mg/m²

Consolidation

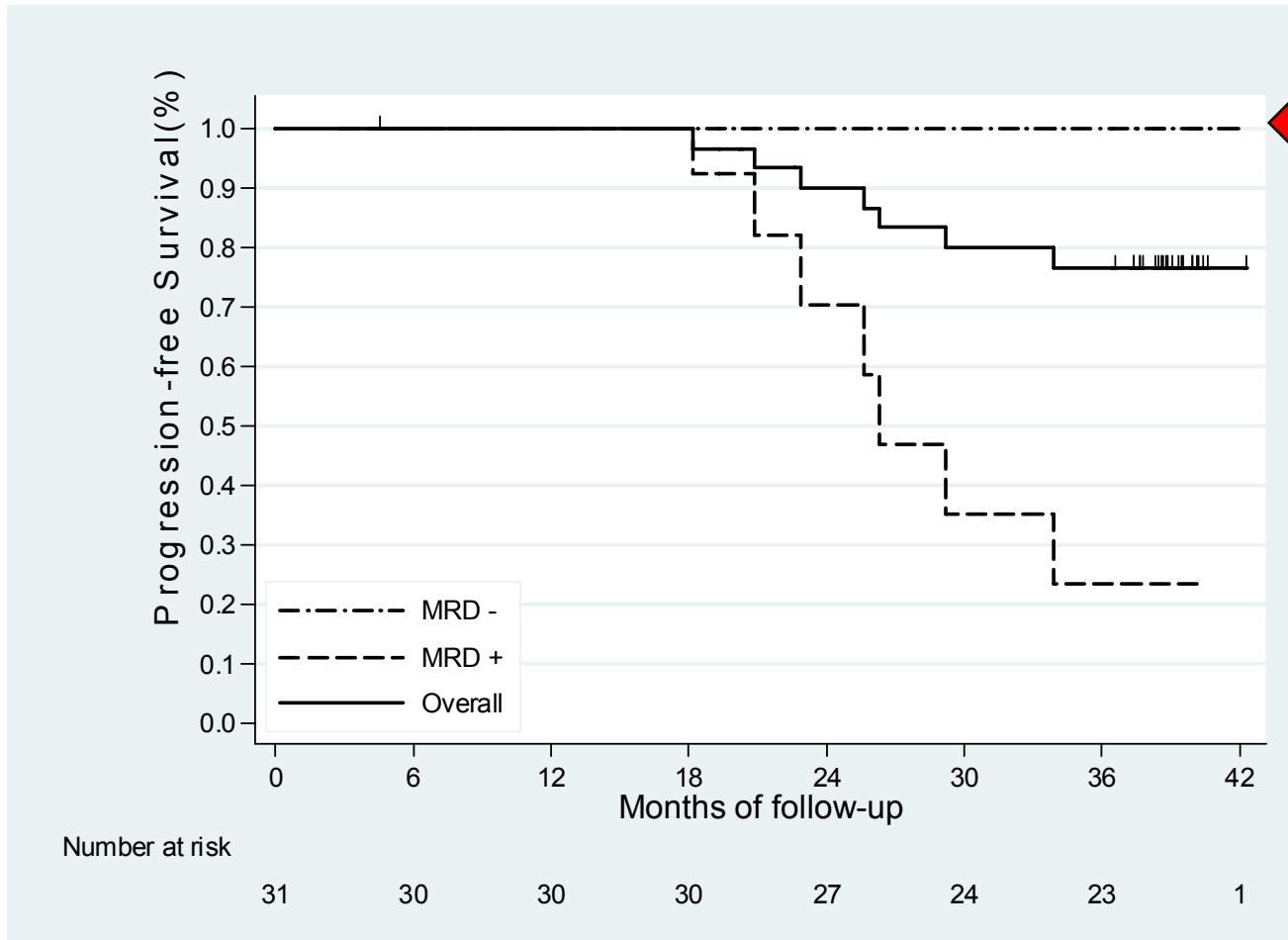
RVD x 2

**Maintenance
1 year**

Lenalidomide



IFM 2008-01: PFS



Roussel et al. J Clin Oncol 2014
Published Ahead of Print on July 14,



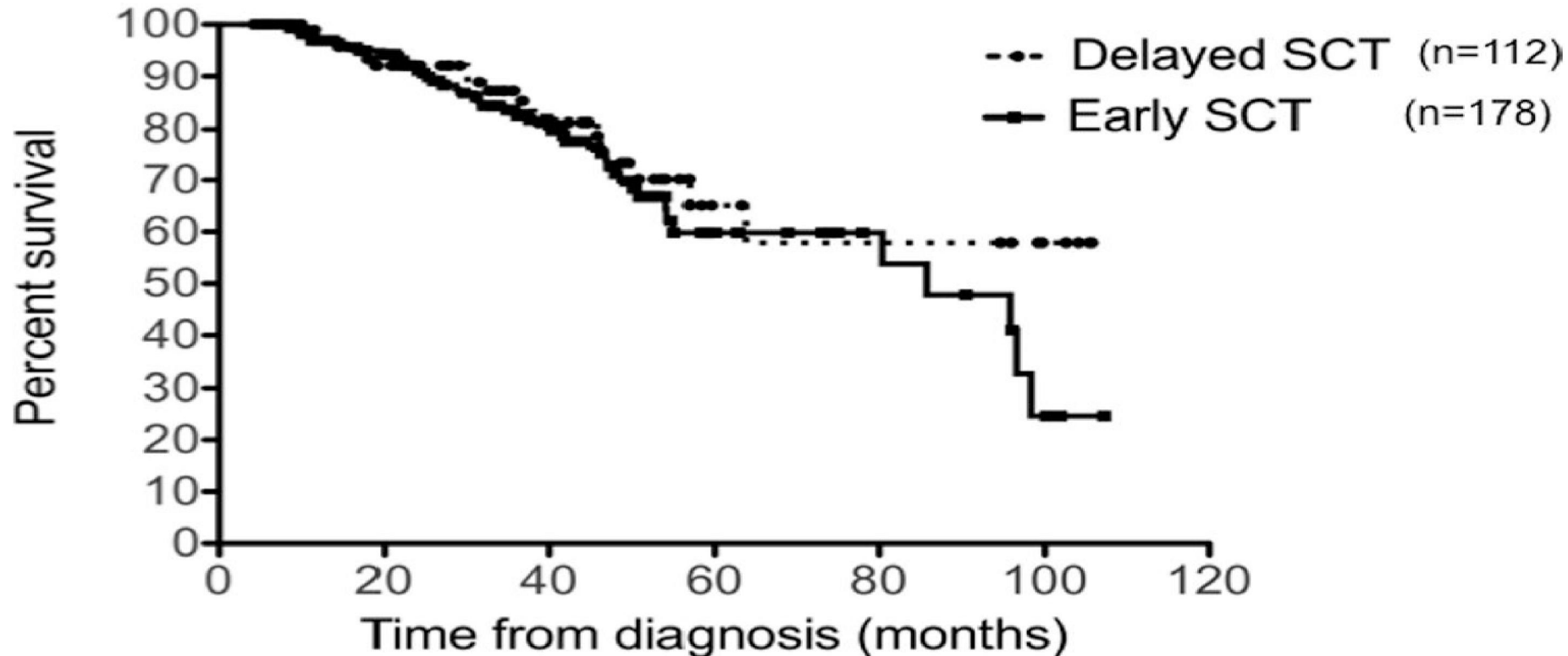
Traitements d'intensification

La chimiothérapie myéloablative standard =
Melphalan 140 à 200 mg/m² (alkéran®)

Essais en cours avec un conditionnement Velcade Melphalan
avec objectif RC a 3 mois augmentée de 40% a 70%

Early Versus Delayed Autologous Transplantation After Immunomodulatory Agents-Based Induction Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma

Shaji K. Kumar, MD¹; Martha Q. Lacy, MD¹; Angela Dispenzieri, MD¹; Francis K. Buadi, MD¹; Suzanne R. Hayman, MD¹; David Dingli, MD¹; Francesca Gay, MD²; Shirshendu Sinha, MD¹; Nelson Leung, MD¹; William Hogan, MD¹; S. Vincent Rajkumar, MD¹; and Morie A. Gertz, MD¹



Maintenance therapy for

Myeloma is logical !

Thalidomide

Thalidomide Maintenance

- ❖ Could be recommended after HDT: OS benefit
- ❖ However:
 - Long-term use is impossible due to neuropathy
 - Not effective for patients with poor cytogenetics,
 - Not effective if CR/VGPR
- ❖ Thus: Could be proposed (6–12 months, 50 to 100 mg/d) for patients failing to achieve CR after HDT and without poor cytogenetics.

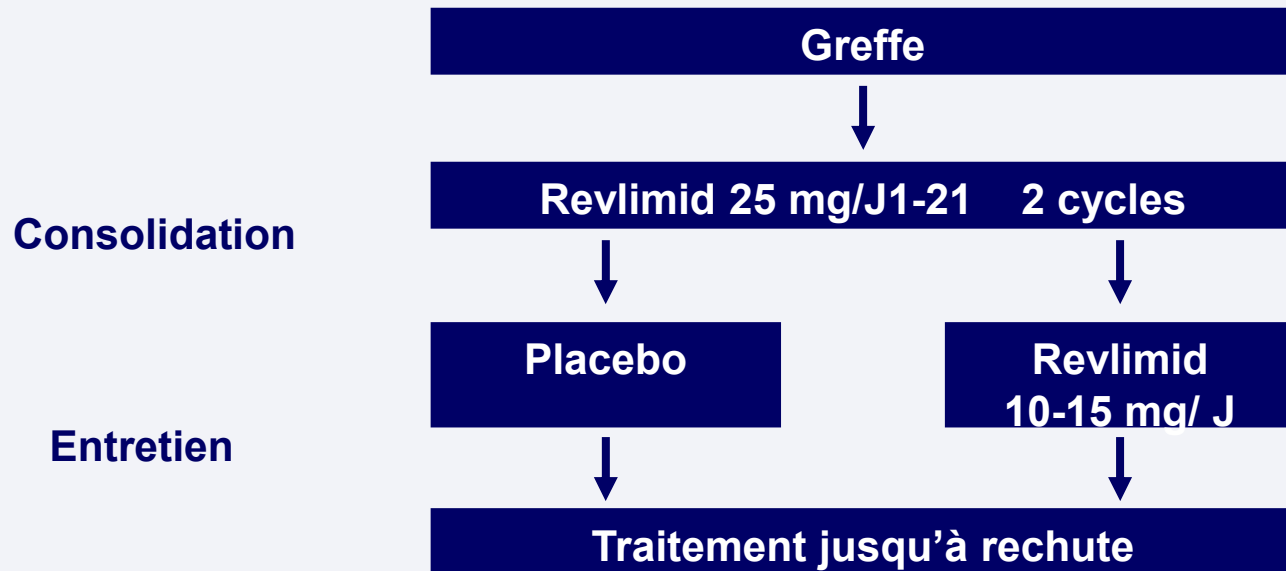
Lenalidomide

Traitements d'entretien

Revlimid® - Maintenance après greffe - IFM 2005-02

Phase III randomisée, Revlimid vs placebo
Recrutement terminé- résultats ASH 2009

Patients < 65 ans, RC ou de TBRP (>90% de réduction du pic) 6 mois post greffe



Obj principal: Temps jusqu'à progression

Obj secondaires: CR, PFS, OS, utilisation de lenalidomide au long cours.

Maintenance with Lenalidomide

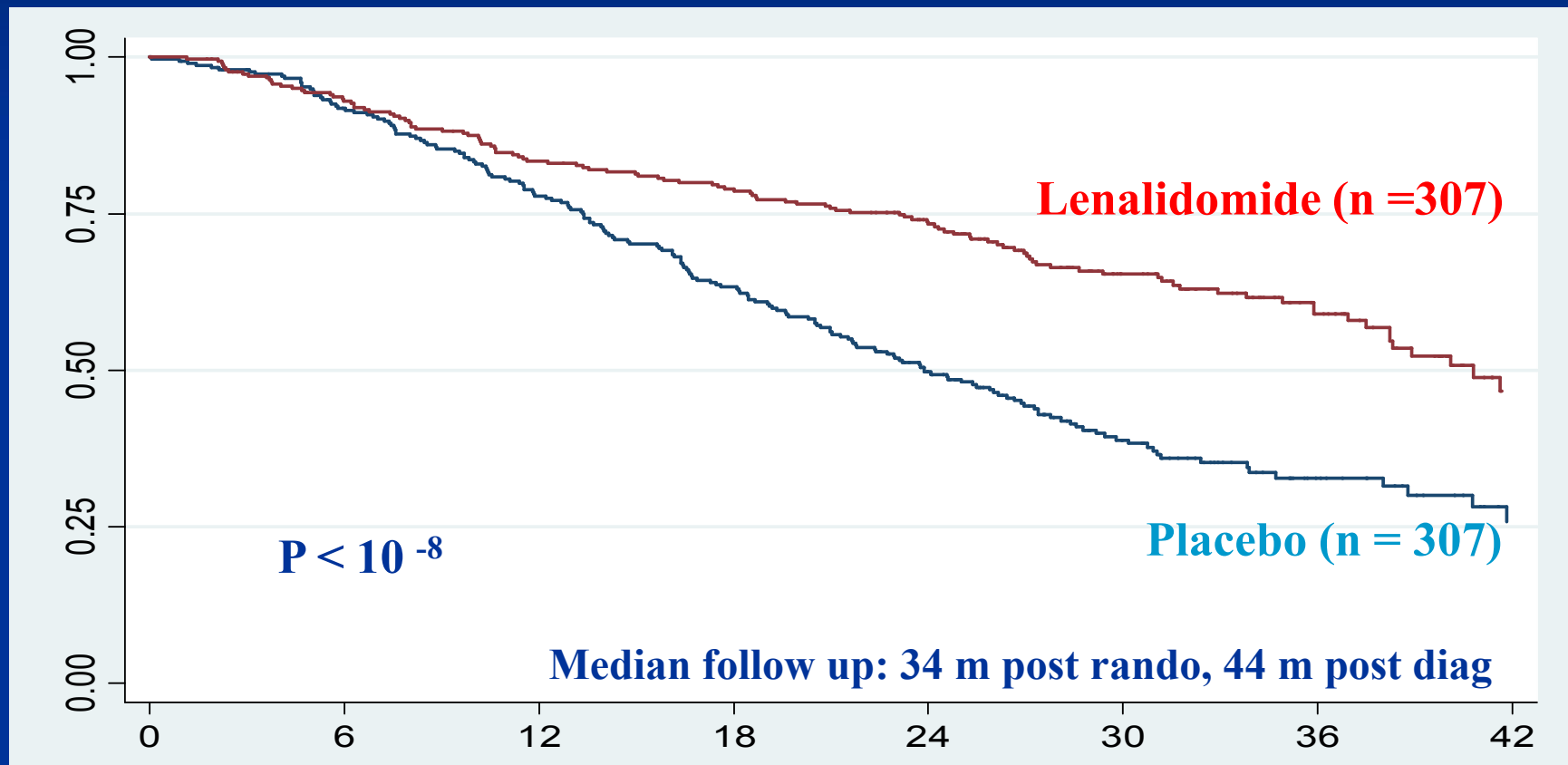
	Initial TT	N	Time of Rando	Lenalidomide versus Placebo	
				Median PFS after Rando	OS after Rando
Attal et al. ¹	SCT	614	3 m post SCT	41 m vs 23 m***	4-year OS 73% vs 75%
McCarthy et al. ²	SCT	460	SCT	39 m vs 21 m***	3-year OS 88% vs 80%*
Palumbo et al. ³	MPR	305	Diagnosis	31 m vs 14 m**	3-year OS 70% vs 62%

1. Attal M, et al. NEJM 2012

2. McCarthy et al, NEJM 2012.

3. Palumbo et al, NEJM 2012

IFM 2005-02: PFS from randomization (Study unblinding 7/2010)



IFM 2005-02: Grade 3-4 AEs (unblinding)

AE	Placebo	Lenalidomide
Anemia	2%	3%
Thrombocytopenia	7%	14%
Neutropenia	18%	51%
Febrile Neutropenia	1%	1%
Infections	5%	13%
DVT/PE	2%	6%
Skin disorders	4%	7%
Fatigue	2%	5%
Peripheral Neuropathy	1%	1%

Number of patients with at least one SPM (10/2011)

	Lenalidomide (N= 306)	Placebo (N= 302)	Total (N= 608)
Hematologic malignancies (%)	13 (4.2)	5 (1.7)	18 (3.0)
AML/MDS	5	4	
ALL	3	0	
Hodgkin lymphoma / Non-HL	4 / 1	0 / 1	
Solid tumours (%)	10 (3.3)	4 (1.3)	14 (2.3)
Esophageal / Colon	4	0	
Breast	2	0	
Lung / Sinus	1	1	
Kidney / Prostate	3	2	
Melanoma	0	1	
Non-Melanoma skin cancers (%)	5 (1.6)	3 (1.0)	8 (1.3)
Total (%)	26* (8.5)	11** (3.6)	37 (6.1)

Lenalidomide Maintenance

- ❖ PFS +++ in 3/3 studies.
- ❖ However:
 - OS benefit is only observed in 1/3 studies
 - Toxicity is increasing after 2 years of maintenance:
 - SPM, Neutropenia, Infections, TE
 - Resistance at time of relapse has not been

Bortezomib

Maintenance with Bortezomib

	Initial therapy	Maintenance		
		Maintenance regimen	PFS	OS
Mateos et al. ¹	VMP vs VTP	VT	32 m	2-year: 86%
		VP	24 m	2-year: 81%
Palumbo et al. ²	VMPT	VT	3-year: 60%	3-year: 89%
	VMP	0	3-year: 42%*	3-year: 89%
Sonneveld et al. ³	PAD + SCT	V	3-year: 48%	3-year: 78%
	VAD + SCT	T	3-year: 42%*	3-year: 71%*

1. Mateos mv, lancet oncol 2010

2. Palumbo a, J Clin Onco 2010

3. Sonneveld p, ASH 2010

Bortezomib Maintenance

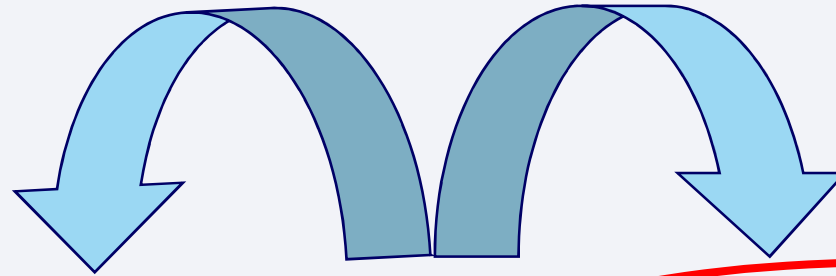
- ❖ No study comparing Bortezomib vs Placebo after the same induction regimen.
- ❖ Furthermore:
 - High rate of Neuropathy (even with subcut)
 - IV or subcut are not optimal for maintenance
 - Dosage and schedule are not defined
- ❖ Thus, trials comparing Bortezomib maintenance vs re-treatment with Bortezomib at time of relapse are still warranted !

Maintenance Therapy for Myeloma.

- ❖ In 2012, Maintenance cannot be considered as a “Standard Practice” !!!
- ❖ Indeed, to be considered as a “Standard Practice”, Maintenance should delay relapse, but also improve overall survival, with an acceptable toxicity.
- ❖ Currently, Lenalidomide is the most “promising candidate”. However, we still need to:
 - Confirm the CLGB survival with the IFM follow-up
 - And to better define the duration of maintenance.

Traitement de 1ère ligne et stratégie thérapeutique

Stade II, III ou I évolutif



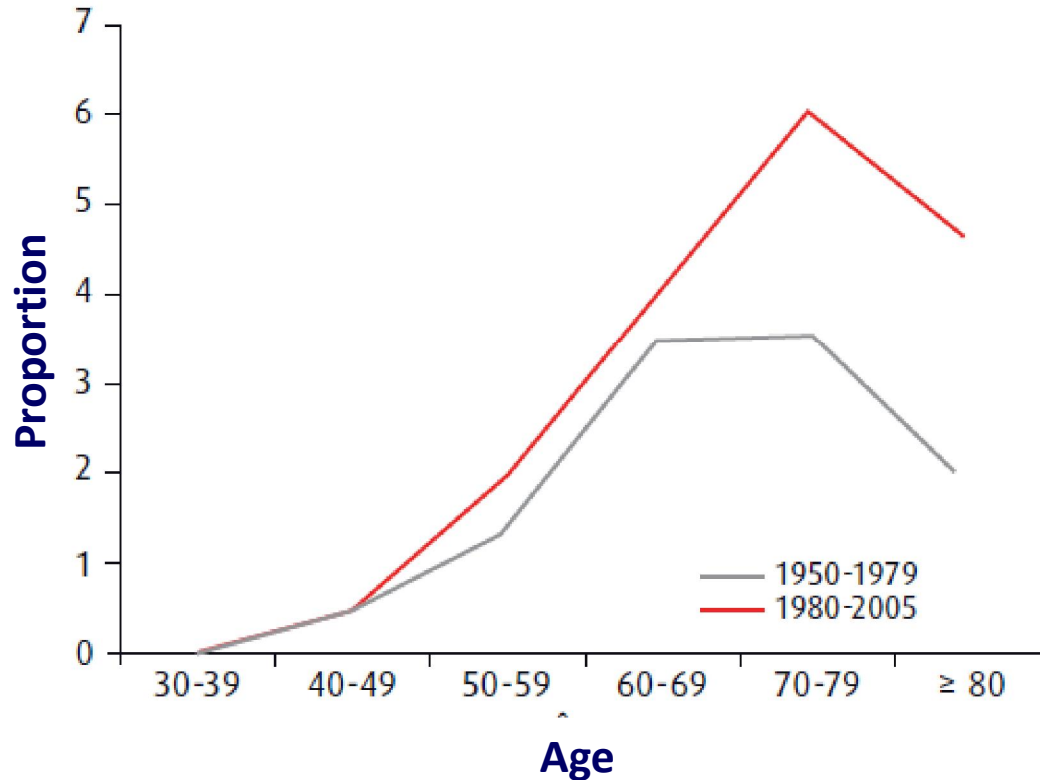
**Patients \leq 65 ans
éligibles à la greffe**

**Patients $>$ 65 ans
Non éligibles à la greffe**

MM incidence in Malmö between 1950-79 and 1980-2005

Median age 70 to 74 years

New diagnosis > 80 years : increase 16 to 31%



between 2010-30 : Accrual annual incidence expected to be about 50%

Turesson I. et al, Mayo Clinic proceedings, 85, 225-30, 2010

Objectif du traitement de 1^{ère} ligne chez le sujet inéligible à une greffe

- Contrôle de la maladie dans la durée, *via* l'obtention de la meilleure réponse possible adaptée à la toxicité
- Prolongement de la rémission et qualité de vie → contrôle de la maladie → bénéfique sur TTP et OS

Equilibre entre...

... **Efficacité**
(pour rendre la
maladie
asymptomatique)



... **Et tolérance /
qualité de vie**

Traitement actuel de 1^{ère} ligne des sujets non éligibles à la greffe

~~Melphalan-
Prednisone~~

Schémas à base d'alkylant

MPT (GIMEMA¹, IFM^{2,3}, NMSG⁴, HOVON⁵)

VMP, VMP hebdo, VMPT+VT
(VISTA⁷, PETHEMA^{6,15}, GIMEMA¹⁶)

MPR+R (GIMEMA⁸)

CTD (MRC IX⁹)

Schémas sans alkylant

Thal-Dex (ECOG¹⁰, Celgene 003¹¹, CEMSG¹²)

Rev-Dex (SWOG¹³, ECOG¹⁴, IFM 07-01)

Vel-Dex (Up Front¹⁷)

Benda-Pred

1. Palumbo et al. Lancet 2006; 367:825-831
2. Facon et al. Lancet 2007;370:1209-1218
3. Hulin et al. JCO 2009; 27:3664-70
4. Waage et al. Blood 2010
5. Wijermans et al. JCO 2010; 28:3160-66
6. Mateos et al. Blood 2006; 108:2165-72
7. San Miguel et al. NEJM 2008; 359:906-17
8. Palumbo et al. JCO 2007; 25:4459-65

9. Morgan et al. Blood 2007; 110:1051a
10. Rajkumar et al. JCO 2006; 24:431-36
11. Rajkumar et al. JCO 2008; 26:2171-2177
12. Ludwig et al. Blood 2007; 110:163a (abs 529)
13. Zonder et al. Blood 2007; 110:32a (abs.77)
14. Rajkumar et al. Blood 2005; 106:4050-53
15. Mateos et al. Lancet Oncology 2010; 11:934-941
16. Bringhen et al. Blood 2010; 116:4745-4753
17. Niesvizky et al. Haematologica 2011; 96 (s1): S98

Impact of Novel Agents in the Treatment of Elderly Pts with Newly Diagnosed MM

Substantial improvements in PFS and OS

	Median PFS (mos)	Median OS (mos)
MP ¹⁻⁸	11–20	29.1–49.4
MPT ¹⁻⁶	15–27.5	29–51.6
VMP ^{7,8,11}	21.7–27.4	68.5% (3-yr OS)*
MPR-R ⁹	31	N/A
VMP-VT/VP ¹⁰	34	74% (3-yr OS)*
VMPT-VT ¹¹	37.2	85% (3-yr OS)*

*Median OS not reached
N/A: not available

¹Palumbo et al. Blood 2008; 112:3107–3114

²Facon et al. Lancet 2007; 370:1209–1218

³Hulin et al. J Clin Oncol 2009; 27:3664-70

⁴Waage et al. Blood 2010; 116:1405-12

⁵Wijermans et al. J Clin Oncol 2010; 28:3160-6

⁶Beksac et al. Eur J Haematol 2011;86:16-22

⁷San Miguel et al. N Engl J Med 2008; 359(9): 906–917; Supplementary Appendix

⁸Mateos et al. J Clin Oncol 2010; 28(13): 2259-2266

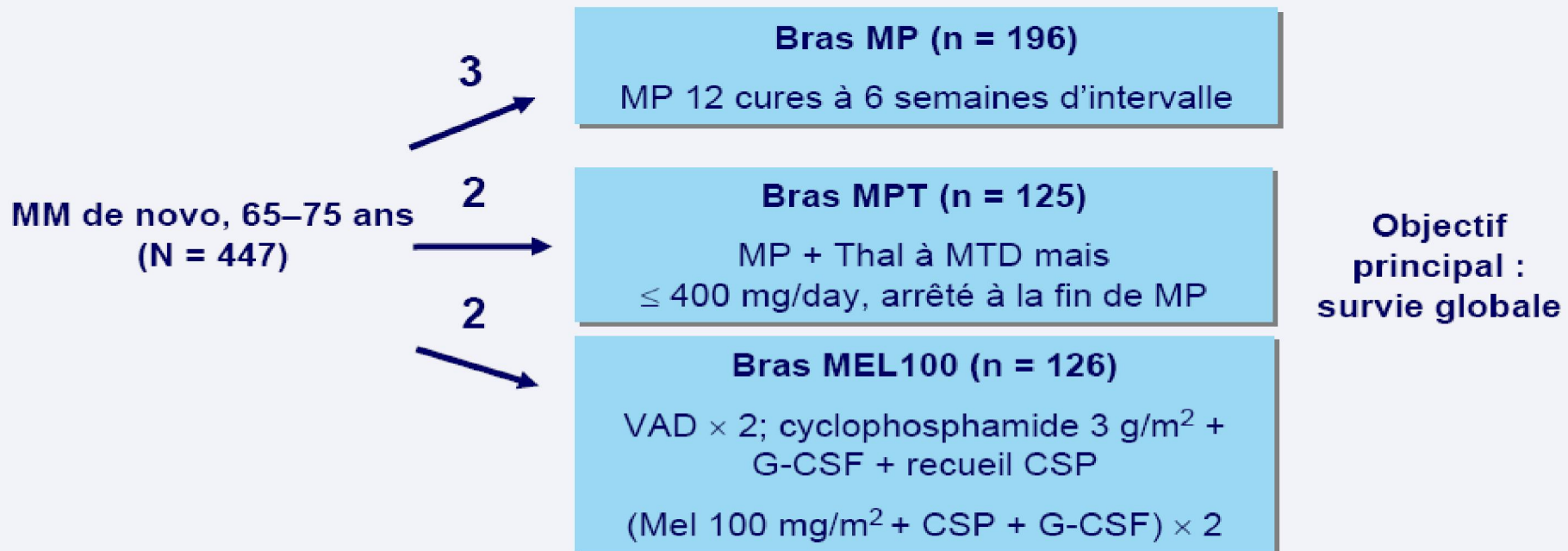
⁹Palumbo et al. ASH 2010 (Abstract 622)

¹⁰Mateos et al. Lancet Oncol 2010; 11(10): 934-941

¹¹Palumbo et al. ASH 2010 (Abstract 620)

Thalidomide en association

IFM 99-06 : MPT *versus* MP



Suivi médian de l'étude: 51,5 mois ; + de 4 ans +++

Thalidomide en association

IFM 99-06 : MPT *versus* MP

Objectifs secondaires:

Taux de réponse => **76 %** de patients répondeurs au moins RP

Plus de RC avec MEL100 *versus* MPT mais pas
corrélées à la survie

Survie sans progression => **MPT 27,5 mois** *versus* MP 17,8 mois

Thalidomide en association

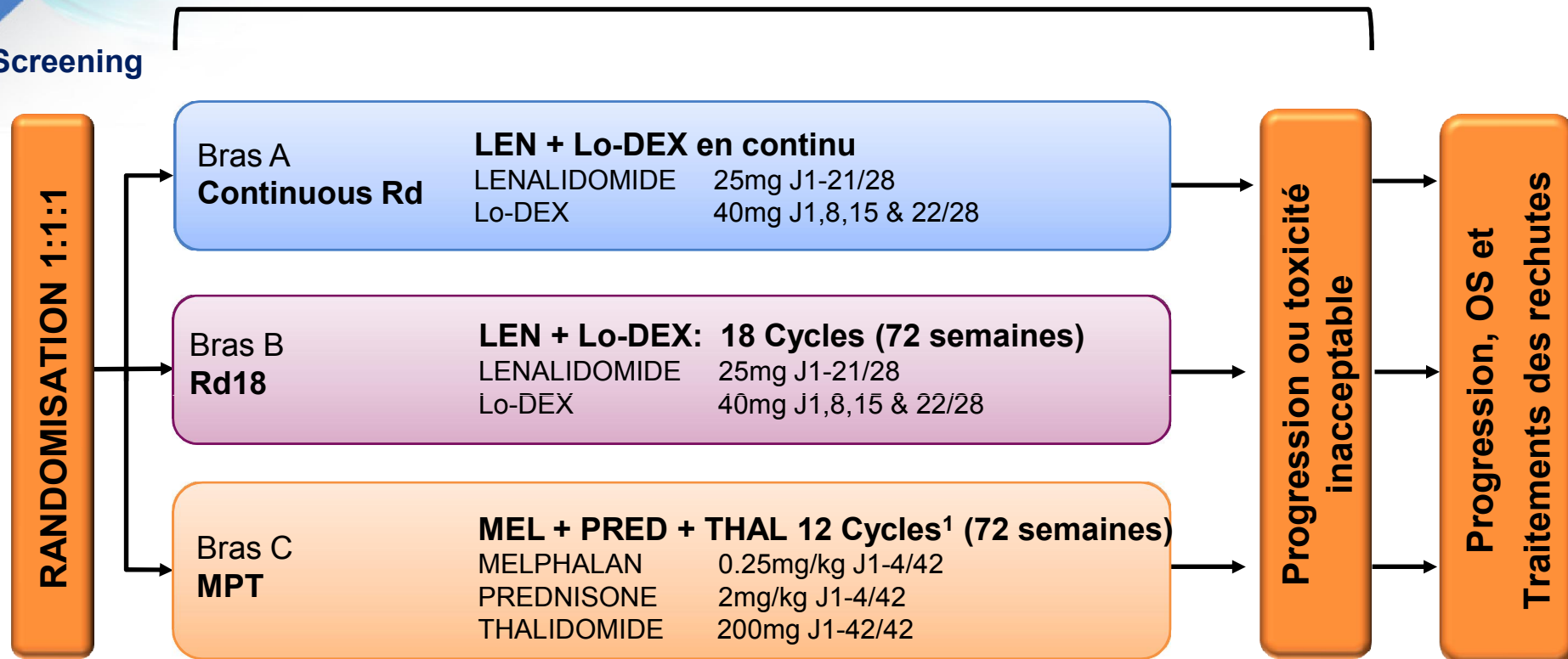
IFM 99-06 : MPT *versus* MP

Tolérance (grade 3 et 4) => Risque de **TVP** X 3 avec MPT *versus* MP

↳ nécessité de mettre en place une prophylaxie thrombotique les 4 premiers mois de traitement

=> **Neuropathie périphérique** : MPT 6% *versus* 0 %
MP

Screening



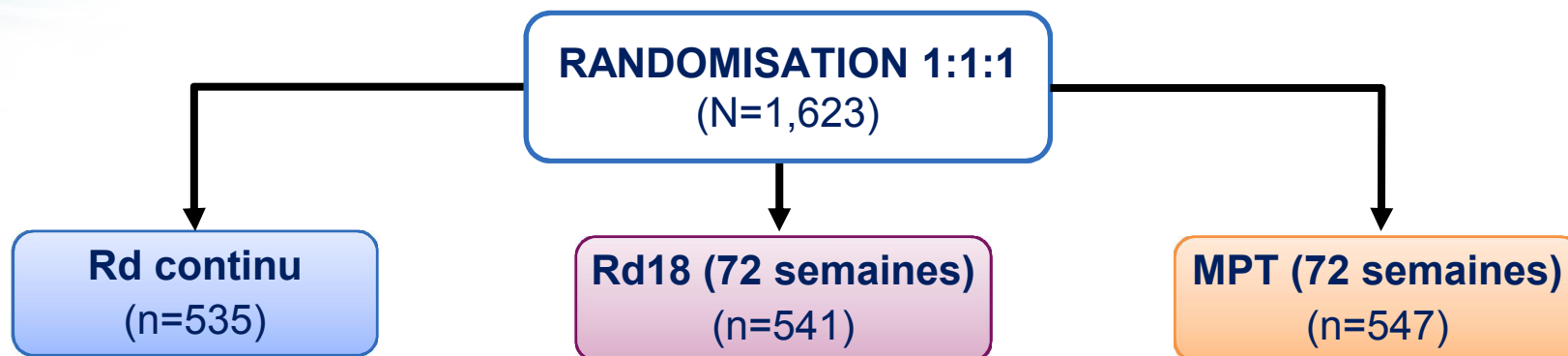
Patients > 75 ans: Lo-DEX 20 mg J1, 8, 15 & 22/28; THAL (100 mg J1-42/42); MEL 0.2 mg/kg J1-4

- Stratification: âge, pays et stade ISS

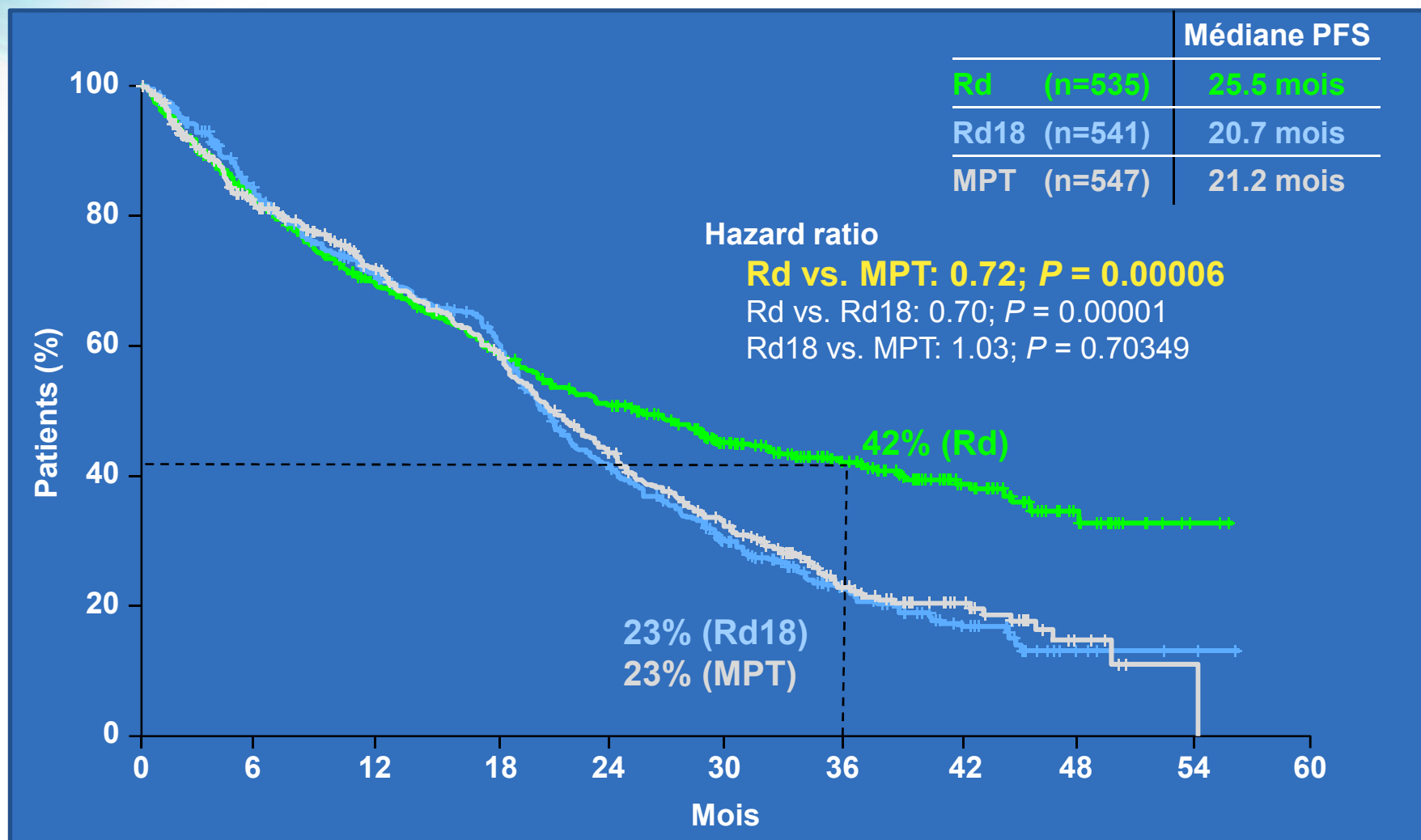
- **Myélome multiple symptomatique non traité**
- **Plus de 65 ans, ou si plus jeune, inéligible à une greffe**
- **Score ECOG 0, 1 ou 2**
- **Les insuffisants rénaux étaient inclus sauf ceux qui nécessitaient une dialyse**

Statut des patients au moment de l'analyse

Suivi médian de 37 mois à la date du 24 Mai 2013



	Rd continu	Rd18	MPT
Patients sous traitement, n (%)	121 (23)	0 (0)	0 (0)
Patients avec 72 semaines de traitement, n (%)	293 (55)	283 (52)	242 (45)
Patients traités > 2 ans, n (%)	208 (39)	0 (0)	0 (0)
Arrêt du traitement pour événement indésirable, n (%)	56 (11)	71 (13)	76 (14)



A 3 ans, la PFS est presque doublée avec Rd en continu comparativement à MPT

Facon, et al. ASH 2013. Abstract 2. Présentation orale

Grade 3/4	Rd continu (n=532)	Rd 18 (n=540)	MPT (n=541)
Hématologique (%)			
Anémie	18.2	15.7	18.9
Neutropénie	27.8	26.5	44.9
Thrombopénie	8.3	8.0	11.1
Neutropénie fébrile	1.1	3.0	2.6
Non-hématologique (%)			
Infections	28.9	21.9	17.2
Pneumonie	8.1	8.3	5.7
Diarrhée	3.9	3.3	1.5
Constipation	2.3	1.9	5.4
Neuropathie périphérique sensitive	1.1	0.4	9.4
TVP/EP	7.9	5.6	5.4

Cataracte

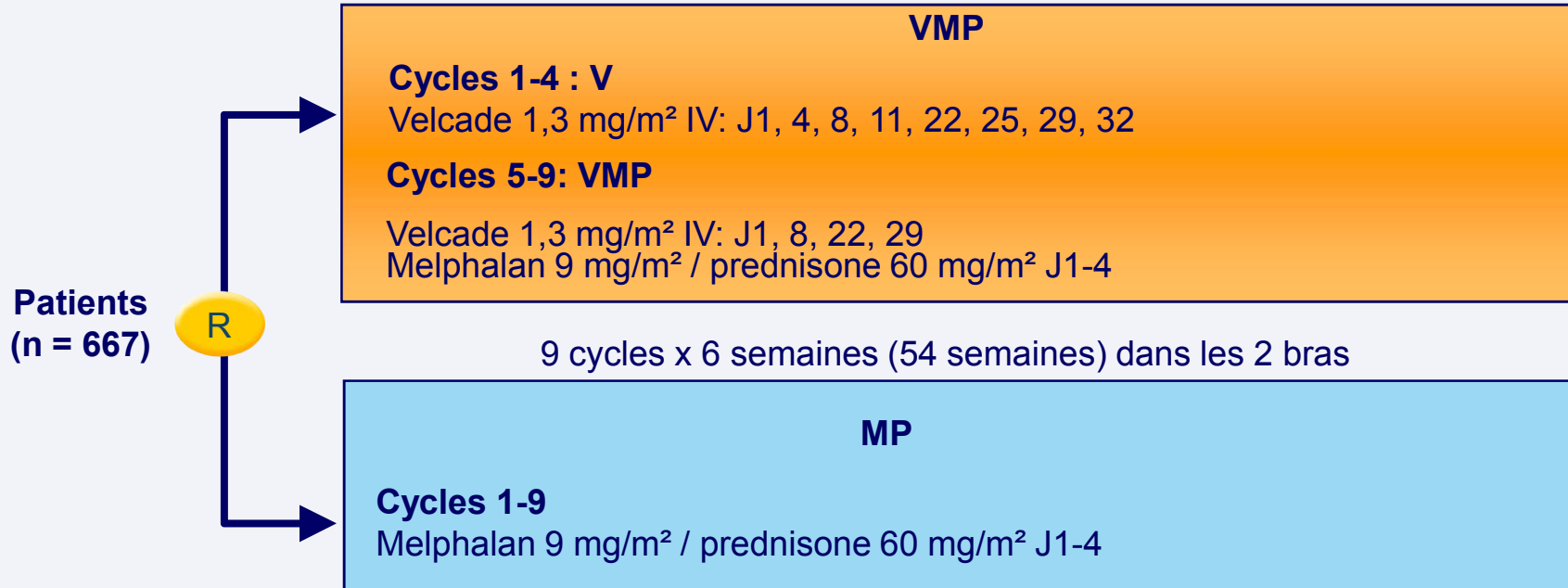
5.8 **2.6** **0.6**
TVP, Thrombose Veineuse Profonde; EP, Embolie Pulmonaire

	Rd continu (n=532)	Rd 18 (n=540)	MPT (n=541)
Hémopathie maligne, n (%)	2 (0.4)	2 (0.4)	12 (2.2)
LAM	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)
SMD	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (1.1)
SMD vers LAM	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Hémopathie B	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tumeur solide, n (%)	15 (2.8)	29 (5.4)	15 (2.8)
SCP ivasif, n (%)	17 (3.2)	30 (5.6)	27 (5.0)
Patients avec ≥ 1 SCP cutané non invasif, n (%)	22 (4.1)	17 (3.1)	21 (3.9)
Nombre total de SCP, n (%)	37 (7.0)	44 (8.1)	47 (8.7)

- **Rd continu prolonge significativement la PFS, avec un avantage en survie globale comparativement à MPT:**
 - **PFS:**
 - **HR= 0.72 ($p= 0.00006$)**
 - **Bénéfice maintenu dans la plupart des sous-groupes**
 - **Rd continu supérieur à Rd18 (HR= 0.70, $p= 0.00001$)**
 - **PFS à 3 ans: 42% Rd vs 23% Rd18 et MPT**
 - **Analyse de survie globale planifiée: HR= 0.78 ($p= 0.0168$)**
 - **Rd continu est supérieur à MPT sur tous les critères secondaires d'efficacité**
- **Rd continu vs Rd18:**
 - **Réduction de 30% du risque de progression ($p=0.00001$)**
 - **Survie globale à 4 ans: 59.4% vs 55.7%, $p=0.307$. Un suivi plus long est nécessaire pour évaluer l'intérêt de poursuivre le traitement par Rd vs traitement fixe**

Velcade en association

Essai VISTA : MPV *versus* MP



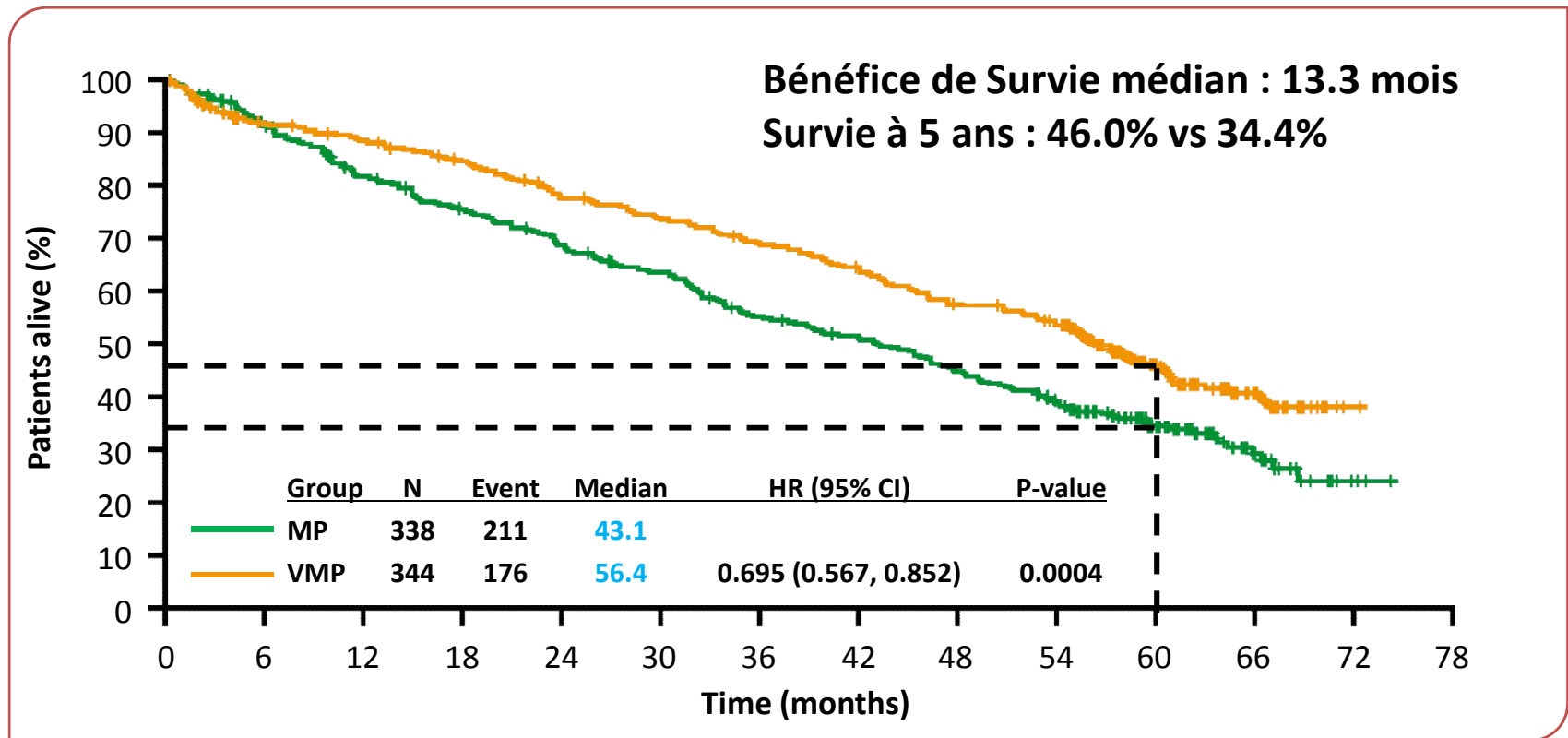
Objectif primaire: TTP

Objectif Secondaire : CR rate, ORR, TTR, DOR, PFS, TNT, OS, QoL.

VISTA : Mise à jour à long terme

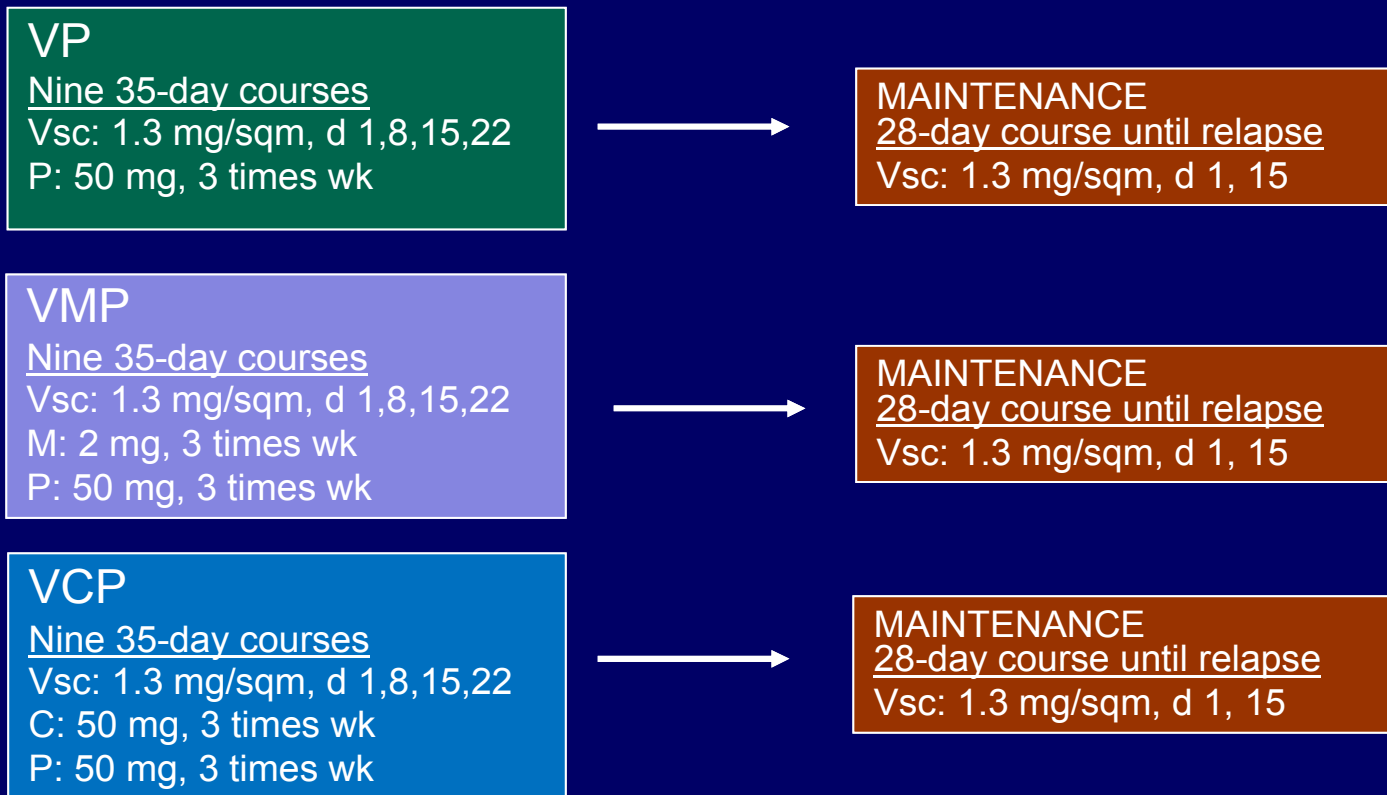
31% de réduction du risque de décès VMP

Suivi Médian 60.1 mois



Treatment schema

- **152** patients
- **≥ 75 years** or younger with co-morbidities
- At baseline: **geriatric assessment (ADL, IADL, Charlson)**

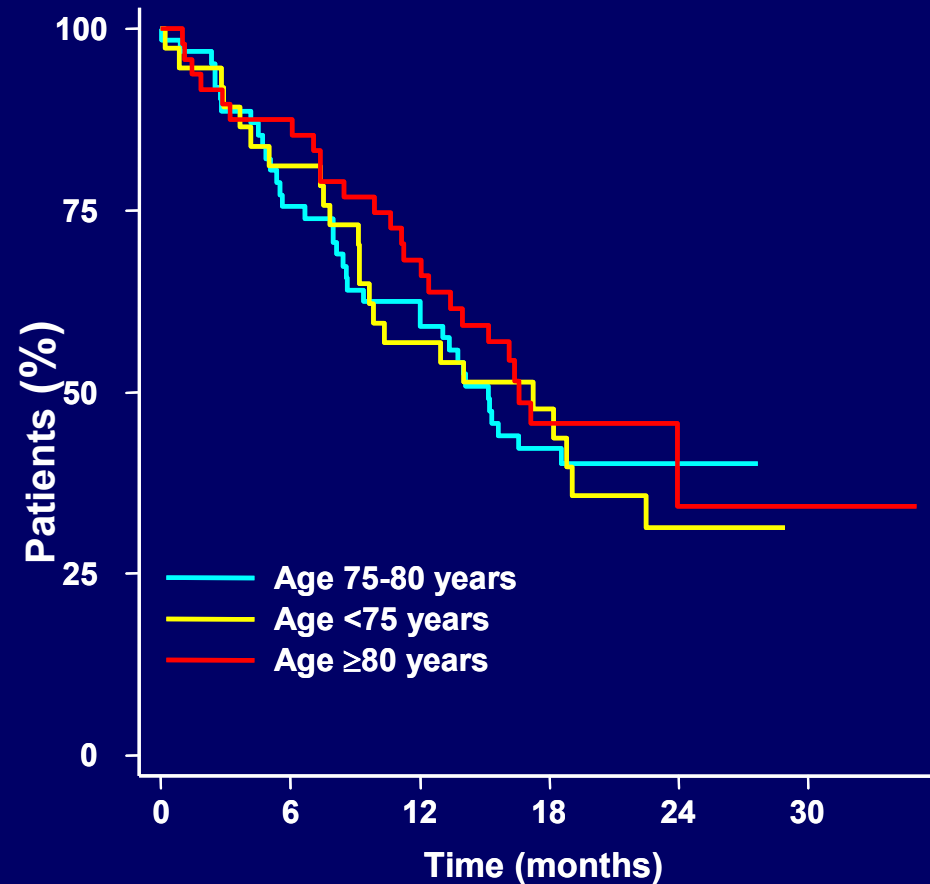


Vsc, subcutaneous bortezomib; C, cyclophosphamide; M, melphalan; P, prednisone

Larocca et al ASH 2013

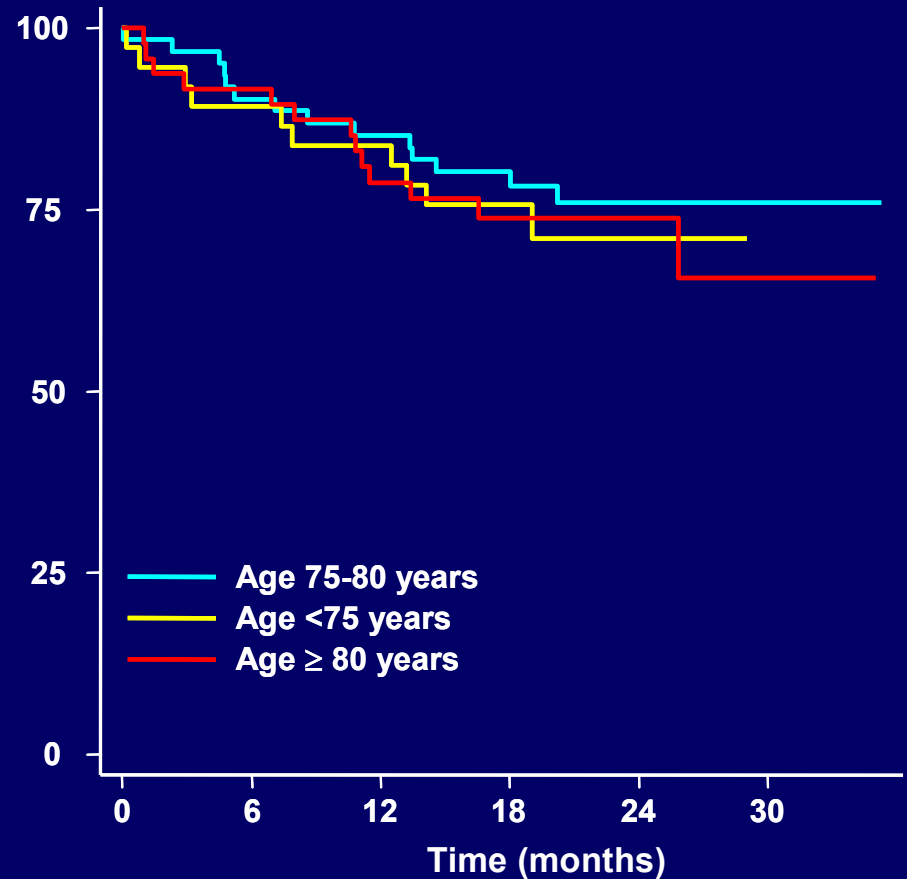
Subgroup analysis: Age

Progression-free Survival



PFS, Age 75-80 vs Age<75, HR=0.96 p=0.865
PFS, Age ≥ 80 vs Age<75, HR=0.80 p=0.449

Overall Survival



OS, Age 75-80 vs Age<75, HR=0.79 p=0.571
OS, Age ≥ 80 vs Age<75, HR=0.99 p=0.990

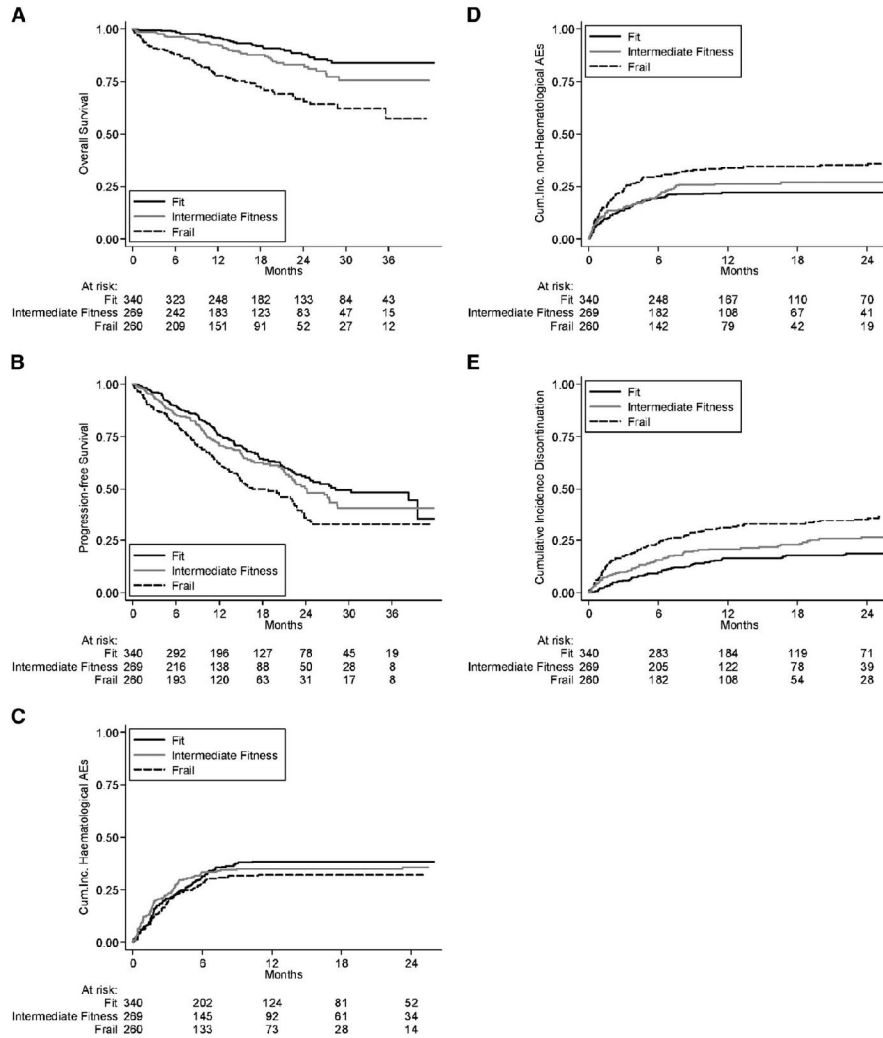
Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report

*by Antonio Palumbo, Sara Brinthen, Maria-Victoria Mateos, Alessandra Larocca,
Thierry Facon, Shaji K. Kumar, Massimo Offidani, Philip McCarthy, Andrea
Evangelista, Sagar Lonial, Sonja Zweegman, Pellegrino Musto, Evangelos Terpos,
Andrew Belch, Roman Hajek, Heinz Ludwig, A. Keith Stewart, Philippe Moreau,
Kenneth Anderson, Hermann Einsele, Brian G. M. Durie, Meletios A. Dimopoulos, Ola
Landgren, Jesus F. San Miguel, Paul Richardson, Pieter Sonneveld, and S. Vincent
Rajkumar*

Blood
Volume 125(13):2068-2074
March 26, 2015



Long-term outcomes.

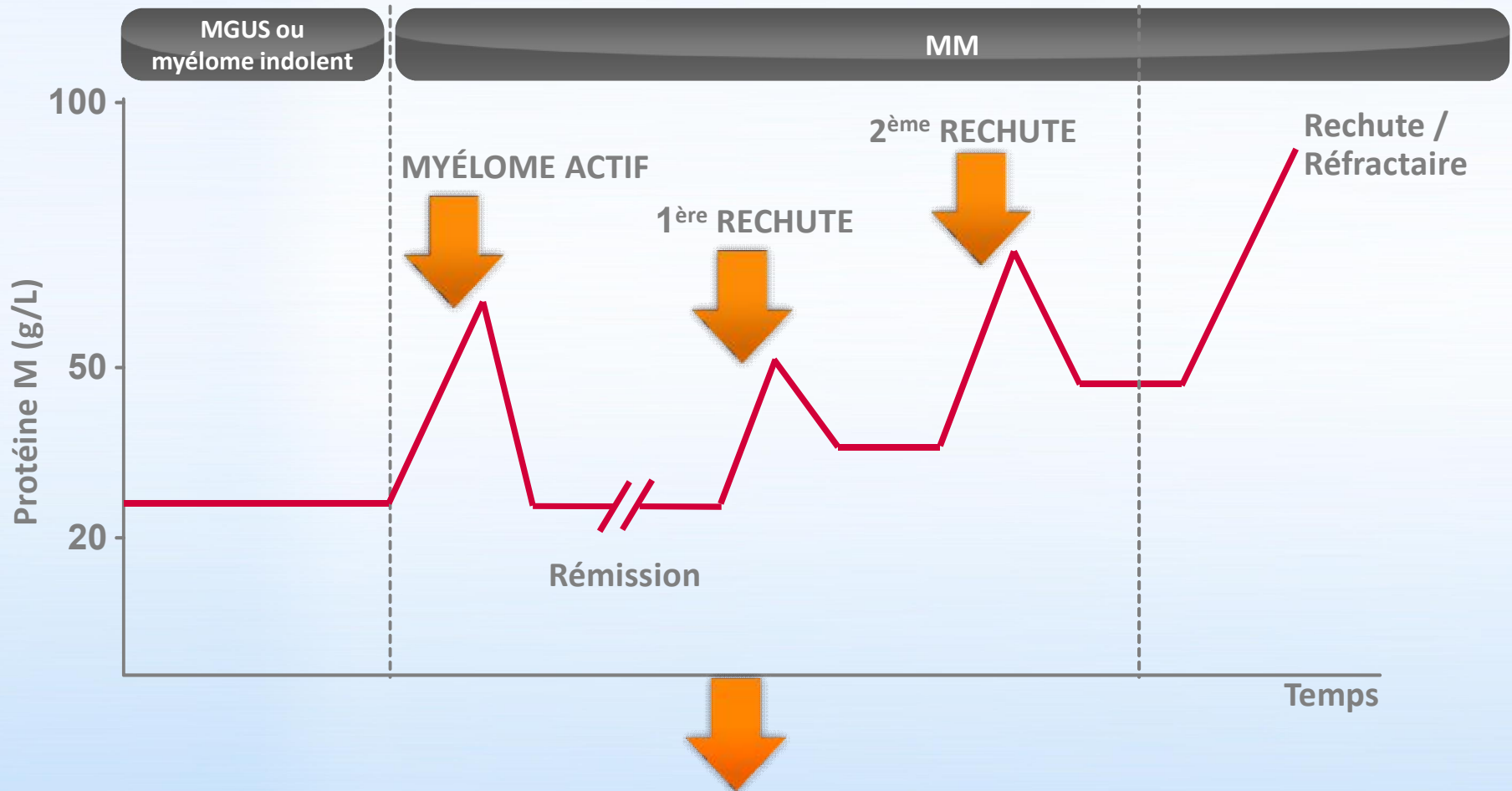


Antonio Palumbo et al. Blood 2015;125:2068-2074



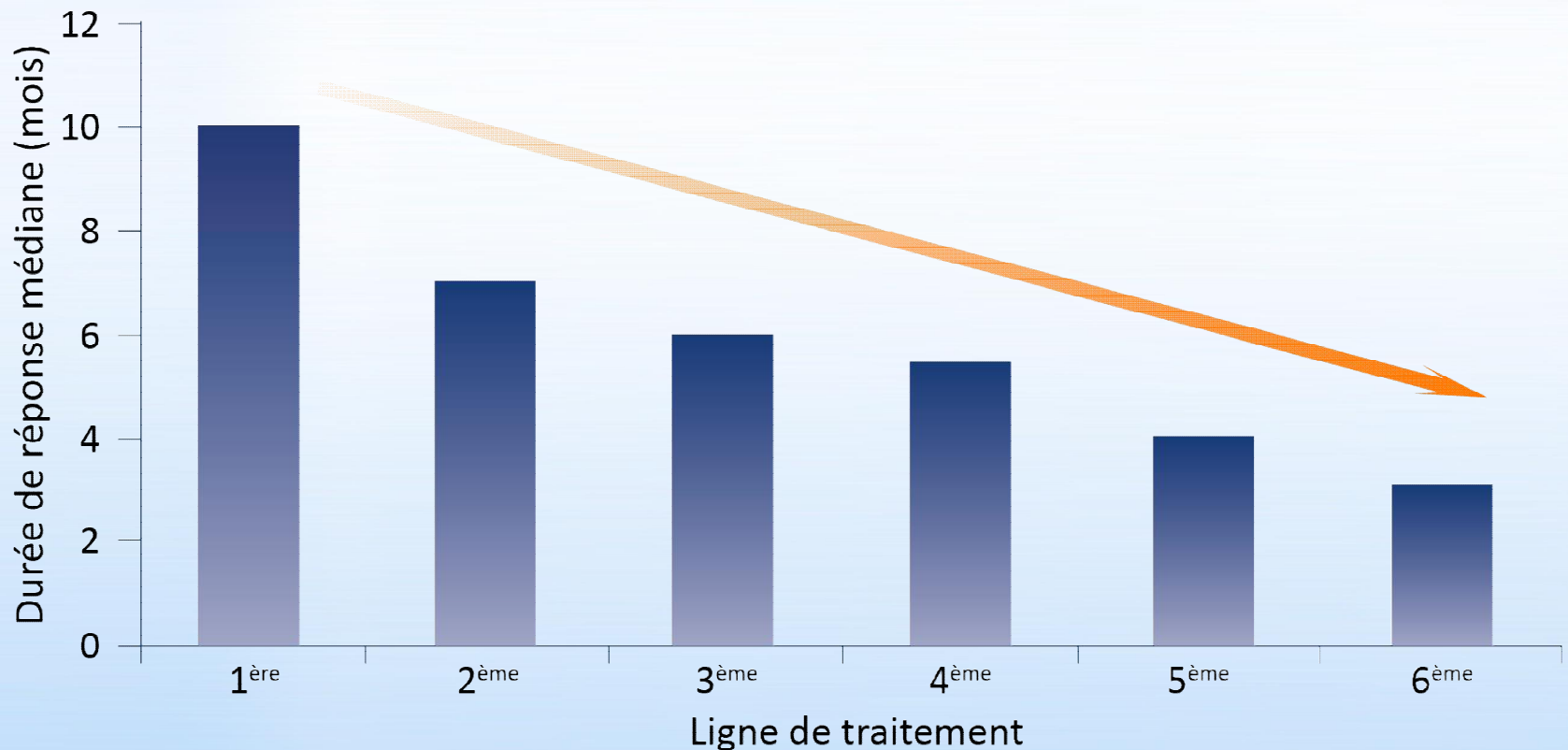
Exemple d'adaptation des doses de traitement

Agent	DOSE LEVEL 0	DOSE LEVEL -1	DOSE LEVEL -2
Dexamethasone	40 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wks	20 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wks	10 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wks
Melphalan	0.25 mg/kg or 9 mg/m ² d 1-4 / 4-6 wks	0.18 mg/kg or 7.5 mg/m ² d 1-4 / 4-6 wks	0.13 mg/kg or 5 mg/m ² d 1-4 / 4-6 wks
Thalidomide	100 mg/d	50 mg/d	50 mg qod
Lenalidomide	25 mg/d d 1-21 / 4 wks	15 mg/d d 1-21 / 4 wks	10 mg/d d 1-21 / 4 wks
Bortezomib	1.3 mg/m ² twice weekly d 1,4,8,11 / 3 wks	1.3 mg/m ² once weekly d 1,8,15,22 / 5 wks	1.0 mg/m ² once weekly d 1,8,15,22 / 5 wks
Prednisone	60 mg/m ² d 1-4 or 50 mg qod	30 mg/m ² d 1-4 or 25 mg qod	15 mg/m ² d 1-4 or 12.5 mg qod
Cyclophosphamide	100 mg/d d1-21/ 4 wks or 300 mg/m ² /d d 1,8,15 / 4 wks	50 mg/d d 1-21 / 4 wks or 150 mg/m ² /d D 1,8,15 / 4 wks	50 mg qod d 1-21 / 4 wks or 75 mg/m ² /d d 1,8,15 / 4 wks



Le myélome multiple est une maladie incurable

- Diminution constante de la durée de la réponse au cours des lignes successives de traitement



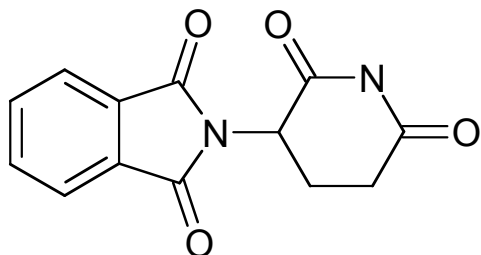
n = 578 patients présentant un myélome multiple nouvellement diagnostiqués et suivis tout au long de l'évolution de la maladie clinique à la Mayo Clinic, entre 1985 et 1998

Les traitements de rechute

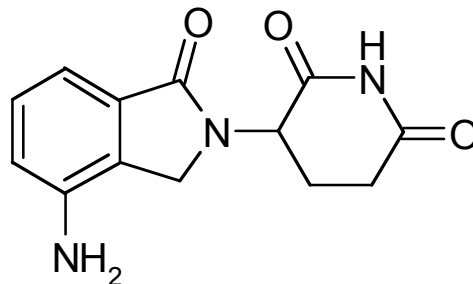
Les traitements de rechute

- Pas de règles précises
- Analyse de la première séquence et du délai de PFS
- Deuxième auto greffe
- Reprise du premier schéma thérapeutique si PFS longue
- Rotation entre IMiD ET Inhibiteur du protéasome
- Protocoles
- Nouvelles molécules

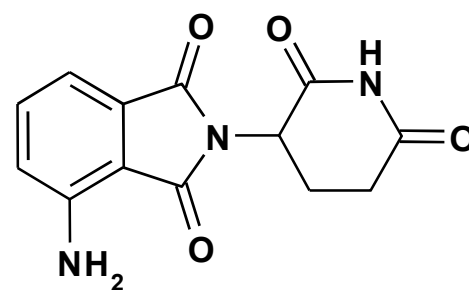
Molecular Structure of Thalidomide, Lenalidomide and Pomalidomide



Thalidomide
100-200 mg/d
Neuropathy
Constipation
Sedation
DVT



Lenalidomide
15-25 mg/d
Myelosuppression
Skin rash
DVT



Pomalidomide
1-4 mg/d

Structurally similar, but functionally different both qualitatively and quantitatively

Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVD) for Patients with Relapsed Lenalidomide Refractory Multiple Myeloma (MM)

MQ. Lacy, B. LaPlant., P. Richardson, A. Jakubowiak, K. Laumann, S. Kumar, M.A. Gertz, S.R. Hayman, F. Buadi, A. Dispenzieri, J.A. Lust, P. Kapoor, N. Leung, S.J. Russell, D. Dingli, R. Go, Y. Lin, W. Gonsalves, R. Fonseca, P.L. Bergsagel, V. Roy, T. Sher, A. Chanan Khan, A.K. Stewart, C. Reeder, S.V. Rajkumar, J.R. Mikhael

Mayo Clinic; Dana Farber Cancer Center; University of Chicago



Scottsdale, Arizona



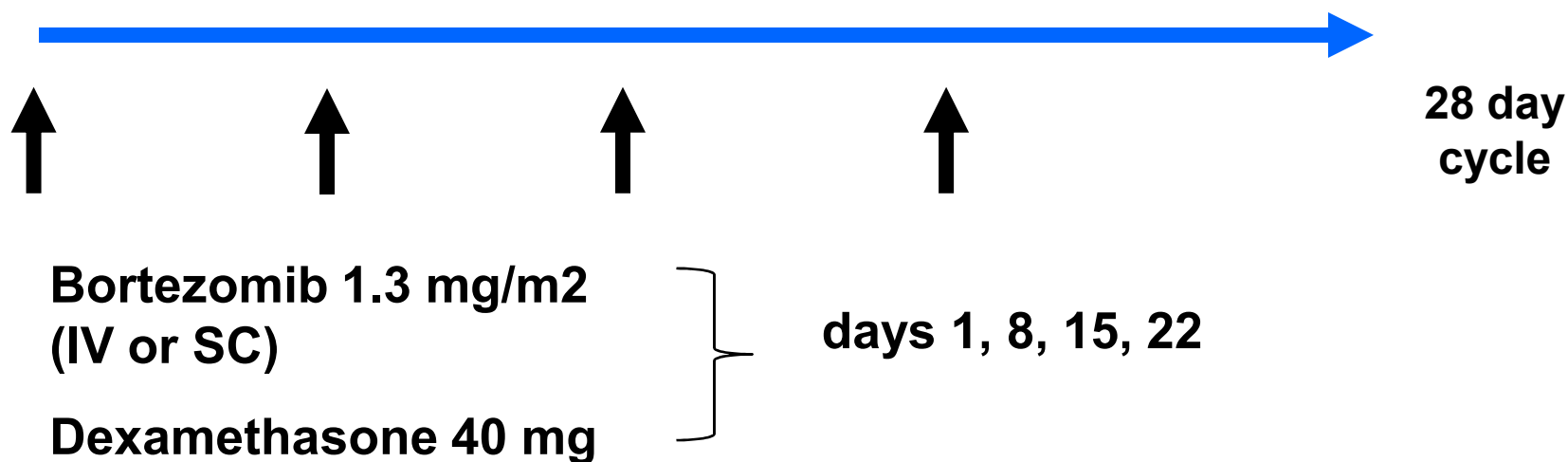
Rochester, Minnesota



Jacksonville, Florida

Treatment

Pomalidomide 4 mg daily days 1-21



After 8 cycles, dex and BTZ were stopped and pom continued until progression

Thromboprophylaxis was given to all patients as either aspirin or full dose anticoagulation

Responses assessed by IMWG criteria; Toxicity assessed using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

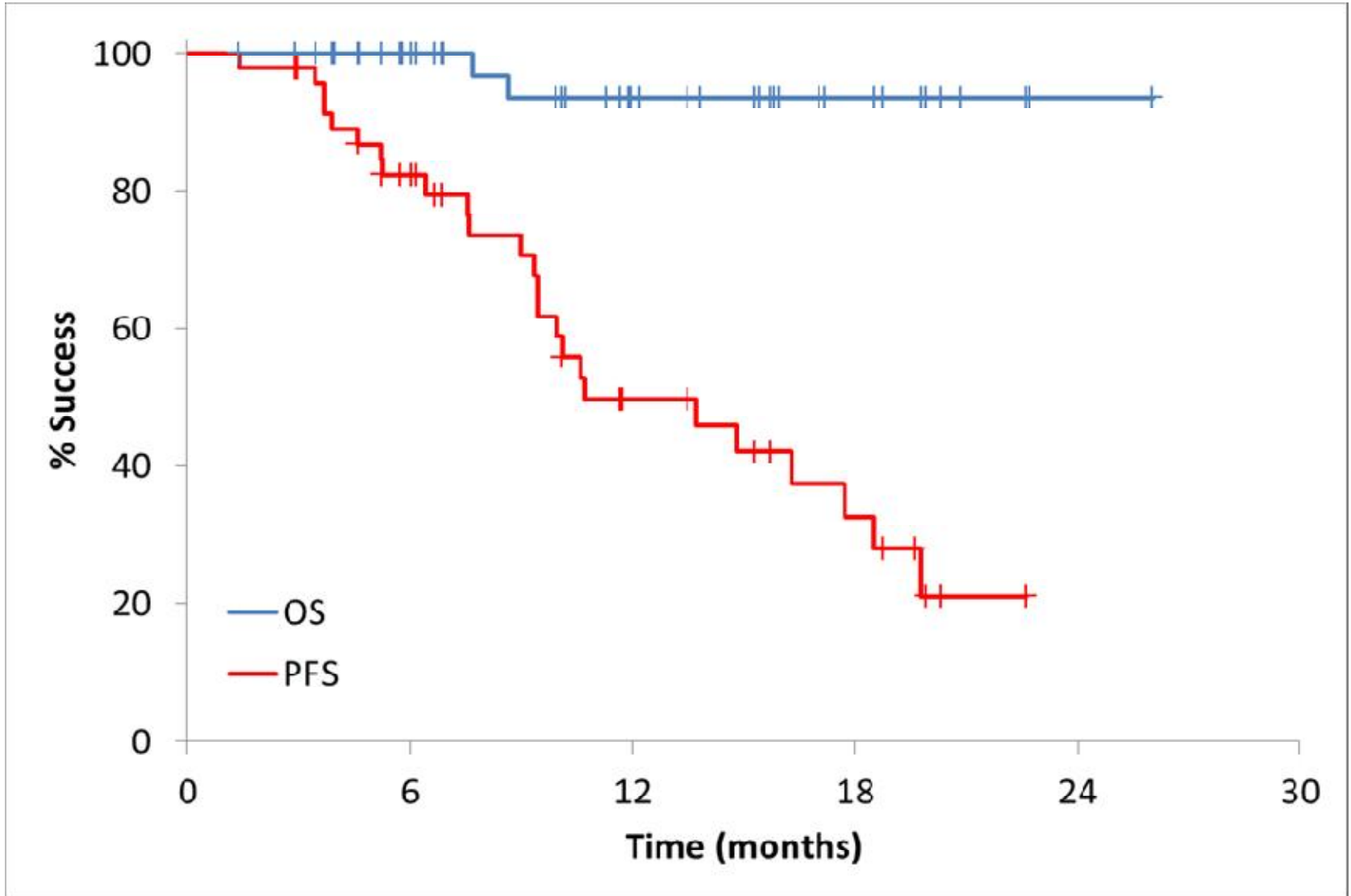
Prior Regimens

N=47**Prior regimens****IMiDs****Thalidomide****8 (18%)****Lenalidomide****47 (100%)****Bortezomib****27 (57%)****Other proteasome inhibitors****17 (36%)****Alkylators****25 (53%)****Autologous SCT****32 (68%)****Number of prior regimens****1****28%****2****25%****3****28%****4****17%****5****2%****Median****2**

Patient Outcomes

	N=47	
Response Rate	85%	
No. of Responders	40	
sCR	3	} 45% VGPR+
CR	6	
VGPR	12	
PR	19	
Overall Survival, median	NA	
%Event Free at 6 mo	100%	
%Event Free at 12 mo	94%	
Progression Free Survival, median	10.7 mo (95%CI: 9.4-18.5)	
Duration of Response, median	13.7 mo (95%CI: 8.5-16.8)	

Overall and PFS



PCD

IC 2013-05 / IFM 2013-01

A Multicenter Open label Phase II study of Pomalidomide and Cyclophosphamide and Dexamethasone in relapse/refractory Multiple Myeloma patients who were first treated within the IFM / DFCI 2009 trial.



Single-Agent Carfilzomib Pivotal Trial: Efficacy

Response	Carfilzomib (N=257)
ORR	24%
Clinical benefit rate	34%
Duration of response	8.3 months
Median PFS	3.7 months
Median OS	15.6 months

Single-Agent Carfilzomib Pivotal Trial: Safety

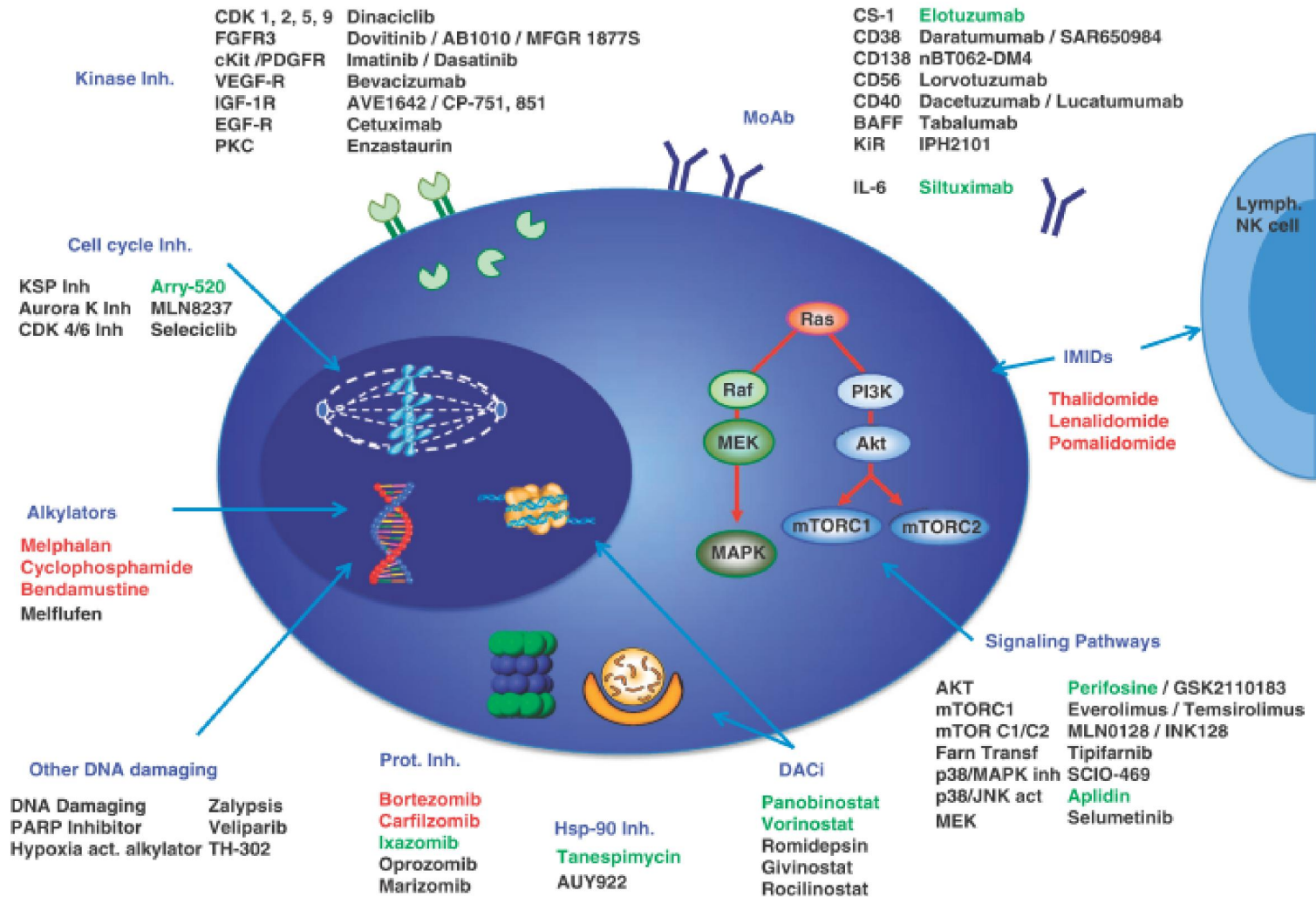
Adverse Event	Grade 3/4 AEs N =266
Hematologic	
Anemia	24%
Thrombocytopenia	29%
Lymphopenia	20%
Neutropenia	11%
Nonhematologic	
Fatigue	7.5%
Dyspnea	3.4%
Upper respiratory tract infection	4.5%
Headache	1.9%
Other	
Febrile neutropenia	0.8%
Peripheral neuropathy	1.1%

- Other AEs (any grade) of clinical relevance:
 - Dyspnea in 34%; 17% due to carfilzomib
 - CHF in 3.8%; myocardial infarction or cardiac arrest in 2.3%

Single-Agent Carfilzomib Pivotal Trial: Efficacy

Response	Carfilzomib (N=257)
ORR	24%
Clinical benefit rate	34%
Duration of response	8.3 months
Median PFS	3.7 months
Median OS	15.6 months

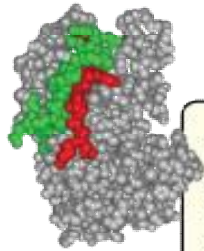
Main targets and therapeutic agents in MM



Red: approved; Green: in phase III

Daratumumab

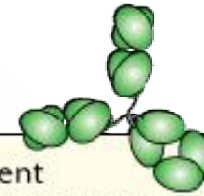
CD38 molecule



1 CD38 is expressed on multiple myeloma, various leukemias (B-CLL, AML, B-ALL, plasma cell leukemia), NHL including DLCL



2 Human CD38 antibody generated in transgenic mice



3 Potent

- ADCC & CDC
- Inhibition of CD38 enzyme activity
- Apoptosis after cross-linking
- In vivo efficacy: active at very low doses in mouse models

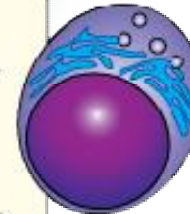
daratumumab



5 Currently in a Phase I/II clinical trial for multiple myeloma

4 Effectively kills CD38⁺ tumor cells, e.g. in multiple myeloma

Enhanced killing in combination with novel agents



Conclusion Part 1

- Daratumumab has shown a favorable safety profile as monotherapy in relapsed and relapsed - refractory Multiple Myeloma patients
- MTD has not yet been established/reached
- In 18 of 29 heavily pretreated Multiple Myeloma patients receiving 8 weeks of daratumumab as monotherapy in doses up to 16mg/kg, a marked reduction in paraprotein has been observed, corresponding to preliminary responses of:
 - 5 patients achieving PR
 - 4 patients achieving MR
 - 9 patients achieving SD

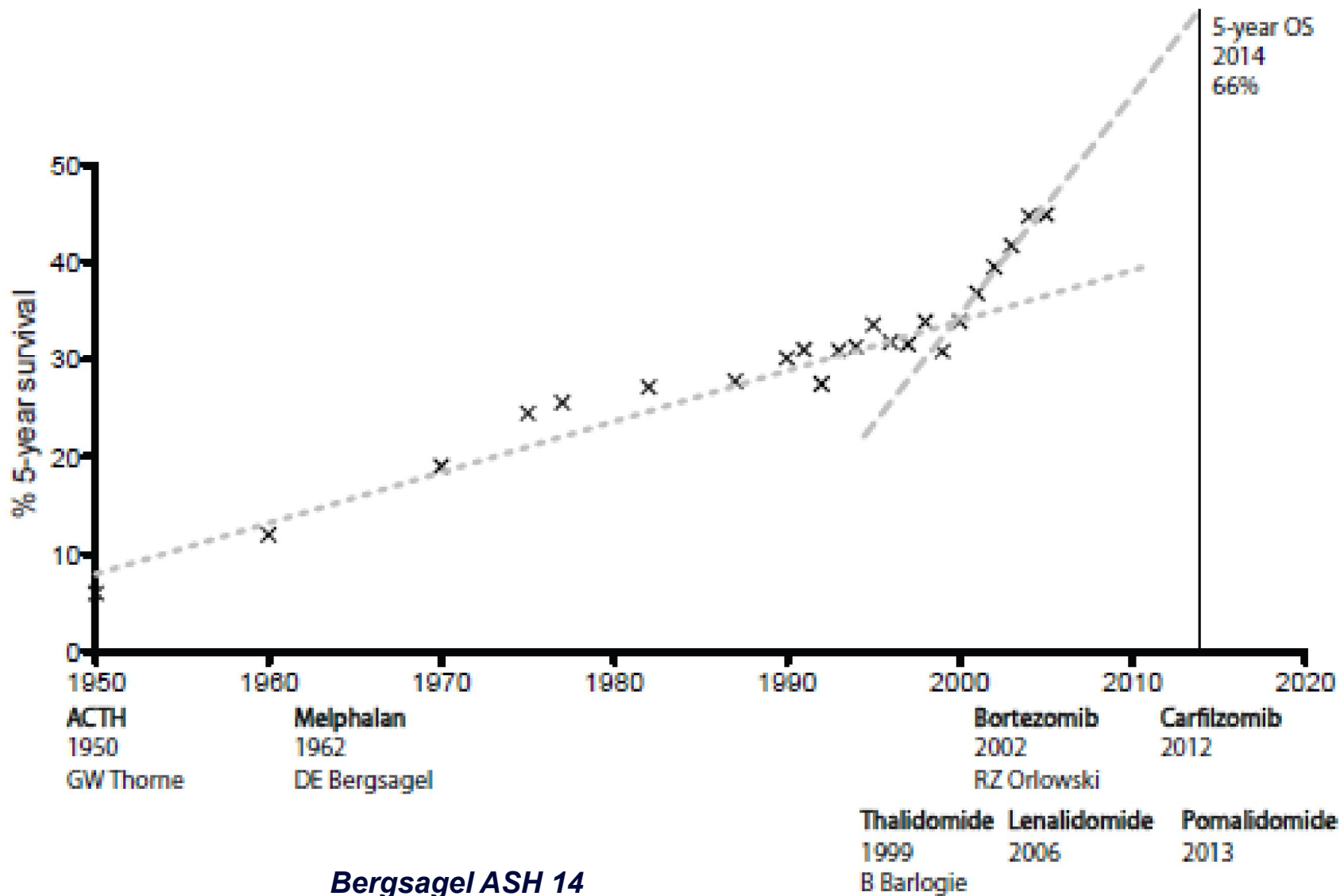
Future Directions

Continuous therapy studies and combination strategies planned:

- GEN503 trial: Daratumumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone
and
- GEN504 trial: Daratumumab in combination with bortezomib and low-dose dexamethasone
- Dara single-agent double refractory : US
- RD + / - dara rechute
- VMP + / - dara première ligne sujet âgé
- RD + / - dara première ligne sujet âgé

FIG 1. Improving 5-year survival in multiple myeloma.

Five-year survival rates from the SEER 1975-2010 database are plotted, with the introduction of active drugs noted on the bottom. A dramatic increased rate of improvement was noted for patients diagnosed from 1999 to 2005. If this trend has continued, the 5-year survival for a patient diagnosed in 2014 should be approximately 66%.



POUR NOUS RESUMER

- Surveillance d'une gammopathie
- Quand demander une électrophorèse .
- Suivi du patients en rémission .
- Suivi des effets indésirables des traitements .
- Informations des patients.

Surveillance des GMSI

Abstention thérapeutique

Surveillance clinique et biologique régulière et prolongée

Clinique

État général

Douleurs osseuses

Syndrome tumoral

Biologique

Hémogramme

Calcémie

Créatininémie

EPP

Tous les 6 mois puis tous les ans

Quand demander une EPP (1)

Cliniques :

Altération de l'état général

Sueurs

Lombalgies inexplicables

Lésions ostéolytiques, fracture pathologique

Ostéoporose

Syndrome tumoral

Syndrome d'hyperviscosité

asthénie, céphalées, vertiges, troubles de la conscience,...

Manifestations systémiques

Infections récidivantes,...

Quand demander une EPP (2)

Biologiques :

Élévation de la VS (syndrome sédimentaire)

Hypercalcémie

Anémie

Insuffisance rénale

Hyperprotidémie

Surveillance des traitements

- Thalidomide : neuropathies
somnolence , constipation , thromboses
veineuses , hypotension .
- Lénalomide:neuropathies moins fréquentes ,
thrombopénie , neutropénie , thromboses
veineuses .
- Bortézomid : fatigue , neutropénies (
mécanismes différents du lénalomide) ,
troubles digestifs , zona .

Surveillance d'un patients en rémission

- Surveillance clinique et biologique :
électrophorèse des protéines , calcémie , NFS
,plaquettes , créatinine .
- Soins de supports :
Correction de l'anémie
Bisphosphonates avec soins dentaires
Antalgiques

INFORMATION DES MALADES

- AF3M : association des malades atteints de myélome
- [www .myelome-patients.info](http://www.myelome-patients.info)
- Journée d'informations du myélome :
- le 16 octobre 2010