



**HEMATOLOGIA
KONSULTACYJNA**

20-21.09.2024, GDAŃSK

JAK LECZE...
W 2024 R.



**Konsultacja chorego wysokiego ryzyka
z krążącymi plazmocytami we krwi obwodowej**

Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii

Artur Jurczyszyn

Niczego w życiu nie należy się bać, należy to tylko zrozumieć.

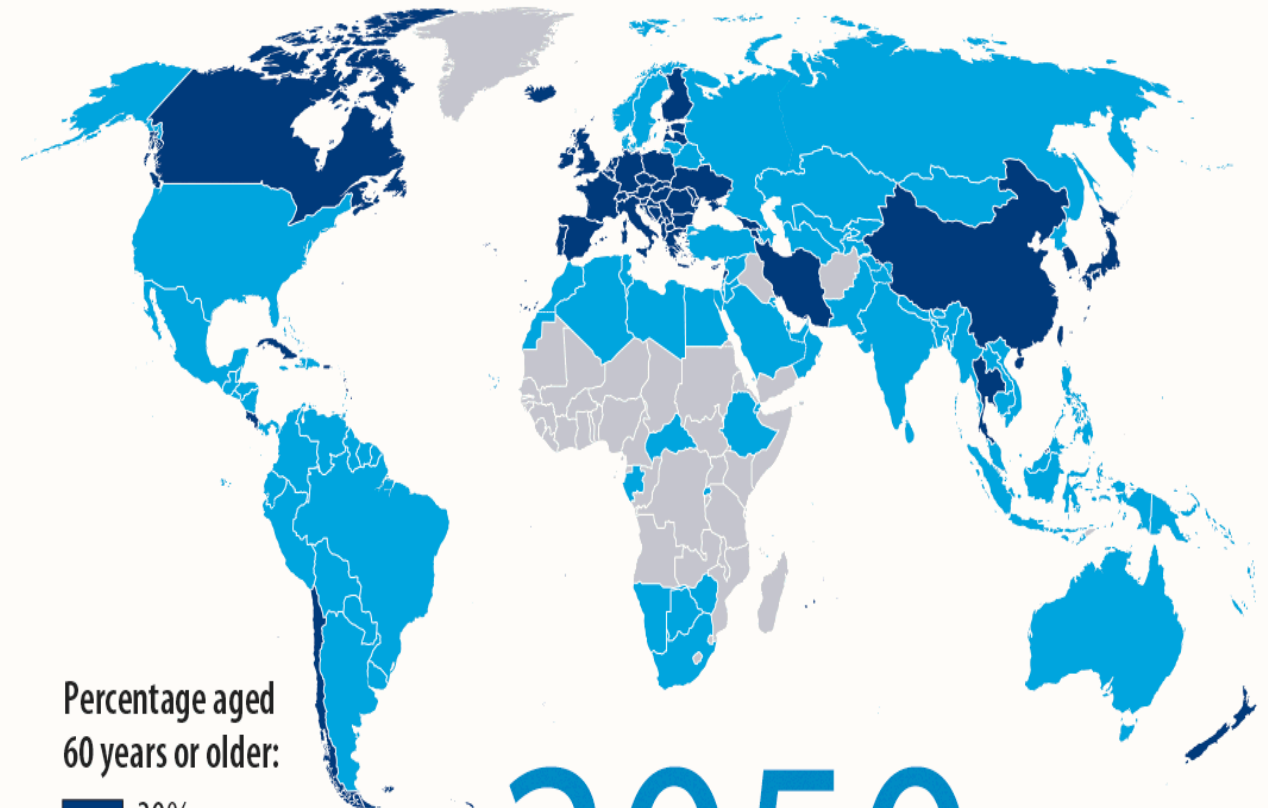
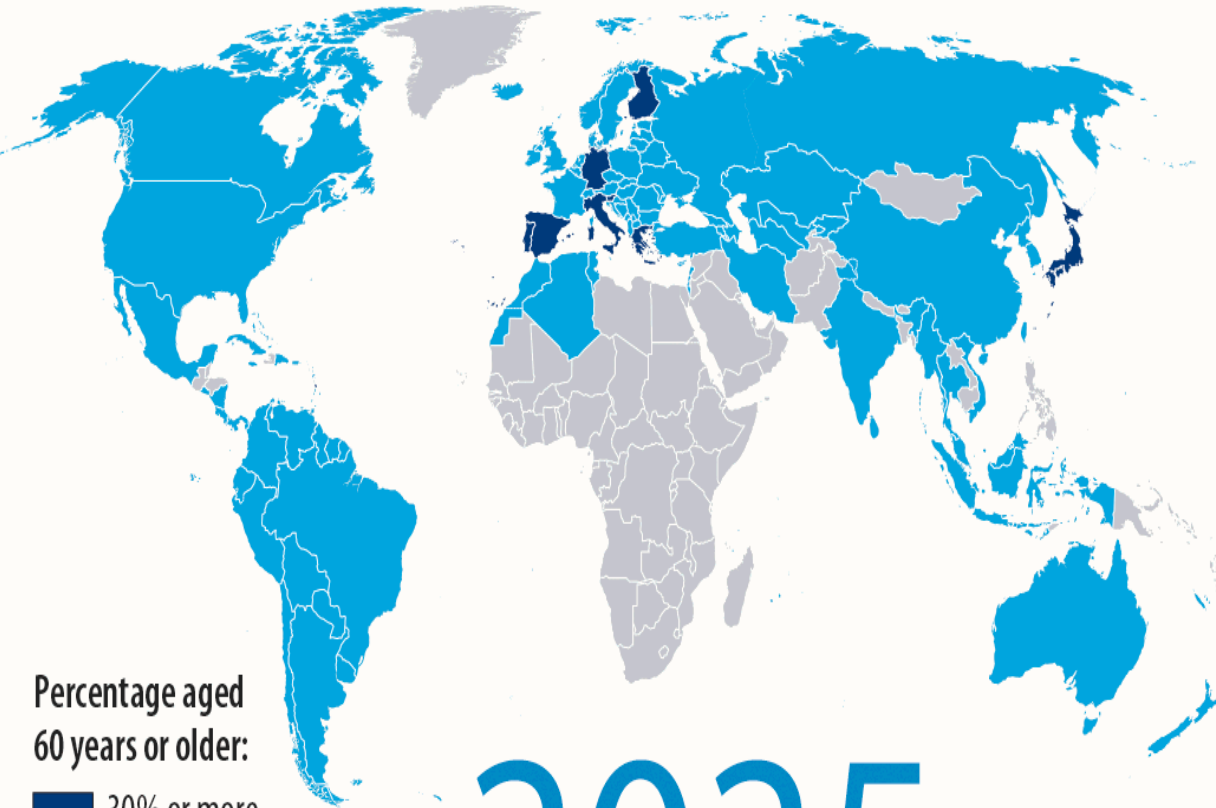
Teraz nadszedł czas aby zrozumieć więcej abyśmy mogli mniej się bać.



Maria Skłodowska-Curie (1867 -1934)

Populations are getting older

Populations are getting older



Percentage aged 60 years or older:

- 30% or more
- 10 to <30%
- <10%

2025

Percentage aged 60 years or older:

- 30% or more
- 10 to <30%
- <10%


2050




Czynniki ryzyka



Związane z pacjentem
Wiek, stan sprawności,
choroby współistniejące



Biologia choroby
Anomalie cytogenetyczne,
krążące plazmocyty,
choroba pozaszpikowa



Obciążenie chorobą
B2-mikroglobulina,
albumina, LDH,
uszkodzenie nerek

TERAPIA stosowana w trwających badaniach klinicznych (II faza), z udziałem chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym wysokiego ryzyka

	Indukcja	ASCT	Konsolidacja	Podtrzymywanie
OPTIMUM	Dara-CVRd vs VRd	-	-	-
RADAR	Cy-PI-RD	Tak	IsaRV	Isa
GMMG-CONCEPT	IsaKRd	Tak	IsaKRd	IsaKRd
IRD Study	IRd	-	IRd	IR
SWOG 1211	EloVRd vs VRd	-	-	-
EMN12	KRd	Tak	-	KR
IFM 2018-04	DaraKRd	Tandem-ASCT	DaraKRd	-

Jakie leczenie 1. linii zastosować u pacjenta kwalifikującego się do przeszczepienia?

Leczenie

- Indukcja 4-lekowa (MoAb, PI, IMiD, dex)
- ASCT (tandemowy)
- 4-lekowa konsolidacja
- Terapia podtrzymująca

ISS 3, R-ISS 3, R2-ISS 3,
Anomalia cytogenetyczna
wysokiego ryzyka*
Krążące plazmocyty
Choroba pozaszpikowa

Czynniki ryzyka

*t(4;14), t(14;16), t(14;20), Amp1q, del1p, del17p, bialleliczna inaktywacja TP53, sygnatura genetyczna wysokiego ryzyka.

Jakie leczenie 1. linii zastosować u pacjenta niekwalifikującego się do przeszczepienia?

Leczenie

- Indukcja 4-lekowa (MoAb, PI, IMiD, dex)
- Terapia podtrzymująca 2 lub 3 lekami

ISS 3, R-ISS 3, R2-ISS 3,
Anomalia cytogenetyczna
wysokiego ryzyka*
Krążące plazmocyty
Choroba pozaszpikowa

Czynniki ryzyka

*t(4;14), t(14;16), t(14;20), Amp1q, del1p, del17p, bialleliczna inaktywacja TP53, sygnatura genetyczna wysokiego ryzyka.

Jakie leczenie 1. linii zastosować u pacjenta z zespołem kruchości?

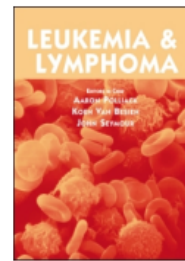
Leczenie

- Schematy dwu- lub trzylekowe z dostosowaniem dawek
- Schematy z niską dawką dex lub szybkie odstawienie dex

ISS 3, R-ISS 3, R2-ISS 3,
Anomalia cytogenetyczna
wysokiego ryzyka*
Krążące plazmocyty
Choroba pozaszpikowa

Czynniki ryzyka

*t(4;14), t(14;16), t(14;20), Amp1q, del1p, del17p, bialleliczna inaktywacja TP53, sygnatura genetyczna wysokiego ryzyka.



Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients

Sarah Goldman-Mazur, Artur Jurczyszyn, Jorge J. Castillo, Anna Waszczuk-Gajda, Norbert Grząsko, Jakub Radocha, Max Bittrich, Klaus Martin Kortüm, Alessandro Gozzetti, Lidia Usnarska-Zubkiewicz, Julio D. Valls, David S. Jayabalan, Ruben Niesvizky, Julia Kelman, Daniel Coriu, Laura Rosiñol, Łukasz Szukalski, Veronica González-Calle, María-Victoria Mateos, Krzysztof Jamroziak, Iwona Hus, Irit Avivi, Yael Cohen, Piotr Mazur, Anna Suska, Aimee Chappell, Deepu Madduri, Saurabh Chhabra, Ariel Kleman, Parameswaran Hari, Michel Delforge, Paweł Robak, Massimo Gentile, Izabela Kozłowska, Stuart L. Goldberg, Jacek Czepiel, Monika Długosz-Danecka, Rebecca Silbermann, Adam J. Olszewski, Peter Barth, Gabor Mikala, Chor S. Chim & David H. Vesole

Received: 27 November 2019 | Revised: 1 February 2020 | Accepted: 5 February 2020

DOI: 10.1002/ajh.25758

RESEARCH ARTICLE



A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma

Sarah Goldman-Mazur¹ | Artur Jurczyszyn¹ | Jorge J. Castillo² |
 Anna Waszczuk-Gajda³ | Norbert Grząsko^{4,5} | Jakub Radocha⁶ |
 Max Bittrich⁷ | K. Martin Kortüm⁷ | Alessandro Gozzetti⁸ |
 Lidia Usnarska-Zubkiewicz⁹ | Julio Davila Valls¹⁰ | David S. Jayabalan¹¹ |
 Ruben Niesvizky¹¹ | Julia Kelman¹¹ | Daniel Coriu¹² | Laura Rosiñol¹³ |
 Łukasz Szukalski¹⁴ | Veronica González-Calle¹⁵ | Maria V. Mateos¹⁵ |
 Krzysztof Jamroziak¹⁶ | Iwona Hus^{4,16} | Irit Avivi^{17,18} | Yael Cohen^{17,18} |
 Anna Suska¹ | Aimee Chappell¹⁹ | Deepu Madduri²⁰ | Saurabh Chhabra²¹ |
 Ariel Kleman²¹ | Parameswaran Hari²¹ | Michel Delforge²² | Paweł Robak²³ |
 Massimo Gentile²⁴ | Izabela Kozłowska²⁵ | Stuart L. Goldberg^{26,27} |
 Jacek Czepiel²⁸ | Rebecca Silbermann²⁹ | Adam J. Olszewski³⁰ | Peter Barth³⁰ |
 Gabor Mikala³¹ | Chor S. Chim³² | Monika Długosz-Danecka³³ |
 Sebastian Grosicki³⁴ | David H. Vesole²⁶



Czym dysponujemy w Polsce?

ASCT

Schemat DaraVTd

Bez
ASCT

Brak schematu
4-lekowego
w programie lekowym

Frail

Wiele opcji
terapeutycznych

ORIGINAL ARTICLE

Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma

P. Sonneveld, M.A. Dimopoulos, M. Boccadoro, H. Quach, P.J. Ho, M. Beksac, C. Hulin, E. Antonioli, X. Leleu, S. Mangiacavalli, A. Perrot, M. Cavo, A. Belotti, A. Broijl, F. Gay, R. Mina, I.S. Nijhof, N.W.C.J. van de Donk, E. Katodritou, F. Schjesvold, A. Sureda Balari, L. Rosiñol, M. Delforge, W. Roeloffzen, T. Silzle, A. Vangsted, H. Einsele, A. Spencer, R. Hajek, A. Jurczynszyn, S. Lonergan, T. Ahmadi, Y. Liu, J. Wang, D. Vieyra, E.M.J. van Brummelen, V. Vanquickenberghe, A. Sitthi-Amorn, C.J. de Boer, R. Carson, P. Rodriguez-Otero, J. Bladé, and P. Moreau, for the PERSEUS Trial Investigators*

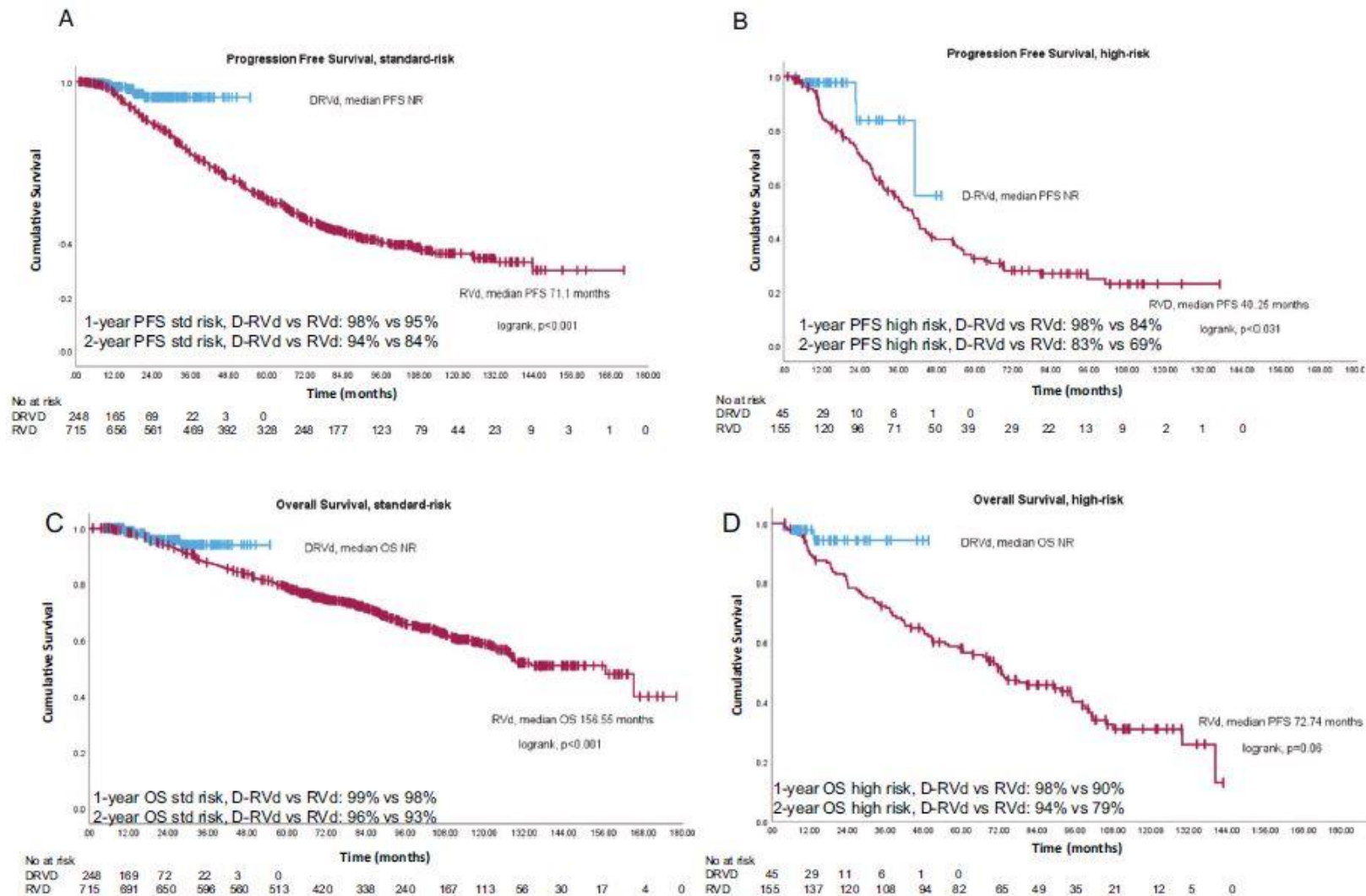


Fig. 2 Survival outcomes for standard-risk and high-risk patients treated with RVD versus D-RVD. A Progression-free survival for standard-risk NDMM patients treated with D-RVD versus RVD. **B** Progression-free survival for high-risk NDMM patients treated with D-RVD versus RVD. **C** Overall survival for standard-risk NDMM patients treated with D-RVD versus RVD. **D** Overall survival for high-risk NDMM patients treated with D-RVD versus RVD.



Jak długo kontynuować leczenie?



Niewiele jest badań prospektywnych, zaprojektowanych w celu określenia podejścia do terapii podtrzymującej dostosowanej do ryzyka.

Brane są pod uwagę strategie oparte na opartego na ryzyku:

- ryzyku na początku leczenia
- ryzyku w momencie rozpoczęcia terapii podtrzymującej (np. MRD)



Sama liczba krążących plazmocytów (PC) we krwi obwodowej jest czynnikiem ryzyka choroby

Pierwotna białaczka plazmatyczno-komórkowa występuje w kilku – kilkunastu % przypadków szpiczaka



2021

Już przy **>5% krążących PC (PC)** prognoza jest tak samo zła jak przy wcześniejszej definicji²

Nowa definicja IMWG¹



2023

≥2% PC jest biomarkerem ukrytej pierwotnej PCL i uzasadnia ocenę liczby PC za pomocą cytometrii przepływowowej³

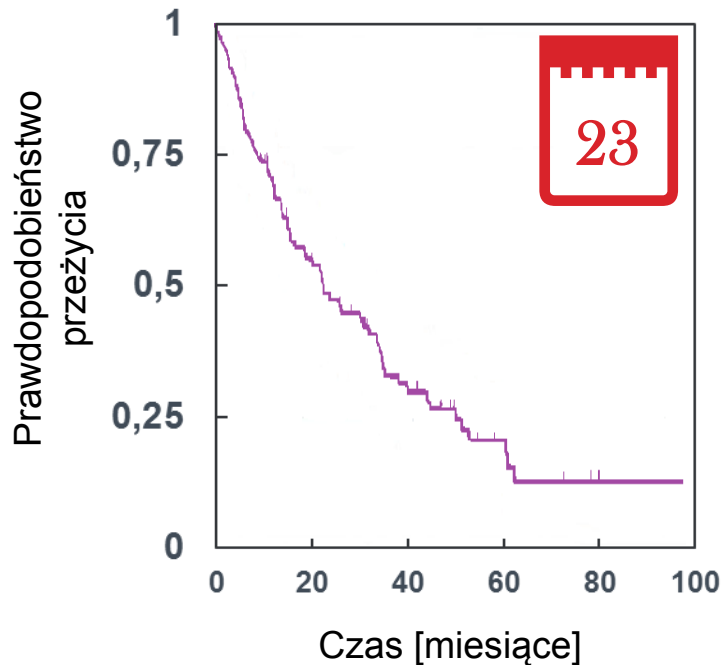
Być może przyszła definicja²

1. Fernández de Larrea C et al. Blood Cancer J. 2021;11(12):192.

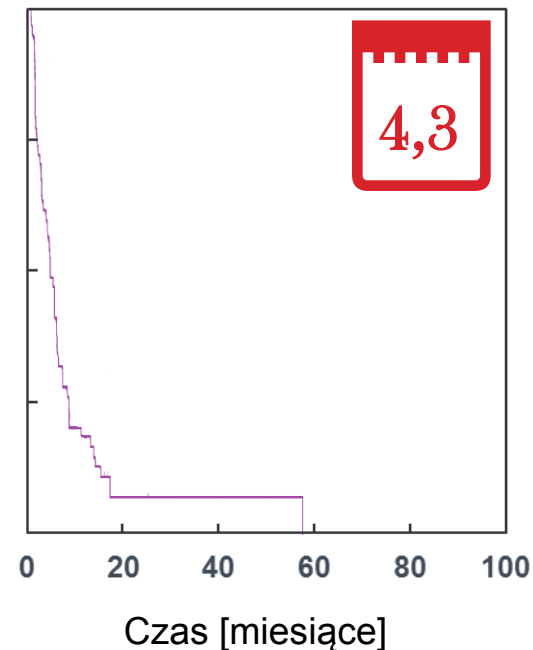
2. Jelinek T et al. J Clin Oncol. 2023;41(7):1383-1392.

Skuteczność leczenia w minionych dekadach w oparciu o stare kryterium diagnostyczne (>20% PC)

pPLC



sPLC

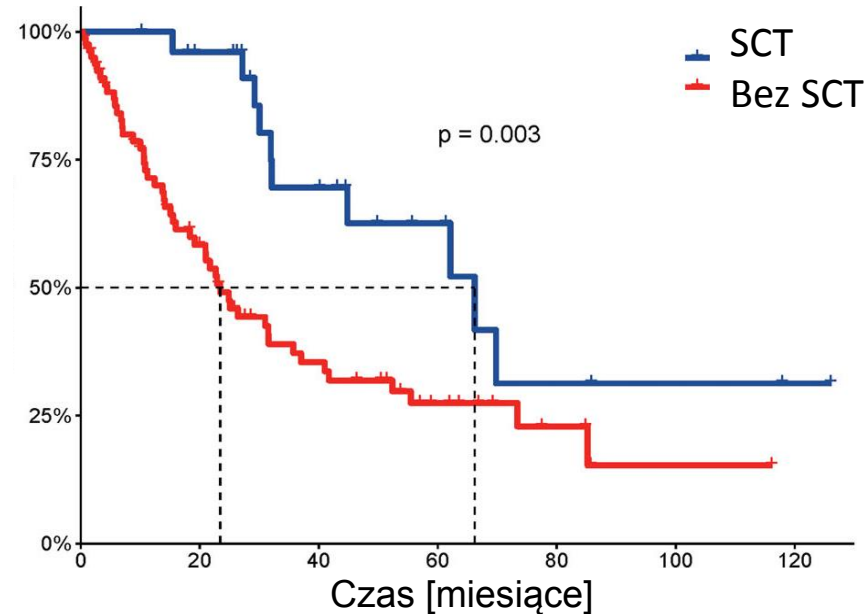
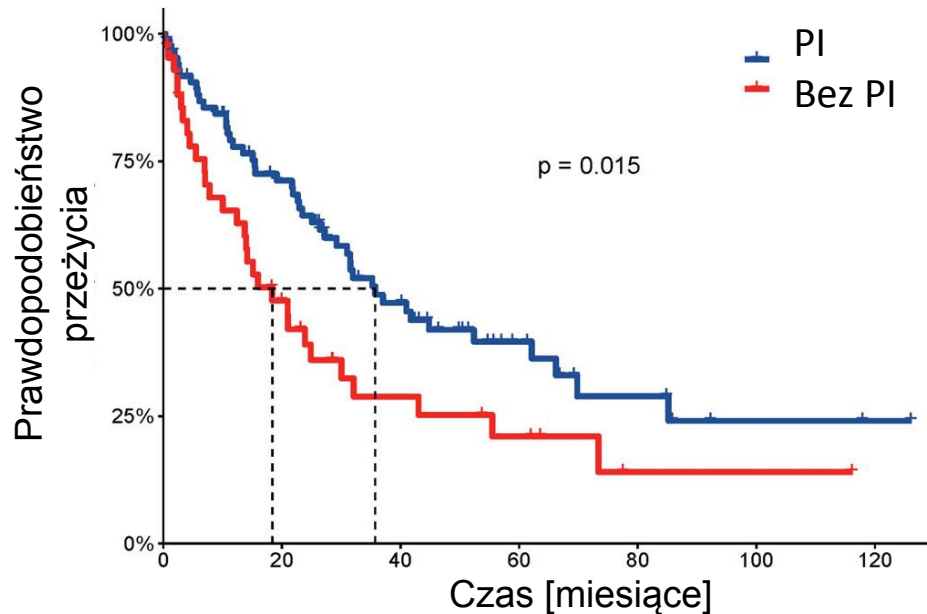


Analiza retrospektywna obejmująca dokumentację medyczną z 34 ośrodków z 3 kontynentów:

- pPCL, n = 117
(71% rozpoznań w latach 2011-2016)
- sPCL, n = 101
(85% rozpoznań w latach 2011-2016)

Leczenie PCL w oparciu o nowe kryterium diagnostyczne

pierwsza kohorta pacjentów z rozpoznaniem w oparciu o nowe kryterium diagnostyczne



Pacjenci otrzymujący schemat oparty na PI* w połączeniu z HSCT osiągnęli korzyść w zakresie przeżycia.

* - PI, inhibitory proteasomów, lecz nie dotyczy to intensywnych schematów, takich jak VTD-PACE

Skuteczność transplantacji komórek krwiotwórczych

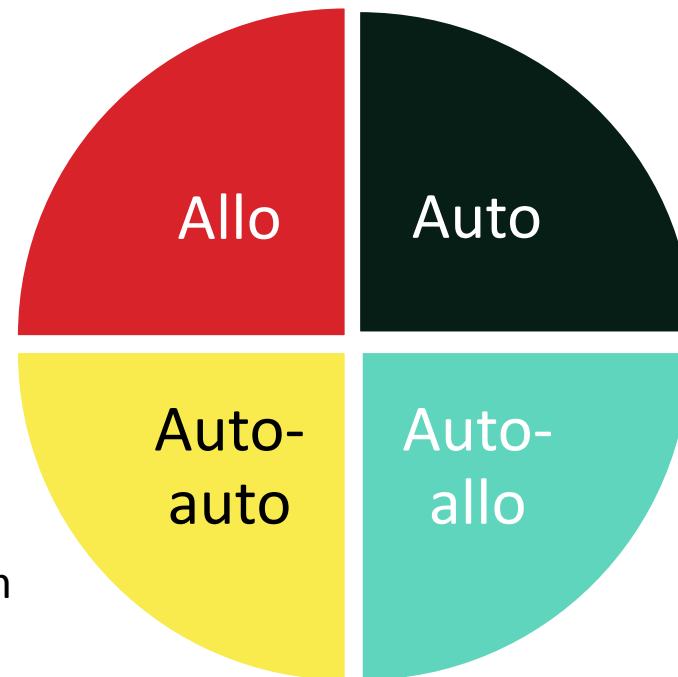
Grupa allo-HCTS

- Niższy odsetek nawrotów (45,9% vs. 68,4%) po 36 mies.*
- Wyższa NRM (27% vs 7,3*) po 36 mies.*

Grupa auto-auto

- Skuteczna opcja dla pacjentów, którzy osiągają CR po pierwszym auto-HSCT

* W porównaniu do grupy auto-HSCT

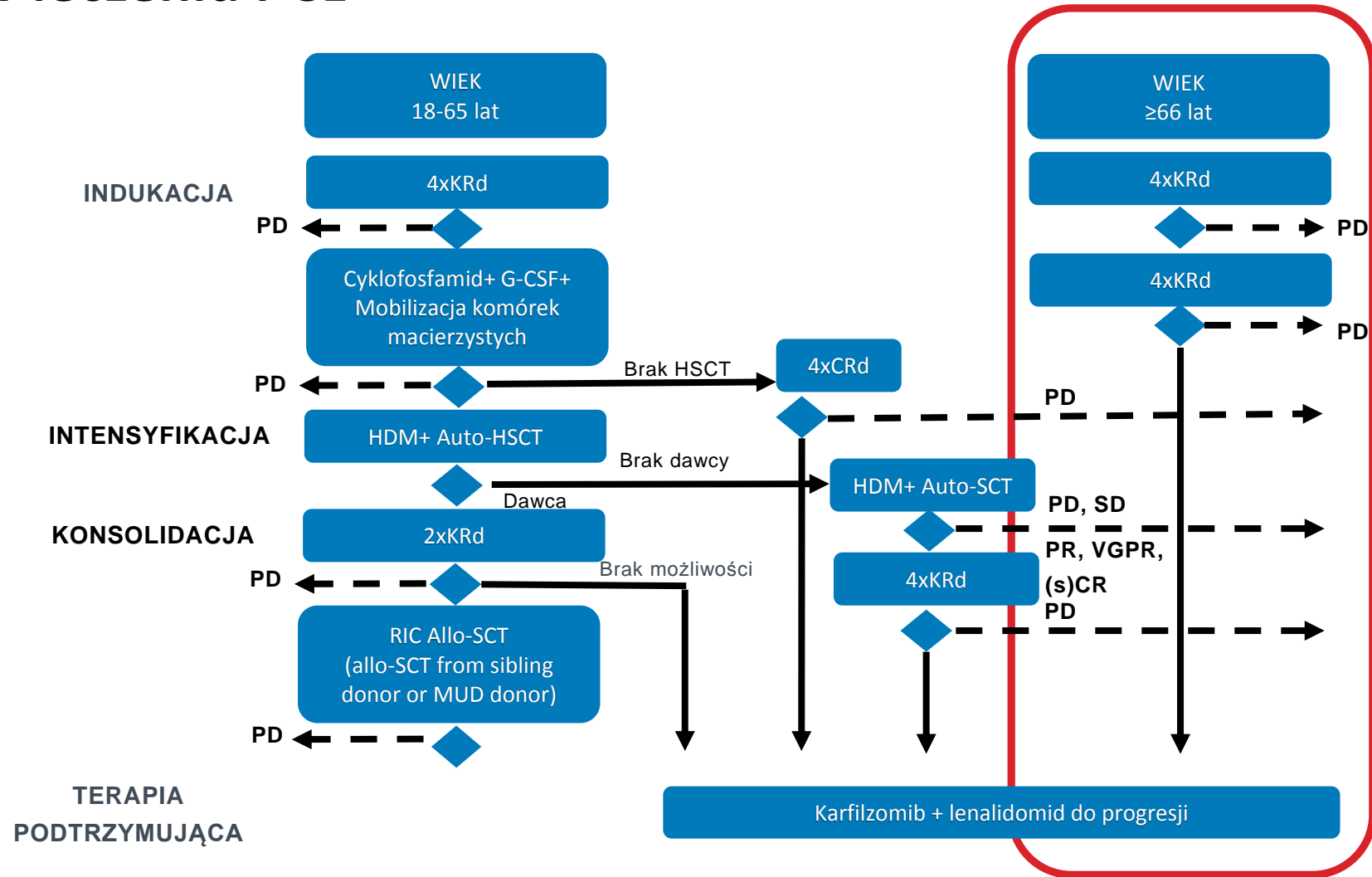
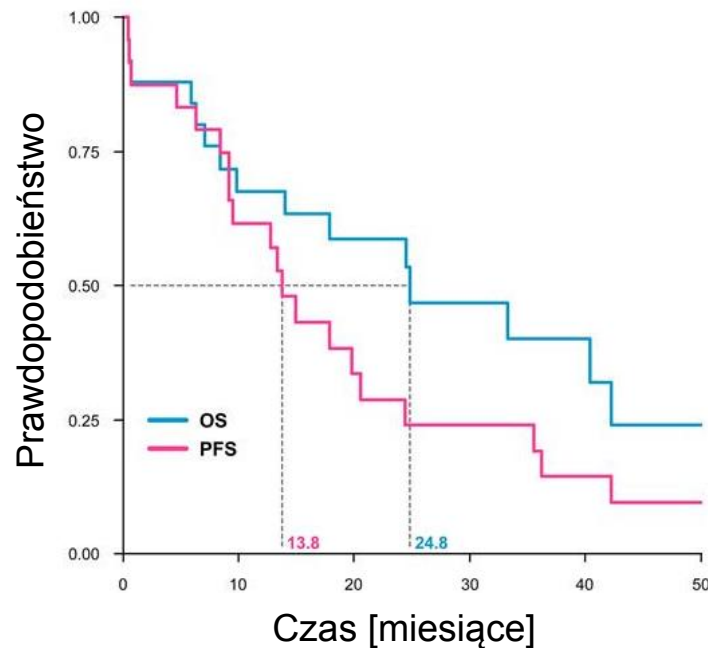


Grupa auto-allo:

- Brak zwiększonego ryzyka krótkoterminowego i znaczna korzyść w zakresie PFS* (HR 0.69, 95%CI: 0.52-0.92, p=0.012)
- Skuteczniejsza opcja w porównaniu do auto-auto u pacjentów, którzy nie osiągnęli CR po pierwszym auto-HSCT

Terapia podtrzymująca w leczeniu PCL

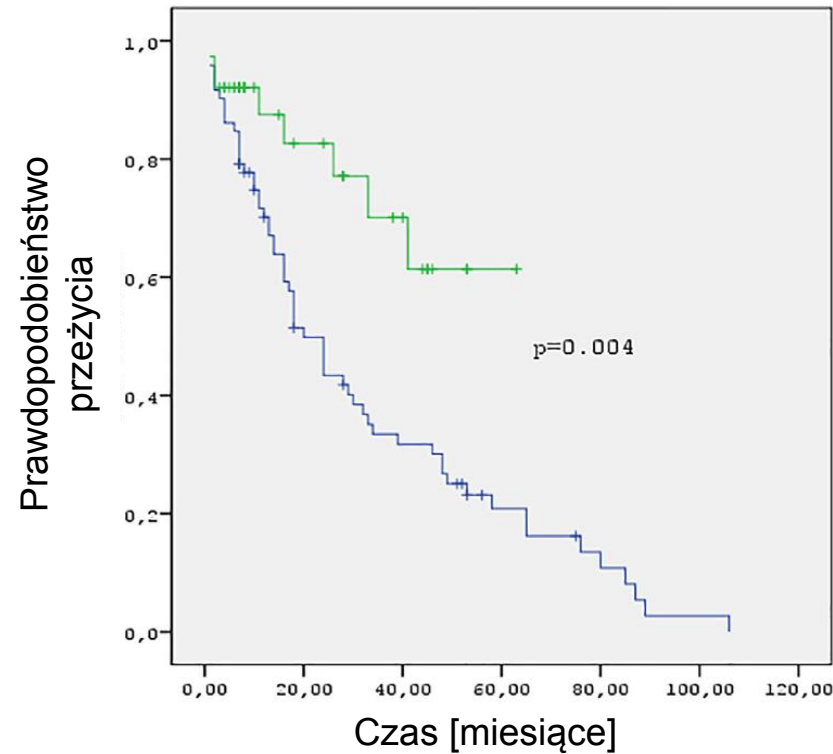
KRd pozwala kontrolować chorobę u pacjentów z pPCL w wieku ≥ 65 lat.





VRd i połączenia 4-lekowe oparte na Dara w rzeczywistej praktyce terapii pPCL

Leczenie	Liczba pacjentów
Schematy konwencjonalne	70
VAD/MP/MPT	6/3/3
VCd	32
VDT	6
PAD	11
VD (T)-PACE	9
Schematy nowoczesne	40
VRd	17
DaraVCd	14
DaraVRD	4
DaraVDT	5

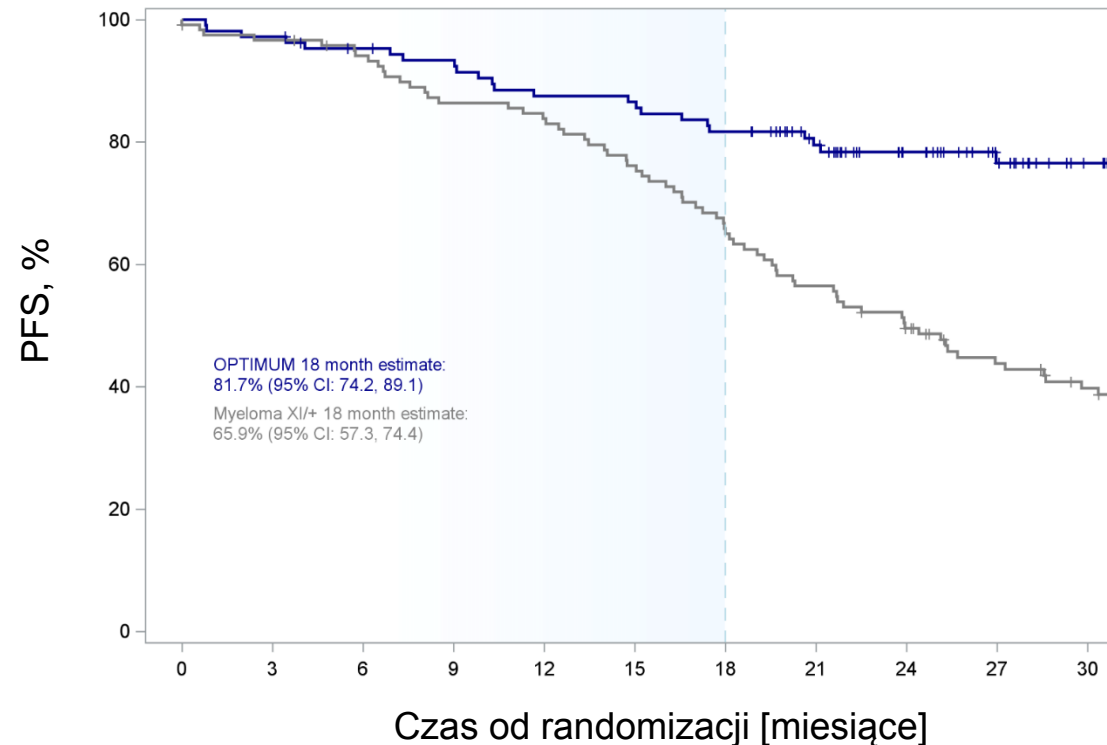


Daratumumab w leczeniu pPCL

oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym ultra wysokiego ryzyka

Charakterystyka pacjentów	OPTIMUM (n=103)	Myeloma XI (n=117)
Mediana wieku, lata (zakres)	60 (35-78)	62 (33-69)
Male, n (%)	61 (59%)	67 (57%)
ISS 1, n (%)	29 (28%)	23 (20%)
2, n (%)	40 (39%)	51 (44%)
3, n (%)	33 (32%)	37 (32%)
brakujące, n (%)	1 (1%)	6 (5%)
ECOG		
0, n (%)	50 (49%)	46 (39%)
1, n (%)	41 (40%)	45 (39%)
≥2, n (%)	8 (8%)	22 (19%)
brakujące, n (%)	4 (4%)	4 (3%)
Profile molekularne		
Podwójna translokacja, n (%)	57 (53%)	53 (55%)
Obecna sygnatura ryzyka SKY92, n (%)	83 (77%)	71 (74%)
Zarówno podwójna translokacja i SKY92, n (%)	33 (31%)	28 (29%)

Wyraźna korzyść w zakresie PFS po 18 mies. dla Dara-(C)VRd (OPTIMUM) pre i post auto-HSCT w porównaniu do KCRd + auto-HSCT (MYELOMA IX)



VRd i połączenia 4-lekowe oparte na Dara to aktualnie najlepszy wybór dla pacjentów z pPCL

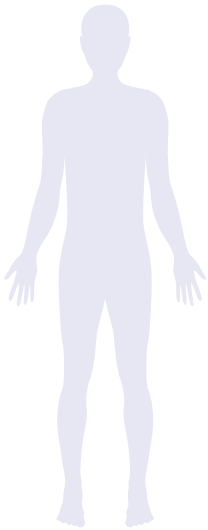
	Katodritou et al. n = 50	Jurczyszyn et al. n = 117	Yan et al. n = 139	Katodritou et al. n = 70	Katodritou et al. n = 40
Terapia	Schematy oparte na Bort i ChTx (38/12)	PI lub IMiD ± ChTx	Schematy oparte na PI, IMiD, nowe leki + ChTx, lub ChTx (78/28/17/26)	Schematy oparte na Bort, ChTx (58/12)	VRd lub 4-lekowe połączenia oparte na Dara
ORR (%)	76	78	80	77	94
CR (%)	16	21	39	17	41
VGPR (%)	22	22	17	26	19
Mediana PFS (mies.)	12	NA	16,9	13	25
Mediana OS (mies.)	18	23	30	20	Nie osiągnięto (3-letni OS = 70%)



Nowe podejście terapeutyczne



U około 50% pacjentów z PCL występuje t(11;14), która wpływa na wyniki leczenia



71 latek
MM w oparciu o kryteria SLiM-CRAB
PC: 23%
FISH: amp1q, TP53, t(11;14)
ICH: 80% ekspresji BCL2

Choroba nieleczonea tłęca się przez 8 mies.
Progresja biochemiczna: 1.1 → 2.4 g/dL



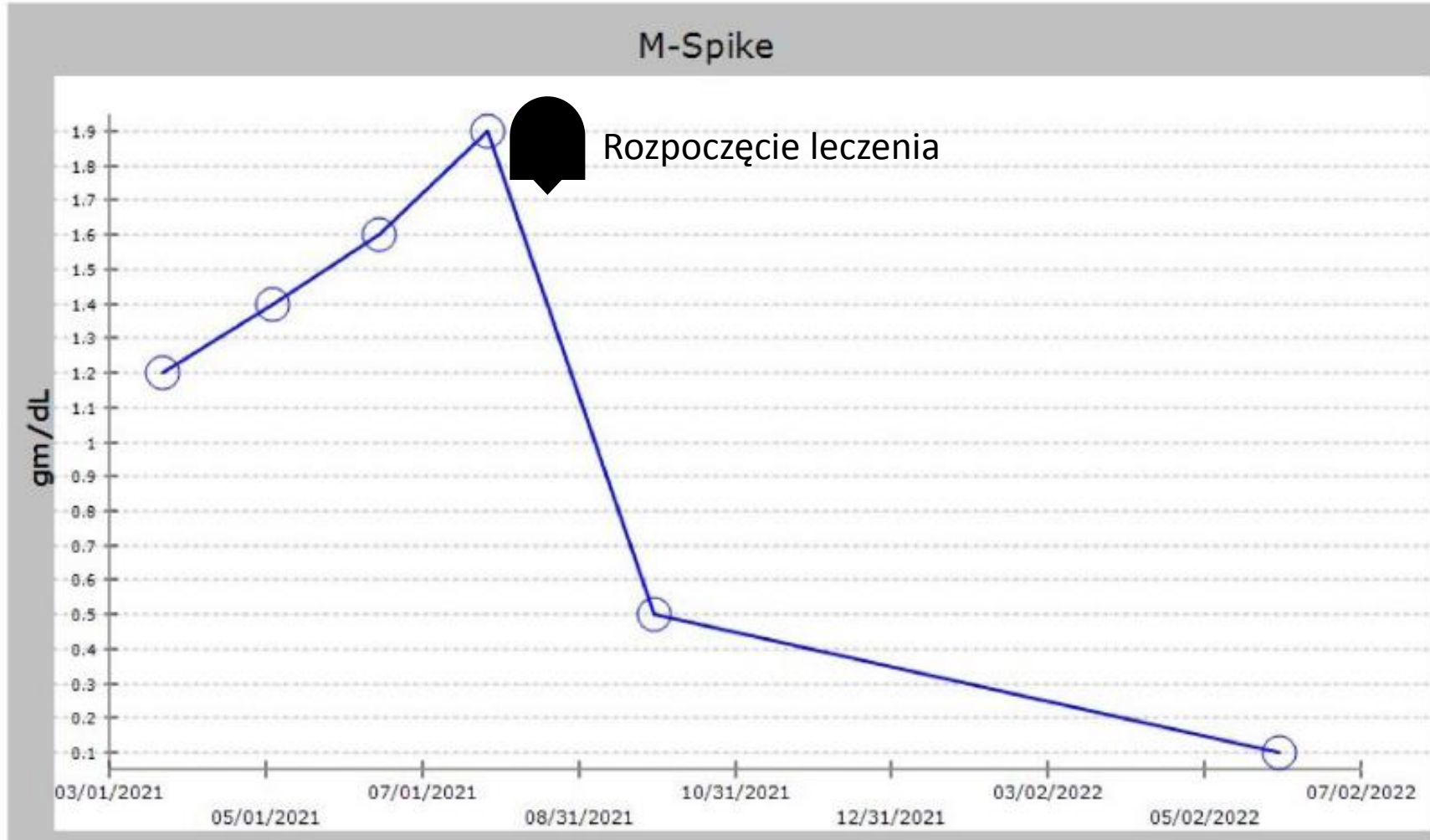
PLC z t(11;14) może być potencjalnie leczona inhibitorami BCL2, takimi jak **wenetoklaks**

Leczenie:

- wenetoklaks (600 mg, dni 1–15),
- karfilzomib (20 mg/m² dzień 1, 56 mg/m² dni 1, 8, 15 po pierwszej dawce),
- lenalidomid (25 mg dni 1–21),
- cyclofosfamid (300 mg/m² dni 1, 8, 15),
- deksametazon (40 mg dni 8, 15, 22).



Wyniki leczenia schematem opartym o wenetoklaks



Pacjent K.F. lat 75 leczony w Klinice Hematologii UJCM w Krakowie

pPCL(dgn 04. 2024 r.)

Męczliwość i drżenie mięśni kończyn dolnych z nasileniem od ostatnich 2 miesięcy

Stan ogólny średni, liczne obciążenia internistyczne, fizykalnie hepatosplenomegalia

Aspiracja szpiku kostnego - 37,4% plazmocytów, w rozmazie ręcznym 17% plazmocytów na obwodzie

Wykazano obecność dodatkowych kopii długiego ramienia chromosomu 1 pary (1q+), aberracja zaliczana do wysokiego ryzyka zgodnie z mSMART 3.0. Nie wykazano fuzji genów IGH/MAFB.

Nie ujawniono fuzji genów IGH/FGFR3. Utrata jednej kopii genu MAF może wskazywać na monosomię chromosomu 16 pary. Nie wykazano fuzji genów IGH/MAF.

WBC 24,18 H $10^3/\text{ul}$ [4,50 - 11,00] NEUT# 9,21 H $10^3/\text{ul}$ [1,80 - 8,00] HGB 7,3 L g/dl
[14,0 - 17,5] PLT 124 L $10^3/\text{ul}$ [150 - 440]

FLC Kappa **4170.00 mg/l [3,30 - 19,40] H** Lambda 10.10 mg/l [5,71 - 26,30]

Kappa-f/Lambda-f **412.8713 [0,26 - 1,65] H** **Beta2-Mikroglobulina 6.84 mg/L [1,09 - 2,53] H,**

Białko monoklonalne 23,0 g/l

Rozpoczęto leczenie w schemacie **DARA-Rd + V**

FLC Kappa	białko monoklonalne
pierwszej dawce 510.00 mg/l [3,30 - 19,40] H	pierwszej dawce 6,7 g/l
po 24 tygodniach 31.20 mg/l [3,30 - 19,40] H	po 24 tygodniach ujemne
Kappa-f/Lambda-f 1.00 [0,26 - 1,65]	

Efekt leczenia oceniono na CR (IF+)



Szpiczak

Intensyfikacja
leczenia oraz
monitorowanie
ściśle MRD.
Dążenie do
opracowania
„FIXED DURATION
THERAPY”



PCL

Schematy 4-lekowe
oparte na
daratumumabie
lub dostosowane
do rodzaju ryzyka
(wenetokaklaks)

Przyszłość

Przyszłością jest
leczenie za
pomocą BiTEs
oraz komórek
CAR T



13th

International Conference Complex treatment of plasma cell dyscrasias in 2025

September 5-6, 2025

Location: Jagiellonian University Medical College
St. Anna 12, 31-008 Krakow



September 5 2025 (Friday)

19:00 Welcome Dinner at "RESTUARACJA 3 RYBKI"

September 6 2025 (Saturday)

12:00-12:10 Jagiellonian University – opening the international conference
prof. Maciej Małecki and prof. Artur Jurczyszyn

Chairmen of the Session nr I: prof. Wiesław W. Jędrzejczak; prof. Aleksander Skotnicki; prof. Ewa Lech-Marańda

12:10-12:30 "CAR-T cell therapy in multiple myeloma – outpatient administration"
prof. MEERA MOHAN, Medical College of Wisconsin, USA

12:40-13:00 "How I treat plasma cell dyscrasias in India in 2025?"
prof. LALIT KUMAR, All India Institute of Medical Sciences, India

13:10-13:30 "Impact of disease progression, line of therapy and response on health-related quality of life in multiple myeloma"
prof. RAFAEL FONSECA, Mayo Clinic, USA

13:40-14:00 "Survival outcome for patients with multiple myeloma in France"
prof. XAVIER LELEU, Hematology, University, Poitiers, France

14:00-15:00 **COFFEE BREAK**

Chairmen of the Session nr II: prof. Tomasz Sacha, prof. Bogusław Machaliński; prof. Krzysztof Giannopoulos

15:00-15:20 "Immunotherapy in high risk multiple myeloma"
prof. MICHAEL O'DWYER, University of Galway, Ireland

15:30-15:50 "Waldenstroem macroglobulinemia – how I treat in 2025?"
prof. IVAN SPICKA, Charles University, Czech Republic

16:00-16:20 "Optimal use of T-cell engaging bispecific antibodies in multiple myeloma"
prof. HERMANN EINSELE, University Hospital of Würzburg, Germany

16:30-16:50 "Polish algorithm for therapy of multiple myeloma in 2025"
prof. ARTUR JURCZYSZYN, Jagiellonian University, Kraków, Poland

18:00 **Dinner at the "WILLA DECJUSZA"**

