

Multipel myeloom en de ziekte van Waldenström: overeenkomsten en verschillen!



Marie José Kersten



Multipel myeloom en de ziekte van Waldenström

- Overeenkomsten en verschillen:
 - Voorkomen van de ziekte
 - Klachten, ziekteverschijnselen
 - Ontstaan van de ziekte
- Standaardbehandeling MM en MW
- **Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling**

Voorkomen van de ziekte

- Beiden vrij **zeldzaam**:
 - Multipel myeloom (MM) 800-1000 nieuwe patiënten per jaar
 - Morbus Waldenström (MW) ongeveer 100
- Vaker bij mannen dan bij vrouwen
- Gemiddelde **leeftijd** bij diagnose 60-65 jaar
- <5% is bij diagnose < 40 jaar
- Kan familiair voorkomen, geen duidelijke oorzaken
- Beiden hebben een voorfase (**MGUS**)

MM en de ziekte van Waldenström: definities

De **ziekte van Waldenström**:
lymfoplasmocytoid lymfoom in het
beenmerg met M-proteïne
(=paraproteïne) in het bloed

Multipel myeloom (de ziekte van
Kahler): plasmaceltumor in het
beenmerg

Beiden:

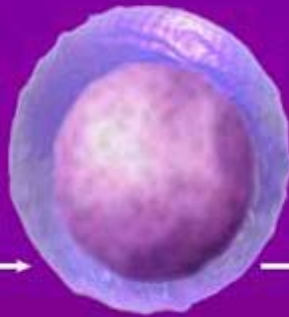
- ontstaan in het **beenmerg** in
ontspoorde **afweercellen**
- Hebben (bijna) altijd een **Mproteïne**

Normale B-cel ontwikkeling

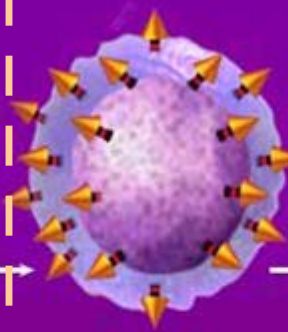
← Beenmerg → ← Bloed, lymfklieren →



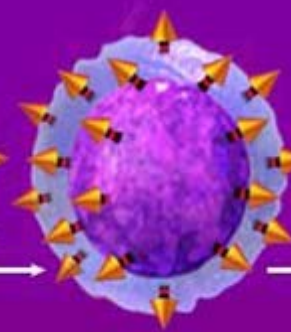
Pluripotente
stamcel



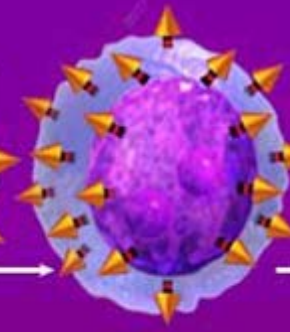
Lympha-
tische
stamcel



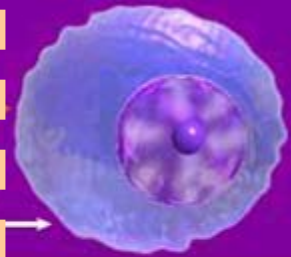
Pre-B cel



B cel



Geactiv.
B cel

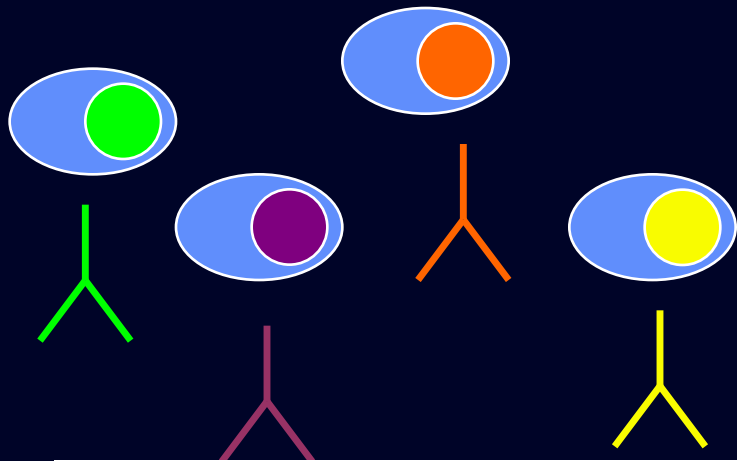


Plasmacel

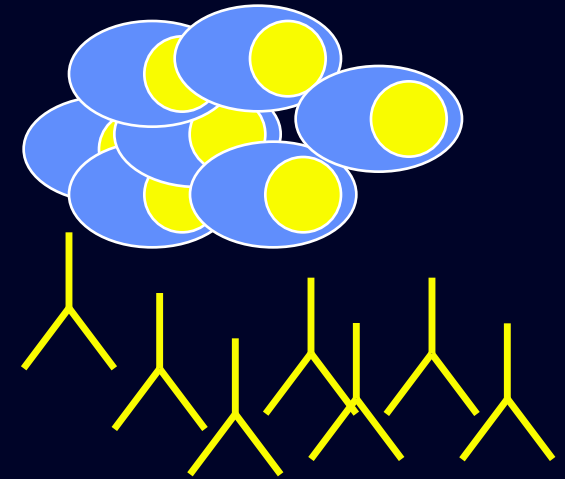
CD20

CD138

Immuunglobulines/M-proteine



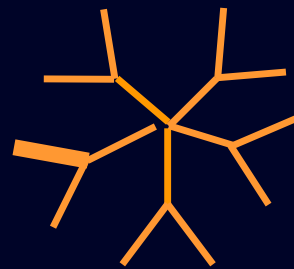
immuunglobulines



M-proteine



IgA, IgG



IgM,
macroglobuline

MGUS en sluimerende vorm

- **MGUS**: monoclonal gammopathy of unknown significance
 - Mproteïne < 30 g/l, <10% in beenmerg
 - Bij MM meestal IgG of IgA
 - Bij MW meestal IgM
 - Komt heel vaak voor: 3% van de mensen boven de 50 jaar heeft een Mproteïne! Slechts een deel daarvan ontwikkelt een MM of MW
 - **Sluimerende vorm**: wel MM of MW maar geen klachten of symptomen
- MGUS en sluimerende vorm: *niet* behandelen!

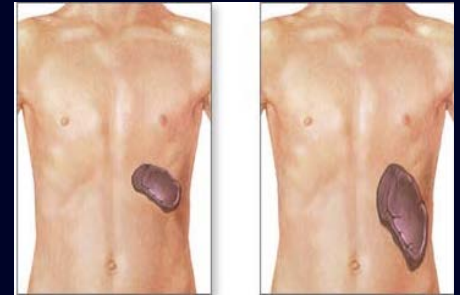
MM en MW: deels dezelfde ziekteverschijnselen

- moeheid, **bloedarmoede**
- Infecties
- Klachten/verschijnselen t.g.v. het **Mproteïne**:
 - Hyperviscositeit (hoofdpijn, suf, problemen met zien, kortademigheid)
 - Bloedafbraak, cryo, ...
 - amyloidose

Ziekteverschijnselen typisch voor de ziekte van Waldenström:

Klachten meer lijkend op andere vormen van **lymfklierkanker**

- Vergrote lymfklieren (15-30%)
- Vergrote lever/milt (15-30%)



Echt typisch voor MW:

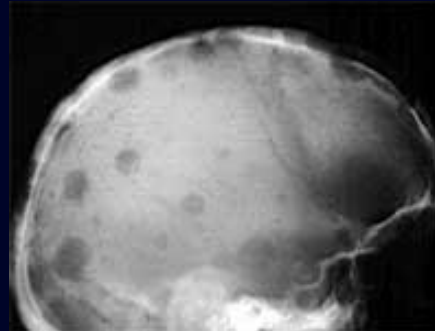
ä **Neuropathie:**

- Pijn
- Tintelingen
- Moeilijk lopen
- krachtsverlies



Ziekteverschijnselen typisch voor multipel myeloom:

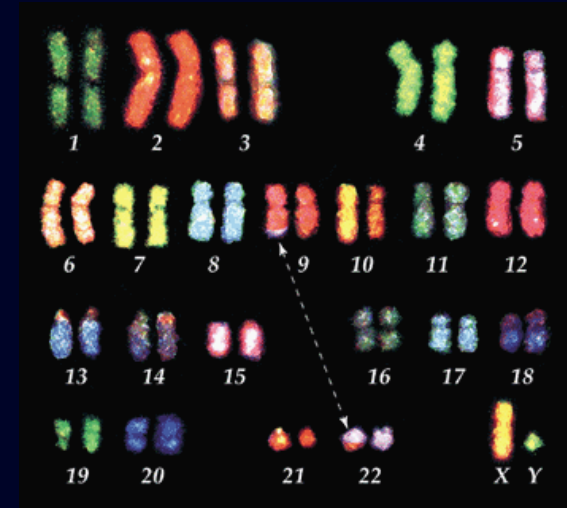
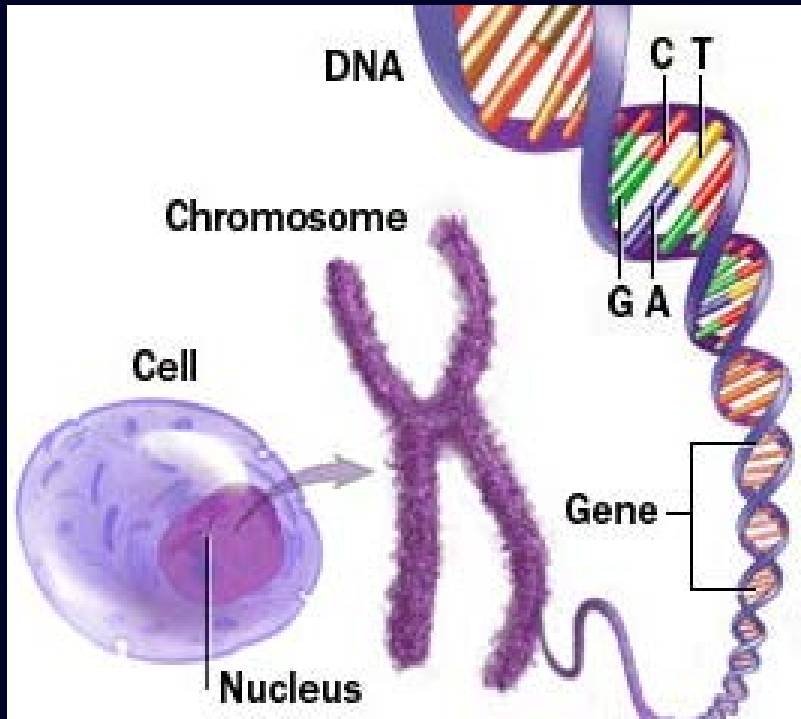
- **Botziekte:**
 - Bothaarden → botbreuken, wervelinzakkingen
 - Te hoog calcium in het bloed
- **nierproblemen**



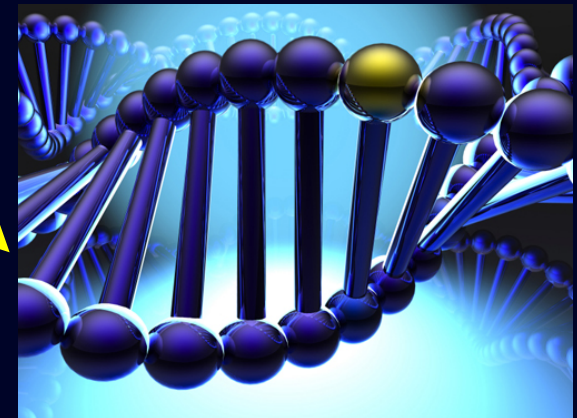
Ontstaan van de ziekte: Belangrijk voor zowel MM als MW:

- Beter begrip van wat er in de tumorcel zelf mis gaat (mutaties, signalering ("bedrading"))
- Interactie van de tumorcel met de omgeving in het beenmerg

Korte inleiding moleculaire biologie...

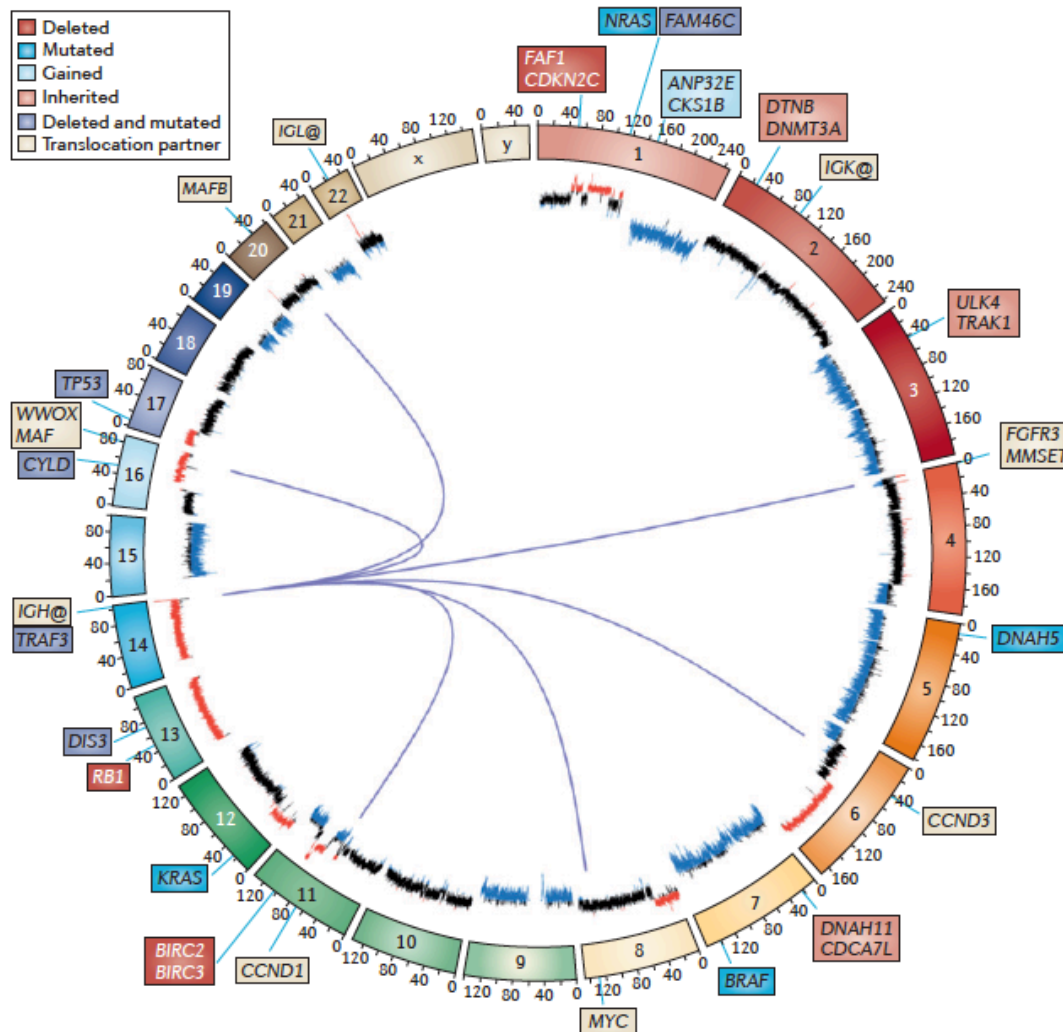


Chromosomafwijking



Moleculaire afwijking

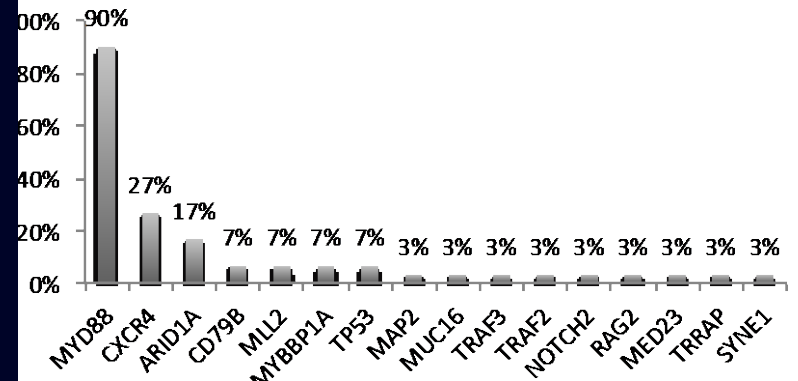
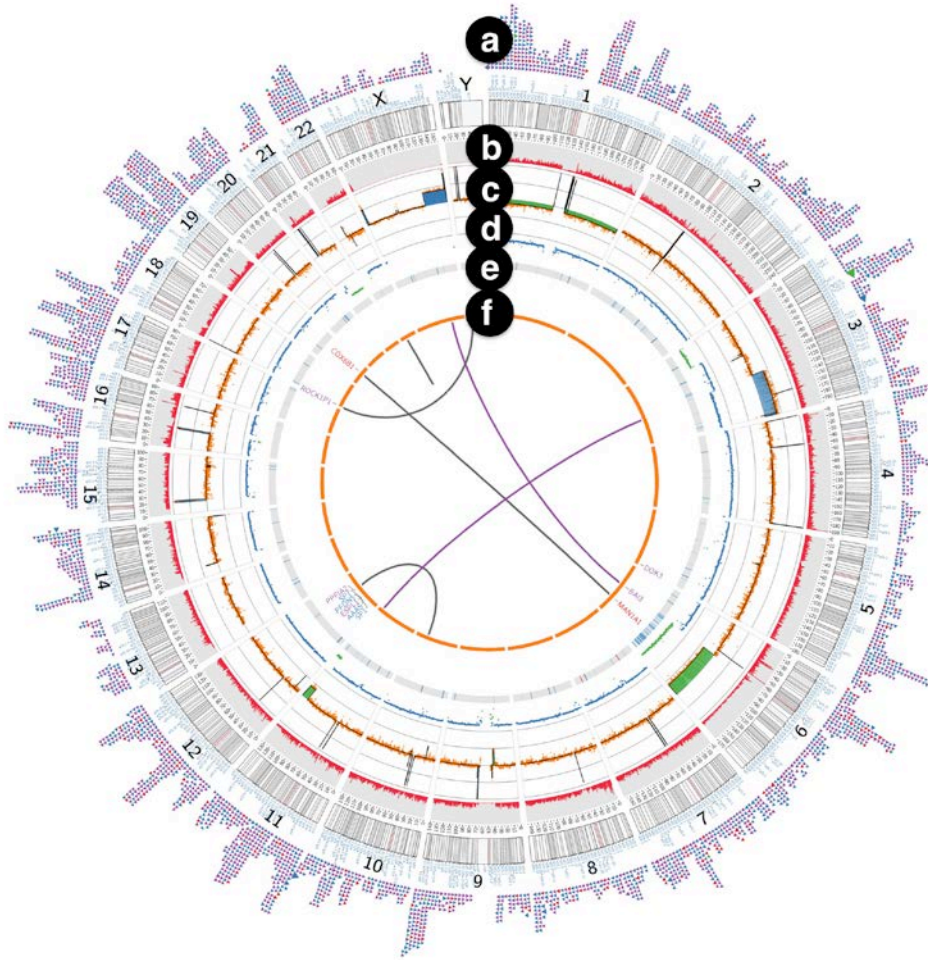
MM: vrij complexe afwijkingen



- vaak uitwisseling deel chromosoom
- Verlies of verdubbeling deel chromosoom
- daarnaast gemiddeld 35 mutaties per MM

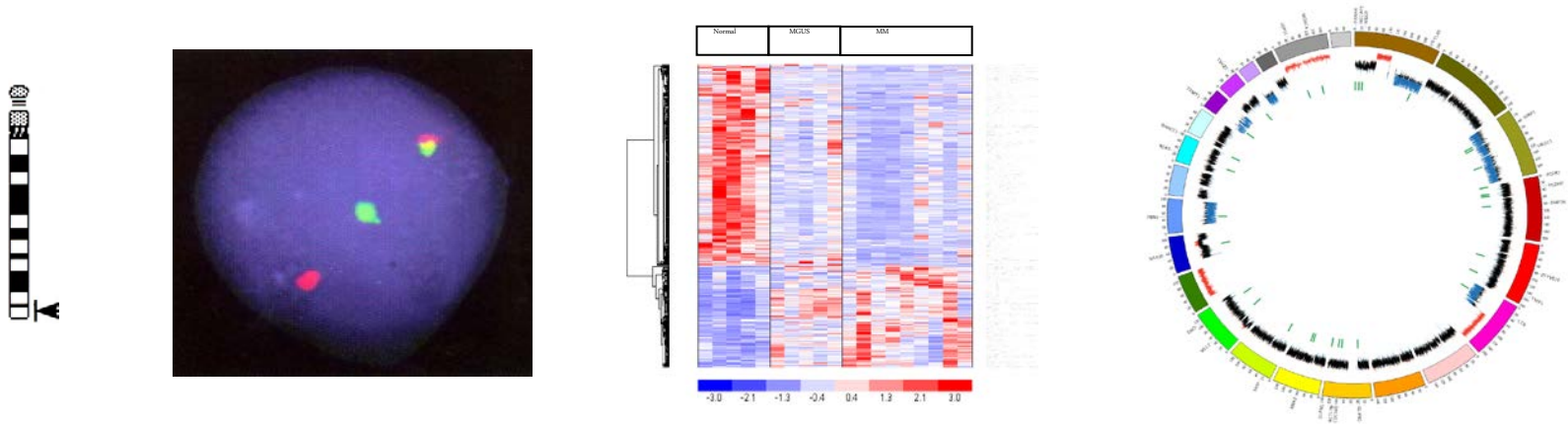
Morgan, Nat
Rev Cancer
2012

MW: relatief simpel: 90% MYD88 mutatie



- 90% heeft een MYD88 mutatie
- Daarnaast o.a. CXCR4, ARID1A mutaties, 6q-

“Personalized Cancer Treatment”



Cytogenetica - FISH - gene expression profiling - next generation sequencing

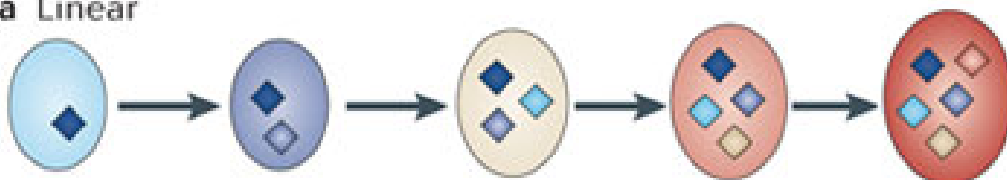
DOEL; voor iedere individuele patiënt alle genmutaties analyseren die ervoor zorgen dat de kanker groeit (“driver mutaties”). Weten welke therapie bij deze set van mutaties de ziekte geneest dan wel zo lang mogelijk onderdrukt.

Dit zowel bij diagnose als bij recidief.

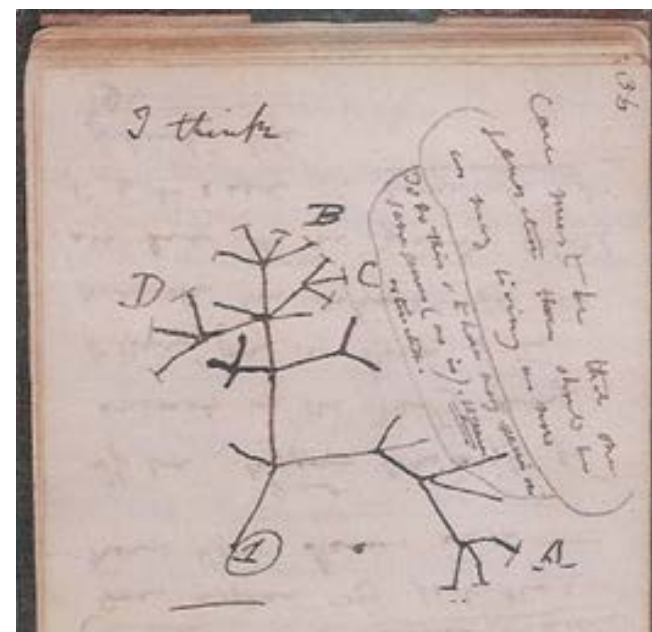
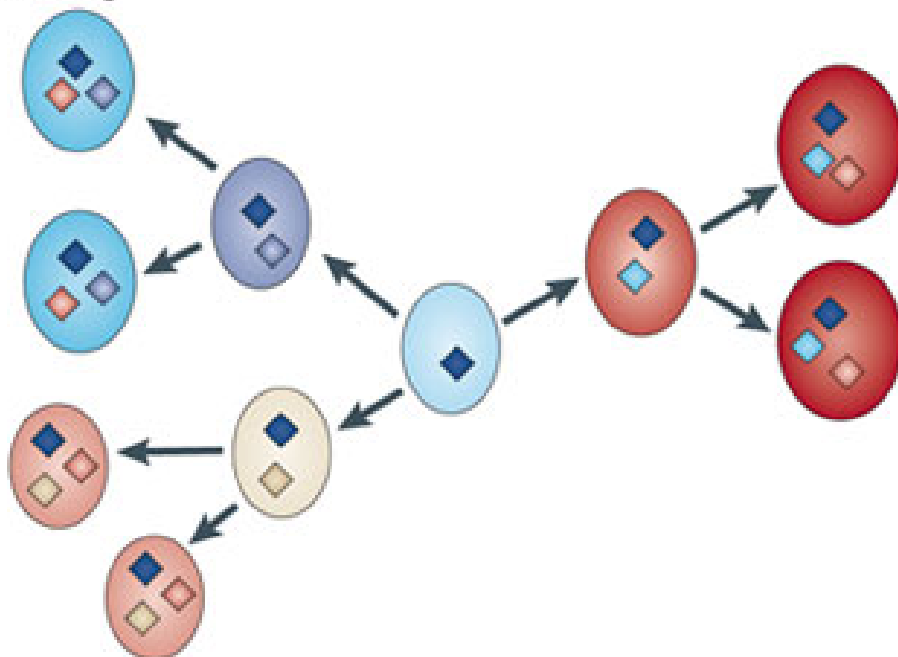


De evolutie volgens Darwin

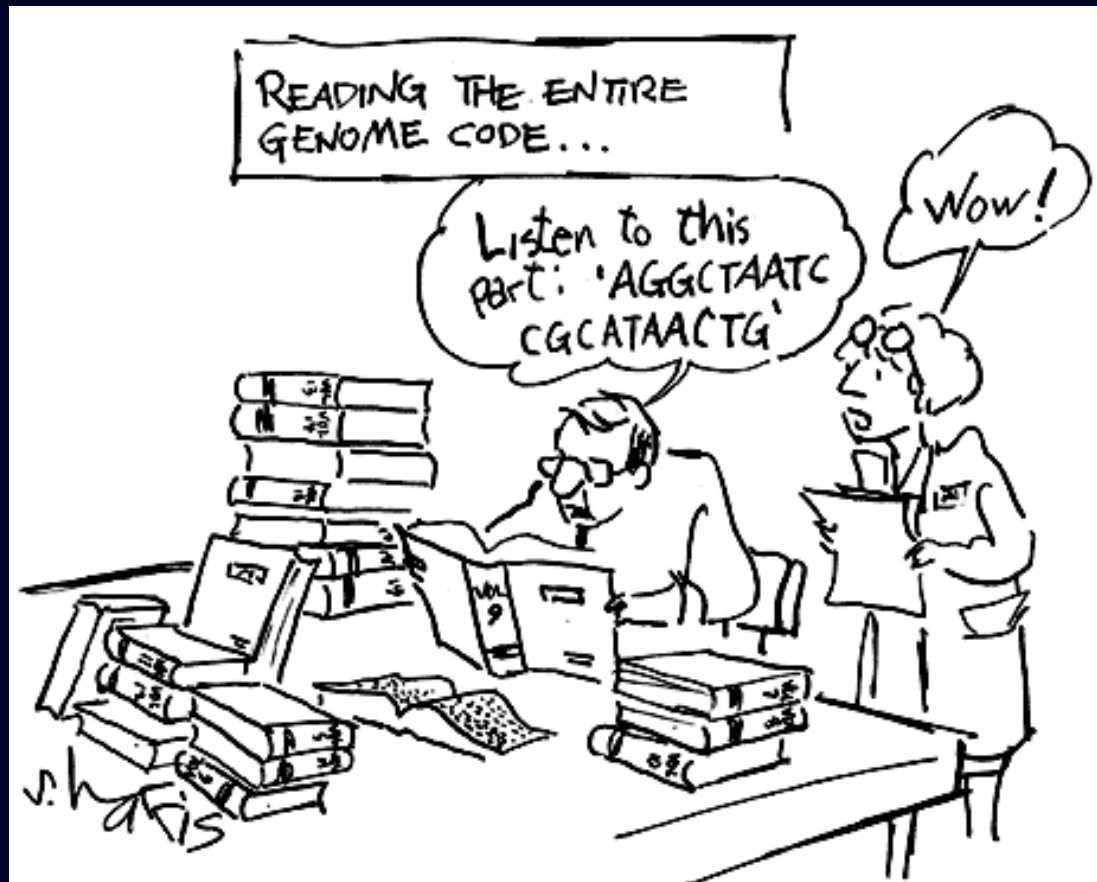
a Linear



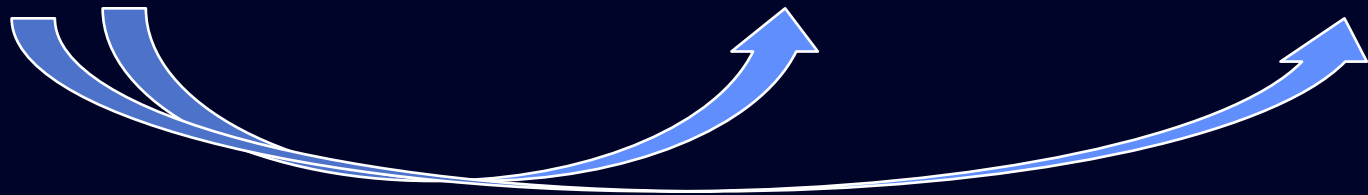
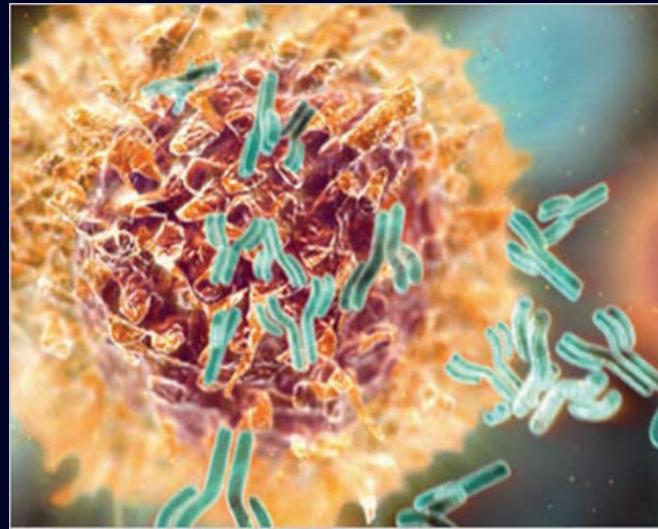
b Branching



Belangrijk: u bent meer dan de som van uw genen....



Behandeling



Behandeling MM \leq 65 jaar

Inductie chemotherapie
3 middelen



stamcelmobilisatie



Vraagstelling nieuwe studies (HOVON95:
Kunnen de nieuwe middelen een
stamceltransplantatie overbodig maken??

- Tijdens inductie
- Consolidatie
- Onderhoud

Behandeling MM > 65 jaar

- **Patiënten > 65 jr**
 - melphalan + prednison + thalidomide (MPT) is beter dan MP (o.a. HOVON50 studie)
 - MP + bortezomib (MPV) is beter dan MP
 - Nieuwe studies: MP + lenalidomide lijkt niet beter dan MP + thalidomide (H87 studie)
 - standaard: MPV
- **Onderhoudsbehandeling?** (duur?)
- Meer gerichte behandeling (zowel op effectiviteit als toxiciteit gestuurd)

Proteasoomremmers

- **Afvalfabriek van de cel** (bij MM/MW al overbelast)
- **Remmen NFkB** (signaleringspad)
- **Bortezomib/Velcade:**
 - Intraveneus → subcutaan
 - Snel effect
 - Nierinsufficiëntie
 - Ook effect op botziekte?
- **Bijwerkingen:**
 - Beenmerg, bloedplaatjes
 - Neuropathie: dosisaanpassing!!!
 - Infecties (gordelroos)

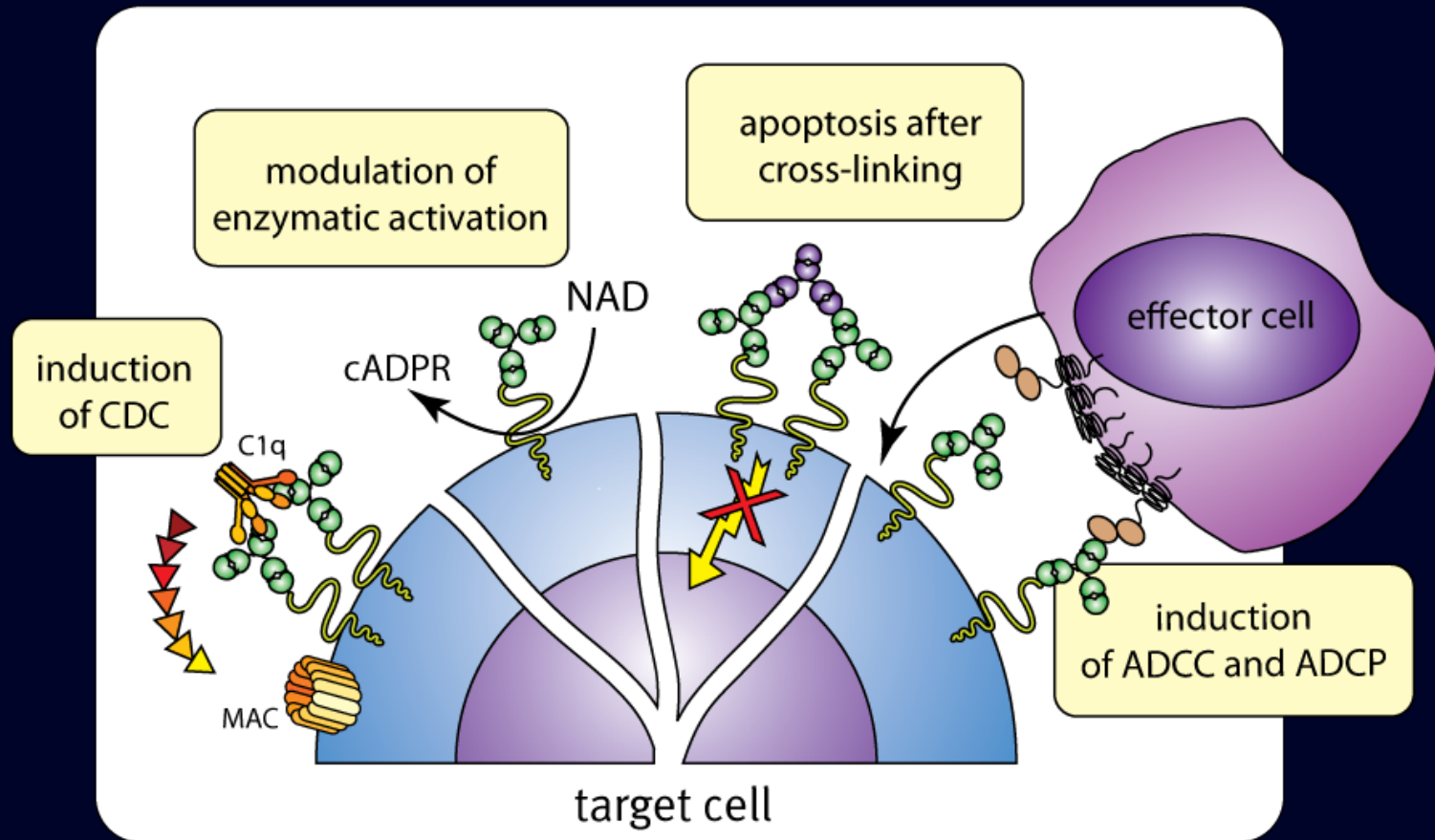
Nieuwe proteasoomremmers

- **Carfilzomib**
 - Irreversibele remming proteasoom → effectiever?
Carthadex studie
 - Bijna geen neuropathie!
- **Ixazomib: oraal, bijna geen neuropathie → HOVON126 studie (ouderen)**
- **Marizomib: Salinospora**

Nieuwe middelen bij MM: imids

- **Imids:**
 - activeren het eigen afweersysteem
 - verstoren de interactie tussen tumorcel en omgeving
 - remmen vorming nieuwe bloedvaatjes
- **Thalidomide:**
 - slaapmiddel: → aangeboren afwijkingen
 - Bijwerkingen: slaperig, neuropathie, trombose
- **Lenalidomide:**
 - Veel sterker effect op afweersysteem
 - Veel minder bijwerkingen
- **Pomalidomide:**
 - werkt bij 30% van de patiënten die niet meer op lenalidomide en bortezomib reageren; gemiddelde duur respons slechts 4 maanden

Antistoffen tegen myeloomcellen



- Elotuzumab (anti-CS1)
- Daratumumab (anti-CD38): verschillende studies, ook i.c.m. lenalidomide en bortezomib

Class	Mechanism of action
<i>Immunomodulatory agents</i> Thalidomide Lenalidomide Pomalidomide	Direct antitumor activity and indirect immunomodulatory and antiangiogenic effects
<i>Proteasome inhibitors</i> Bortezomib Carfilzomib Marizomib (NPI-0052) Delanzomib (CEP-18770) Ixazomib (MLN9708) Oprozomib	Proteasome inhibition results in accumulation of proteins within the myeloma tumor cells, which results in growth arrest and cell death
<i>Monoclonal antibodies (mAbs)</i> Elotuzumab (HuLuc63); anti-CS1 Siltuximab (CNTO 328); anti-IL6 Daratumumab; anti-CD38 Lorvotuzumab (IMGN901); anti-CD56-conjugated to DM1 BT062; anti-CD138-conjugated to DM4 Denosumab; anti-RANKL BHQ880; anti-DKK1 IPH2101 (1-7F9); anti-KIR2DL1/2/3	Direct induction of tumor cell apoptosis via inhibition or activation of target molecules, as well as CDC and ADCC. Other newly developed mAbs are directed against cellular or non-cellular components of the bone marrow microenvironment resulting in neutralization of growth factors, inhibition of angiogenesis, modulation of mediators of bone disease, and enhancement of the host antitumor immune response. Antibody-drug conjugates specifically deliver cytotoxic drugs, such as the potent antimicrotubule agents DM1 and DM4, to the myeloma tumor cells
<i>Histone deacetylase inhibitors</i> Vorinostat Panobinostat Romidepsin	Modulation of gene expression, interference with protein degradation via inhibition of the aggresome pathway, as well as interference with the interaction of myeloma cells with the microenvironment
<i>mTOR inhibitors</i> Everolimus Temsitrolimus	The mammalian target of rapamycin (mTOR) is a serine-threonine kinase and a downstream mediator of the PI3 K/Akt pathway regulating translation of proteins involved in myeloma growth and survival
<i>Akt inhibitors</i> Perifosine	Inhibition of Akt and activation of JNK
<i>Kinesin spindle protein inhibitors</i> ARRY-520	Kinesin spindle protein (KSP) is a microtubule-associated motor protein essential for cell cycle progression. Inhibition of KSP blocks cell cycle progression and induces apoptosis
<i>MEK inhibitors</i> Selumetinib (AZD6244)	MEK inhibition results in decreased proliferation and survival of myeloma cells, as well as inhibition of osteoclast differentiation and bone resorption
<i>BH3 mimetics</i> Obatoclax mesylate ABT-737 ABT-263 (navitoclax)	BH3 mimetics bind to anti-apoptotic Bcl-2 family members. Thereby these drugs inhibit binding of pro-apoptotic proteins to the hydrophobic groove of anti-apoptotic proteins

Behandeling ziekte van Waldenstrom anno 2014

- **Als geen klachten: wait and see!**
- **1^e lijn:** Immunochemotherapie: R-CP, DRC
- Hyperviscositeit: plasmaferese (en immunochemo)
- **2^e lijn en verder:** afhankelijk van 1^e lijn en respons
- Veel nieuwe en veelbelovende middelen
- Geen enkel middel geregistreerd voor MW
- Meer studies nodig, m.n. gerandomiseerd!

Nieuwe behandelingsmogelijkheden: achtergrond

- **'Nieuwe' chemotherapie**
(bendamustine)
- **Nieuwe antistoffen**
 - gericht tegen andere eiwitten op de WM cel
 - gekoppeld aan chemotherapeuticum
- **Interactie met de omgeving:**
proteasoomremmers, Imids
- Beter begrip van wat er in de lymfoomcel mis gaat
(signalering) → slimme remmers

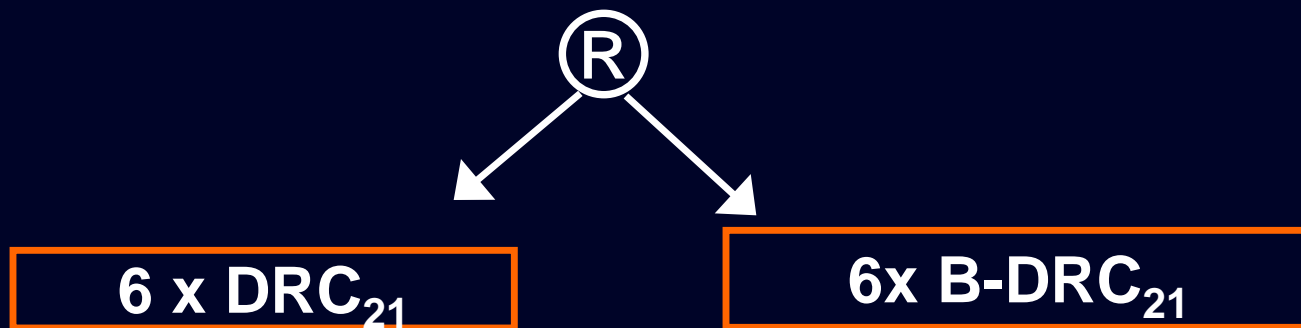
Bortezomib/Velcade

(remt o.a. NFkB activatie)

- **Ervaring bij M. Waldenstrom:**
 - Nog vrij beperkt
 - Lijkt effectief en werkt snel
 - meer studies nodig
- **Bijwerkingen**
 - Beenmergsuppressie, bloedplaatjes
 - **neuropathie**
 - Infecties, diarree
- meer effectief **i.c.m. Dexamethason**

ECWM studievoorstel: DRC vs B-DRC

- Fase III, WM, 1e lijn
- Indicatie voor behandeling
- Geen ernstige andere aandoeningen
- Standaardarm: DRC (dexa, rituximab, cyclofosfamide)
- Experimentele arm: DRC + bortezomib
- Deelname o.a. Duitsland, Griekenland, Italië, Spanje, Frankrijk, UK, Scandinavië, NL **HOVON**

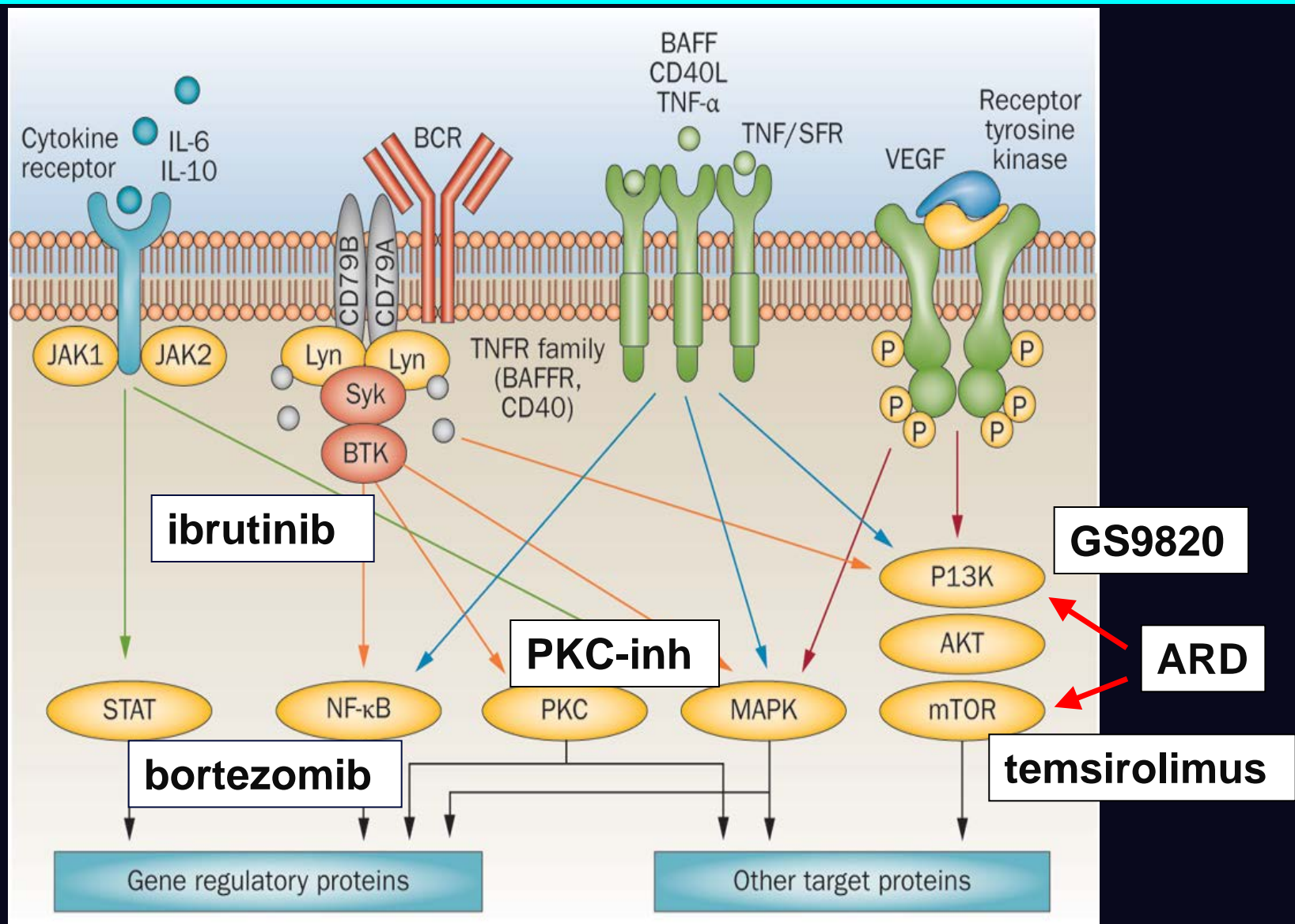


HOVON124 studie

- **Eerste HOVON studie MW!**
- **Voor patiënten met recidief MW**
- **Nieuwe proteasoomremmer ixazomib in combinatie met rituximab en dexamethason**
- **Gevolgd door 2 jaar rituximab onderhoud**
- **Mogelijke voordelen: oraal middel, minder neurotoxisch, minder bijwerkingen**
- **Samenwerking HOVON met België en Griekenland**
- **Start november 2014**

NHL: Targeted therapy: focus on pathways

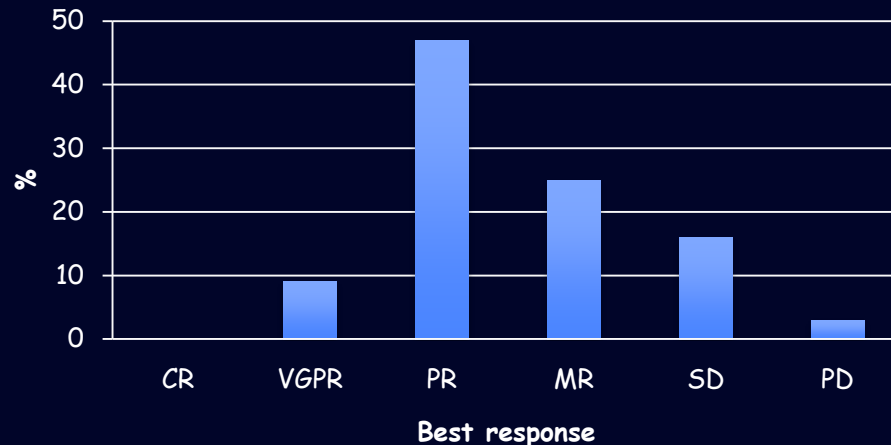
Younes Nat Rev Oncol 2012



Ibrutinib

- Btk remmer, tabletten
- Fase II studie dr Treon 63 patiënten
- 420 mg ibrutinib gedurende 2 jaar
- Respons: 83% (incl. MR, geen CR)
- IgM daalde gem. van 32 naar 12 g/l
- Hematocriet steeg van 31 naar 39.7%
- BM infiltratie daalde van 70 naar 40%

Response rates



Ibrutinib en andere remmers

- Op dit moment geen studies open met ibrutinib bij patienten met MW (ook niet in Boston)
- Diverse studies in ontwikkeling
- Nog niet verkrijgbaar buiten studieverband
- Registratie is aangevraagd bij de FDA ("breakthrough destination"); EMA volgt
- In november start studie met nieuwe BTK remmer van Acerta (6 centra USA, 2 Engeland, 1 in Nederland (AMC))

LLPC

- Doel: nieuwe middelen ook in NL sneller in studieverband in kunnen zetten voor patiënten met NHL
- Samenwerkingsverband AMC, VUMC, ErasmusMC, AVL, UMC Groningen, UMC Utrecht, Nieuwegein, LUMC
- www.hovon.nl/werkgroepen/LLPC
- Belangrijk: ook voor patiënten inzichtelijk maken welke studies er lopen en wat de uitkomsten van studies zijn!

Conclusies

- **Veel nieuwe ontwikkelingen MM en MW**
- **Overeenkomsten maar ook belangrijke verschillen**
- **Meer kennis over ontstaan van de ziekte →**
- **Nieuwe behandelingsmogelijkheden**
- **Meer mogelijkheden voor behandeling in studies ook in Nederland**
- **Kenniscentrum MW in Nederland: samen met Bing Center en met de patientenvereniging**