VI Międzynarodowa Konferencja
6th International Conference

„Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2017 roku”

“Complex treatment of plasma cell dyscrasia in 2017”

2 września 2017 r. | September 2nd, 2017
Kraków, Międzynarodowe Centrum Kultury, | Cracow, International Cultural Center,
Rynek Główny 25

15.00–15.10 **dr hab. Artur Jurczyszyn, prof. Aleksander B. Skotnicki**, Katedra Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum – otwarcie konferencji

15.10–15.15 **prof. Maciej Małecki**, Dziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum – otwarcie konferencji

15.15–15.45 **prof. Shaji Kumar**, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA
Leczenie amyloidozy i zespołu POEMS w 2017 roku

16.00–16.30 **prof. Evangelos Terpos**, Department of Clinical Therapeutics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Ateny, Grecja
Nowoczesne leczenie nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytowego i rola minimalnej choroby resztkowej

16.45–17.15 **prof. Sundar Jagannath**, The Mount Sinai Hospital, Nowy Jork, USA
Leczenie opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytowego: wiele nowych terapii

(przerwa kawowa do 17.45)

17.45–18.15 **prof. Jorge J. Castillo**, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA
Jak leczę chorobę Waldenströma w 2017 roku

18.30–19.00 **prof. Alessandro Gozzetti**, Division of Hematology, University of Siena, Siena, Włochy
Zajęcie centralnego systemu nerwowego przez szpiczaka – od diagnozy do terapii: czy coś się zmieniło?

Organizatorzy: Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Katedra Hematologii UJ CM, Biuro Kongresów Jordan http://www.kongres.jordan.pl/en

Sponsorzy: Alvogen Poland Sp. z o.o., Adamed Sp. z o.o., Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Biokom Baka Olszewski Sp. jawna, Celgene Sp. z o.o., CSL Behring Sp. z o.o., Karyopharm, Takeda Polska Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

15.00–15.10 **assoc. prof. Artur Jurczyszyn, prof. Aleksander B. Skotnicki**, Jagiellonian University Medical College Department of Hematology, Kraków – opening the conference

15.10–15.15 **prof. Maciej Małecki**, Dean of Faculty of Medicine Jagiellonian University Medical College, Kraków – opening the conference

15.15–15.45 **prof. Shaji Kumar**, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA
Managing and therapy of amyloidosis in 2017 and POEMS syndrome

16.00–16.30 **prof. Evangelos Terpos**, Department of Clinical Therapeutics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
Modern treatment of newly diagnosed myeloma and role of residual disease

16.45–17.15 **prof. Sundar Jagannath**, The Mount Sinai Hospital, New York, USA
Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: many new therapies

(coffee break until 17.45)

17.45–18.15 **prof. Jorge J. Castillo**, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA
How I treat Waldenström's Macroglobulinemia in 2017

18.30–19.00 **prof. Alessandro Gozzetti**, Division of Hematology, University of Siena, Siena, Italy
Central nervous system involvement by multiple myeloma – from diagnosis to therapy: has something changed?

Organizers: The Myeloma Treatment Foundation, Department of Hematology of the Cracow University Hospital, Congress Bureau Jordan Group http://www.kongres.jordan.pl/en

Sponsors: Alvogen Poland Sp. z o.o., Adamed Sp. z o.o., Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Biokom Baka Olszewski Sp. jawna, Celgene Sp. z o.o., CSL Behring Sp. z o.o., Karyopharm, Takeda Polska Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Partner medialny:

VI Międzynarodowa Konferencja **„Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2017 roku”** jest wyjątkowym spotkaniem naukowym organizowanym w Krakowie przez Fundację Centrum Leczenia Szpiczaka, Oddział Krakowski Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Katedrę Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Program konferencji dotyczy interdyscyplinarnej i kompleksowej opieki nad chorymi na amyloidozę, szpiczaka plazmocytowego, chorobę Waldenströma oraz zespół POEMS.

Wielospecjalistyczna terapia stwarza pacjentom szansę wysokiej skuteczności leczenia i poprawy jakości życia w dobrym komforcie. W ostatnich latach zarejestrowano na świecie kilkanaście specyfików w terapii szpiczaka i dzięki stałemu postępowi jest możliwa optymalizacja leczenia oraz znaczne przedłużenie życia w dobrym komforcie.

W tym roku zaproszenie do Małopolski przyjęli znani eksperci ze Stanów Zjednoczonych, Grecji oraz Włoch, co dowodzi braku granic dla medycyny, jak również wzajemnej stymulacji intelektualnej ponad różnicami narodowościowymi. Cieszymy się, że możemy gościć wybitnych naukowców w Krakowie, miejscu najstarszego polskiego ośrodka hematologicznego. Mamy nadzieję, iż przybyli goście będą mogli zasmakować w pięknie historycznej stolicy Polski oraz zwiedzić miejsce wyjątkowe, jakim jest Pałac biskupa Erazma Ciołka.

Dziękujemy zaprzyjaźnionym firmom: Alvogen Poland Sp. z o.o., Adamed Sp. z o.o., Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Biokom Baka Olszewski Sp. jawna, Celgene Sp. z o.o., CSL Behring Sp. z o.o., Karyopharm, Takeda Polska Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. oraz Sanofi-Aventis Sp. z o.o. za pomoc w zorganizowaniu konferencji. Mamy nadzieję, iż to spotkanie przyczyni się do rozwoju nowoczesnego leczenia dyskrazji plazmocytowych w Polsce, gdzie nadal wiele innowacyjnych leków czeka na refundację.

Wysoki Patronat nad konferencją wybitnych postaci: Ministra Zdrowia dra Konstantego Radziwiłła, Metropolity Krakowskiego Kardynała Stanisława Dziwisza, Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego prof. Wojciecha Nowaka, Wojewody Małopolskiego Józefa Pilcha, Marszałka Województwa Małopolskiego Jacka Krupy, Prezydenta Miasta Krakowa prof. Jacka Majchrowskiego, Prezesa Okręgowej Izby Lekarskiej w Krakowie prof. Andrzeja Matyi oraz Prezesa Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów prof. Tadeusza Robaka daje nam, lekarzom, poczucie, iż nie jesteśmy sami w codziennej walce o zdrowie i życie powierzonych naszej opiece pacjentów.

Dr hab. med. Artur Jurczyszyn
Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

The 6th International Conference **“Complex treatment of plasma cell dyscrasia in 2017”** is a unique scientific meeting organized in Cracow by Myeloma Treatment Foundation Center, Cracow Branch of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, and the Department of Hematology, Jagiellonian University. Program of the Conference focuses on interdisciplinary and multimodal therapy of patients with amyloidosis, multiple myeloma, Waldenström's disease and POEMS syndrome.

Complex treatment raises chances for better therapeutic outcomes and quality of life improvement. Several novel anti-myeloma therapies have been authorized worldwide in recent years. Constant progress in research resulted in optimization of treatment, marked improvement of survivals and quality of life.

This year, invitation to Małopolska has been accepted by outstanding specialists from the United States, Greece and Italy, which confirms that medicine knows no borders and that mutual intellectual stimulation is above any national differences. We are delighted to host such widely recognized researchers in Cracow, the location of the oldest hematological center in Poland. We hope that our Guests will have an opportunity to enjoy the beauty of the historical capital of Poland, and to visit a unique site, the Bishop Erazm Ciołek Palace.

We would like to thank Alvogen Poland Sp. z o.o., Adamed Sp. z o.o., Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Biokom Baka Olszewski Sp. jawna, Celgene Sp. z o.o., CSL Behring Sp. z o.o., Karyopharm, Takeda Polska Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. and Sanofi-Aventis Sp. z o.o. for supporting us in organization of this Conference. We hope that this meeting will contribute to the development of modern treatment of plasma cell dyscrasia in Poland, where many innovative therapies are still not reimbursed.

Honorary Patronage from distinguished persons: Minister of Health, dr Konstanty Radziwiłł, Archbishop of Cracow, Cardinal Stanisław Dziwisz, Rector of the Jagiellonian University, prof. Wojciech Nowak, Governor of Małopolska Province Józef Pilch, Marshal of Małopolska Region, Jacek Krupa, President of Cracow, prof. Jacek Majchrowski, President of Regional Medical Chamber in Cracow, prof. Andrzej Matyja, and President of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, prof. Tadeusz Robak gives us, physicians, the feeling that we are not alone during our everyday struggle for health and life of our patients.

Artur Jurczyszyn, M.D., Ph.D., Associate Professor
Professor Aleksander B. Skotnicki, M.D., Ph.D.

Honorowy Patronat
Minister Zdrowia
Dr **Konstanty Radziwiłł**

Ministerstwo Zdrowia
Patronat Honorowy Ministra Zdrowia

Ministerstwo Zdrowia
Gabinet Polityczny

Warszawa,

BMB.077.73.2017

Pan
Dr hab. med. Artur Jurczyszyn
Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka

Szanowny Panie Odbiorze,

uprzejmie informuję, że Minister Zdrowia Konstanty Radziwiłł wyraził zgodę na objęcie honorowym patronatem VI Międzynarodowej Konferencji pt.: „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2017 roku".

Zgodnie z ustaleniami poczynionymi z Biurem Prasy i Promocji Ministerstwa Zdrowia proszę, aby logo Ministerstwa Zdrowia zamieszczane na materiałach promocyjnych (np. komunikat, zaproszenie, informacja prasowa) było wyróżnione i nie znajdowało się w sąsiedztwie ewentualnych firm z branży medycznej lub farmaceutycznej. Ponadto organizator powinien dołożyć wszelkich starań, aby w przypadku poruszania przez prelegentów tematów dotyczących działań prowadzonych przez Ministerstwo Zdrowia, były one prezentowane w sposób obiektywny.

SZEF GABINETU POLITYCZNEGO

Ministerstwo Zdrowia
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

Telefon (22) 634 96 00
e-mail: kancelaria@mz.gov.pl
www.mz.gov.pl

Honorowy Patronat
Arcybiskup Metropolita Krakowski
Kardynał **Stanisław Dziwisz**

Stanisław Kardynał Dziwisz
Arcybiskup Metropolita Krakowski

Kraków, 20 marca 2017 r.

Szanowny Panie Prezesie,

Obejmuję honorowym patronatem VI Międzynarodową Konferencję pt. „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2017 roku" organizowaną przez Polskie Towarzystwo Hematologów i Transjuzjologów i Fundację Centrum Leczenia Szpiczaka we wrześniu 2017 roku.

Organizatorom przedsięwzięcia przesyłam serdeczne życzenia Bożego błogosławieństwa w przygotowaniach i przebiegu tegorocznej Konferencji oraz licznych jej owoców dla dobra i zdrowia pacjentów.

Z serdecznym pozdrowieniem i życzeniem : Szczęść Boże!

Stanisław kard. Dziwisz

Szanowny Pan Prezes
Dr n. med. Artur Jurczyszyn
Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka
ul. Ignacego Łukaszewicza 1
31 - 429 Kraków

Honorowy Patronat
Rektor Uniwersytetu Jagiellońskiego
Prof. dr hab. med. **Wojciech Nowak**

REKTOR
UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
W KRAKOWIE

Kraków, 15 marca 2017 r.
11.067.044.2017

Szanowny Pan
dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn
Prezes Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

Szanowny Panie Prezesie,

wyrażam zgodę na objęcie *Honorowym Patronatem Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego* VI Międzynarodowej Konferencji pt. "Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2017 roku", która odbędzie się w dniu 2 września 2017 r. w Krakowie.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. med. Wojciech Nowak

PL 31-007 Kraków, ul. Gołębia 24, tel. +48(12) 663 11 43, +48(12) 663 11 70,
+48(12) 663 14 69, +48(12) 663 14 79, +48(12) 422 66 89, fax +48(12) 422 32 29, +48(12) 422 63 06
rektor@uj.edu.pl

Honorowy Patronat
Wojewoda Małopolski
Józef Pilch

WOJEWODA MAŁOPOLSKI

OBEJMUJĘ
PATRONAT HONOROWY

nad
VI MIĘDZYNARODOWĄ KONFERENCJĄ

pod tytułem
„Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych
w 2017 roku”
organizowaną przez:
„Fundację Centrum Leczenia Szpiczaka”

WOJEWODA MAŁOPOLSKI

JÓZEF PILCH

Kraków, 5 kwietnia 2017 r.

Organizatorzy przedsięwzięcia zobowiązani są do umieszczenia logo Wojewody Małopolskiego
w materiałach informacyjnych oraz przesłania relacji fotograficznej z realizacji przedsięwzięcia.
Dodatkowe informacje można uzyskać w biurze prasowym
(tel.: 12 392 15 17; e-mail: patronaty@muw.pl).

Honorowy Patronat
Marszałek Województwa Małopolskiego
Jacek Krupa

MAŁOPOLSKA
Kancelaria Zarządu

Kraków, dnia 14.03.2017 r.

znak sprawy: KZ-I.004.212.2017

Szanowny Pan
dr n. med. Artur Jurczyszyn
Prezes
Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

Szanowny Panie Prezesie,

serdecznie dziękuję za propozycję objęcia honorowym patronatem Pana Jacka Krupy, Marszałka Województwa Małopolskiego, *VI Międzynarodowej Konferencji „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2017 roku”*, organizowanej przez Fundację Centrum Leczenia Szpiczaka w Krakowie.

Mam przyjemność poinformować, że Pan Marszałek przyjmuje przedstawioną propozycję i deklaruje udzielenie honorowego patronatu przygotowywanej inicjatywie. Pomysłodawcom i organizatorom życzę powodzenia w realizacji wszystkich zaplanowanych działań związanych z przygotowaniem i przeprowadzeniem tego przedsięwzięcia. Uczestnikom życzę owocnych obrad, a zagranicznym Gościom - wybitnym Ekspertom, przyjemnego pobytu w Krakowie i miłych wspomnień z Małopolski.

Jednocześnie, uprzejmie proszę o zamieszczenie w materiałach (zaproszeniach, folderach informacyjnych, ulotkach, plakatach itp.):

1. tekstu „Patronat Honorowy Jacek Krupa - Marszałek Województwa Małopolskiego”,
2. nowego logo województwa małopolskiego, dostępnego na stronie internetowej Województwa Małopolskiego www.malopolska.pl/logo.

Przed terminem rozpoczęcia wydarzenia proszę o przesłanie wersji elektronicznej ww. materiałów do akceptacji na adres: patronaty@malopolska.mw.gov.pl.

W miejscu realizacji przedsięwzięcia proszę wyeksponować system identyfikacji wizualnej z symbolika Województwa (np. banery, roll-upy). Sprzęt należy z odpowiednim wyprzedzeniem zarezerwować i odebrać z siedziby Urzędu Marszałkowskiego Województwa Małopolskiego (tel. 12/ 61-60-402, 12/ 61-60-403).

Z poważaniem
Wiesław

Honorowy Patronat
Prezydent Miasta Krakowa
Prof. dr hab. **Jacek Majchrowski**

PREZYDENT MIASTA KRAKOWA
JACEK MAJCHROWSKI

KP-03.0054.159.2017

Pan
dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn
Przewodniczący Oddziału Krakowskiego
Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
Prezes Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

Wielce Szanowny Panie Profesorze!

Odpowiadając na prośbę Pana Prezesa, uprzejmie informuję, iż tradycyjnie z przyjemnością obejmę honorowym patronatem VI Międzynarodową Konferencję pt. „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2017 roku”.

Cieszę się, że właśnie w naszym mieście po raz kolejny spotkają się eksperci w dziedzinie dyskrazji plazmocytowych. Mam nadzieję, że zaplanowane w ramach konferencji wydarzenia, obrady i dyskusje przyczynią się znacząco do rozwoju współpracy pomiędzy uczestnikami z pożytkiem dla nauki, jak również ku satysfakcji każdego z gości przedsięwzięcia.

Na ręce Pana Prezesa składam serdeczne życzenia powodzenia w przygotowaniach oraz pomyślnego przebiegu kongresu.

Kraków, marzec 2017 r.

Honorowy Patronat
Prezes Okręgowej Rady Lekarskiej w Krakowie
Prof. dr hab. med. **Andrzej Matyja**

Okręgowa Rada Lekarska w Krakowie

ul. Krupnicza 13 a, 31-125 Kraków
tel. 12 619 17 20 • fax 12 619 17 30 • e-mail: biuro@lekarskow.org.pl

Kraków, dnia 8 maja 2017 roku

L.dz.OIL-III/31/2017

Pan
Dr hab. med. Artur Jurczyszyn
Przewodniczący
Oddziału Krakowskiego
Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
Prezes Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

Szanowny Panie Doktorze!

Na Pańskie ręce składam podziękowania za zaproszenie do objęcia honorowym patronatem VI Międzynarodowej Konferencji pt. „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2017 roku".

Z zaszczytem przyjmuję tę propozycję.

Gratulując jednocześnie Panu Doktorowi organizacji kolejnej edycji Konferencji w Krakowie. Bardzo się cieszę, że przedsięwzięcie to na stałe zagościło w terminarzach wysokiej klasy specjalistów w dziedzinie dyskrazji plazmocytowych.

Życzę wszystkim Państwu, zaproszonym gościom, uczestnikom oraz organizatorom udanych, owocnych obrad.

Z wyrazami szacunku

Prezes
Okręgowej Rady Lekarskiej
w Krakowie
Prof. dr hab. med. Andrzej Matyja

Prezes Polskiego Towarzystwa
Hematologów i Transfuzjologów
Prof. Tadeusz Robak

PTHiT

POLSKIE TOWARZYSTWO HEMATOLOGÓW I TRANSFUZJOLOGÓW

Siedziba Zarządu: Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
93-510 Łódź, ul. Ciołkowskiego 2 tel. (42) 6895191 fax. (42) 6895192

Prezes:
T. Robak (Łódź)
Wiceprezesi:
E. Brojer (Warszawa)
T. Hus (Lublin)
J. Wachowiak (Poznań)
Sekretarz Generalny:
A. Korycka - Wołowiec (Łódź)
Sekretarz:
J. Góra-Tybor (Warszawa)
Skarbnik
A. Pluta (Łódź)
Członkowie Zarządu:
S. Giebel (Gliwice)
L. Gil (Poznań)
A. Hellmann (Gdańsk)
W. Jędrzejczak (Warszawa)
M. Łętowska (Warszawa)
J. Windyga (Warszawa)
D. Wołowiec (Wrocław)
Acta Haematologica Polonica:
Redaktor Naczelny:
K. Giannopoulos (Lublin)

Łódź, dnia 14-03-2017 r.

Sz.P.
dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn
Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka
ul. Ignacego Łukasiewicza 1
31-429 Kraków

Szanowny Panie Docencie!

W odpowiedzi na pismo z dnia 6 marca 2017 roku uprzejmie informuję, że Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów wyraża zgodę na objęcie honorowym patronatem VI Międzynarodowej Konferencji pt. „ Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2017 roku".
Upoważniamy Państwa, jako organizatorów konferencji do używania nazwy i logo PTHiT wyłącznie do celów związanych z przeprowadzeniem bieżącej edycji zjazdu.
Informujemy również, że w ramach patronatu honorowego umieścimy informację o konferencji na stronie Towarzystwa.

Z wyrazami szacunku

PREZES
POLSKIEGO TOWARZYSTWA
HEMATOLOGÓW I TRANSFUZJOLOGÓW
Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak

Dr hab. med. Artur Jurczyszyn

Specjalista chorób wewnętrznych i hematolog, adiunkt w Katedrze Hematologii UJ CM w Krakowie. Jego bieżąca działalność kliniczna i naukowa dotyczy zwłaszcza zagadnień związanych z leczeniem dyskrazji plazmocytowych. Autor ponad 110 publikacji naukowych o łącznym współczynniku oddziaływania >190; wskaźnik Hirscha 9; redaktor pięciu monografii książkowych z zakresu klinicznej hematologii. Członek Zarządu Polskiej Grupy Szpiczakowej Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG), Międzynarodowego Towarzystwa Szpiczakowego (IMS), Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH).

W 1996 roku ukończył Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego, w 2003 roku obronił pracę doktorską dotyczącą znaczenia cytokin w patogenezie szpiczaka mnogiego. W 2016 roku uzyskał tytuł doktora habilitowanego nauk medycznych za cykl publikacji dotyczących biologii i leczenia szpiczaka plazmocytowego. Odbył staże naukowe w John Theurer Cancer Institute w Hackensack (2012) oraz w Dana Farber Cancer Institute w Bostonie (2014).

W 2015 roku uhonorowany jubileuszowym medalem 650-lecia Uniwersytetu Jagiellońskiego w uznaniu wieloletniej pracy lekarskiej i naukowej. Współzałożyciel i prezes działającej od 2008 roku Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka, która jest organizacją pożytku publicznego. W 2016 roku otrzymał wyróżnienie w konkursie o Nagrodę Samorządu Województwa Małopolskiego „Amicus Hominum” dla osób działających na rzecz dobra innych w kategorii promocja i ochrona zdrowia. Od 2017 roku Przewodniczący Oddziału Krakowskiego Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Pozamedyczne zainteresowania: film, teatr, muzyka jazzowa, podróże, narciarstwo oraz turystyka.

Dr. Artur Jurczyszyn, M.D., Ph.D., Associate Professor

Specialist in internal medicine and hematology, assistant professor at the Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College. His present clinical and research activities center around the treatment of plasma cell dyscrasia. Author of more than 110 research papers with cumulative Impact Factor >190; Hirsch Index 9; scientific editor of five monographs on clinical hematology. Member of the Board at the Polish Myeloma Working Group affiliated by the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, International Myeloma Working Group (IMWG), International Myeloma Society (IMS), European Hematology Association (EHA), and American Society of Hematology (ASH).

In 1996, graduated from the Faculty of Medicine, Jagiellonian University. In 2003, awarded with the doctor’s degree for his research on the role of cytokines in pathogenesis of multiple myeloma. In 2016, awarded with the title of associate professor in medicine for the cycle of publications about the biology and treatment of plasma cell myeloma. Completed internships at John Theurer Cancer Institute in Hackensack (2012), and Dana Farber Cancer Institute in Boston (2014).

In 2015, granted a 650th Anniversary Medal of the Jagiellonian University, for his long-year clinical and research service. Co-founder and president of the Myeloma Treatment Foundation Center, a registered charity established in 2008. In 2016, granted “Amicus Hominum” award from Małopolska Provincial Office, for individuals acting for the other’s good in the field of health promotion and health protection. Since 2017, Chairmen at the Cracow Branch of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine.

Hobbies: film, theater, jazz, travels, skiing and tourism.

Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

Uczeń i następca profesora Juliana Aleksandrowicza. Od 1972 r. pracownik naukowy i kliniczny Akademii Medycznej w Krakowie, a następnie Wydziału Lekarskiego UJ. Profesor zwyczajny UJ, specjalista II stopnia z zakresu chorób wewnętrznych oraz hematologii i transplantologii klinicznej. Od 1993 r. kierownik Katedry Hematologii Collegium Medicum oraz ordynator Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Głęboko zaangażowany w rozwój Kliniki, nadał jej nowoczesny kształt i wysoki poziom diagnostyczno-terapeutyczny. Stworzył w Krakowie Ośrodek Transplantacji Szpiku, spełniający europejskie standardy, o nowoczesnym wyposażeniu diagnostycznym (do 2013 r. wykonano w nim przeszło 800 transplantacji auto- i alogenicznych u chorych z proliferacyjnymi chorobami szpiku lub jego aplazją). Odbył liczne staże i stypendia zagraniczne, prowadził wykłady na zaproszenie wielu zagranicznych uczelni.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, Towarzystwa Lekarskiego Krakowskiego, Polskiego Towarzystwa Immunologicznego, Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH).

Współzałożyciel i prezes działającej od 1993 r. Fundacji Profilaktyki i Leczenia Chorób Krwi im. prof. Juliana Aleksandrowicza, wiceprezes Stowarzyszenia Wspierania Onkologii „Unicorn” i Fundacji dla Wydziału Lekarskiego CM UJ. W latach 1999–2002 prodziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego. Konsultant regionalny, a potem wojewódzki ds. hematologii i transfuzjologii. Główny badacz w ponad 50 wieloośrodkowych próbach klinicznych krajowych i międzynarodowych, mających na celu poprawę wyników leczenia chorych na ostre i przewlekłe białaczki, chłoniaki złośliwe oraz szpiczaka mnogiego. Autor 324 publikacji naukowych, 328 doniesień zjazdowych oraz 13 monografii z zakresu doświadczalnej i klinicznej immunologii oraz hematologii.

Ceniony wykładowca na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, prowadzi również zajęcia ze studentami Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców CM UJ.

Prof. Aleksander B. Skotnicki, M.D., Ph.D.

Disciple and successor of professor Julian Aleksandrowicz. Since 1972, researcher and clinician at the Academy of Medicine in Cracow, and then, at the Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College. Full professor at the Jagiellonian University, 2nd degree specialist in internal medicine, hematology and clinical transplantology. Since 1993, head of the Department of Hematology at the Jagiellonian University Medical College, and Hematology Clinic at the University Hospital in Cracow. Deeply involved in the development of the Clinic, defined its current modern form and high level of diagnostic and therapeutic services. Founder of the Bone Marrow Transplant Center in Cracow, a center complying with European standards and possessing state-of-the-art diagnostic equipment (since 2013, more than 800 auto- and allogenic transplantations have been carried out at the Center in patients with myeloproliferative disorders or bone marrow aplasia). Prof. Skotnicki has completed multiple internships and trainings abroad, and was invited as a lecturer by many foreign universities. He is a member of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Polish Medical Association, Cracow Medical Society, Polish Society of Experimental and Clinical Immunology, European Hematology Association (EHA), and American Society of Hematology (ASH). Co-founder and president of Prof. Julian Aleksandrowicz Foundation for Prevention and Treatment of Blood Diseases established in 1993, vice-president of Cancer Support Association “Unicorn” and Foundation for the Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College. In 1999–2002 vice-dean of the Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College. Regional, and then provincial consultant for hematology and transfusion medicine. Principal investigator in more than 50 multicenter clinical trials conducted in Poland and abroad, aimed at optimization of treatment outcomes in patients with acute and chronic leukemia, malignant lymphoma and multiple myeloma. Author of 324 research publications, 328 conference reports and 13 monographs on hematology, experimental and clinical immunology. Valued lecturer at the Faculty of Medicine and School of Medicine in English at the Jagiellonian University Medical College.

W tym roku mija 110 lat od pierwszej w literaturze światowej publikacji dotyczącej przypadku białaczki plazmatyczno-komórkowej. Dokonali tego wspólnie profesor Antoni Gluziński (1856–1935) i dr Marek Reichenstein (1876–1932) w roku 1907 w czasopiśmie „Polskie Archiwum Nauk Biochemicznych i Lekarskich”. Opisali przypadek 49-letniego konduktora, w którego krwi stwierdzono 72–91% jednojądrzastych komórek plazmatycznych. Dzięki temu szczegółowemu opisowi stali się pierwszymi i przez długi czas jedynymi autorami wskazującymi na obraz krwi jednoznacznie białaczkowy.

Przy tej okazji warto podkreślić, iż profesor Antoni Gluziński to najwybitniejszy polski internista okresu międzywojennego. Początki jego kariery naukowej związane są z Uniwersytetem Jagiellońskim. Tu początkowo pracował w Zakładzie Fizjologii u prof. G. Piotrowskiego oraz w Klinice Lekarskiej u prof. E. Korczyńskiego. W latach 1890–1897 był profesorem chorób wewnętrznych oraz patologii ogólnej i doświadczalnej, kierując tym zakładem od 1893 roku. Po wyjeździe w 1896 roku z Krakowa kierował klinikami wewnętrznymi, najpierw we Lwowie (1897–1918), a następnie w Warszawie (1919–1927).

Uznawany jest za klasyka interny polskiej, wybitnego gastroenterologa, pulmonologa, hematologa i nefrologa. Opracował metodę otrzymywania treści żołądkowej, stosując jako bodziec tzw. śniadanie białkowe. Określił prawidłowe wartości kwasoty żołądkowej i dowiódł, że właściwy fizjologiczny proces trawienia odbywa się w jelitach cienkich, zmieniając w ten sposób dotychczasowe poglądy kliniczne na leczenie chorób żołądka. Wprowadził też podział chorób żołądka oparty na badaniu wielkości i charakteru wydzielania soku (w roku 1897, wspólnie z W. Jaworskim). W roku 1902 Gluziński wydał we Lwowie pracę *O wczesnym rozpoznawaniu raka żołądka*, która dała podstawę dla tzw. próby Gluzińskiego. W roku 1908 uruchomił we Lwowie pierwszą w kraju poradnię i przychodnię przeciwgruźliczą. Zjednoczył polskich internistów, powołując w roku 1907 do życia Towarzystwo Internistów Ziem Polskich, a w roku 1909 zorganizował I Zjazd Internistów w Krakowie. Antoni Gluziński był profesorem w trzech polskich miastach uniwersyteckich i nauczycielem kilku pokoleń lekarzy. W 1923 roku został założycielem i redaktorem „Polskiego Archiwum Medycyny Wewnętrznej”.

Najciekawsze prace naukowe prof. Gluzińskiego z okresu warszawskiego dotyczyły diagnostyki i leczenia narządów wewnętrznych u chorych zakażonych kiłą, m.in. *Marskość wątroby a kiła* (1933) oraz *Żółtaczka i ostry żółty zanik wątroby na tle kiły* (1933). Profesor był członkiem prestiżowych stowarzyszeń naukowych. Uhonorowano go także wysokimi odznaczeniami krajowymi i zagranicznymi. Przez 18 lat (1907–1925) stał na czele Towarzystwa Internistów Ziem Polskich. W 1929 roku otrzymał doktorat *honoris causa* Uniwersytetu Stefana Batorego w Wilnie.

Kraków, lipiec 2017 roku

Dr hab. med. Artur Jurczyszyn
Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

This year marks 110 years since the first case report of plasma cell leukemia has been published in the world scientific literature. The article, published in 1907 in “Polskie Archiwum Nauk Biochemicznych i Lekarskich”, was co-authored by professor Antoni Gluziński (1856–1935) and dr Marek Reichenstein (1876–1932) The authors presented the case of a 49-year-old ticket controller whose blood contained 72–91% of mononuclear plasma cells. For many years, this comprehensive report has been the only published evidence of leukemic blood.

It should be emphasized that professor Antoni Gluziński was the most outstanding specialist of internal medicine in interwar Poland. His early research career was associated with the Jagiellonian University, whereby he worked at the Chair of Physiology headed by prof. G. Piotrowski, and at the Clinic of Internal Medicine headed by prof. E. Korczyński. In 1890–1897, Antoni Gluziński worked as a professor of internal medicine at the Chair of General and Experimental Pathology, which he headed since 1893. After leaving Cracow in 1896, he was employed as the head of internal medicine clinics, first in Lviv (1897–1918), and then in Warsaw (1919–1927).

Considered a classic of Polish internal medicine, this outstanding gastroenterologist, pulmonologist, hematologist and nephrologist, has developed a method to obtain gastric contents after stimulation with the so-called protein breakfast. He has determined physiological parameters for stomach pH, and demonstrated that proper physiological process of digestion takes place in the small intestine, thus changing existing clinical opinions about the treatment of gastric diseases. He has also proposed a new classification of gastric diseases, based on the volume and type of gastric juice secretion (in 1897, together with W. Jaworski). In 1902, Gluziński has published the paper entitled *O wczesnym rozpoznawaniu raka żołądka [About early detection of gastric cancer]*, which constituted the basis for the so-called Gluziński’s test. In 1908, he has founded the first Polish outpatient tuberculosis clinic in Lviv. In 1907, Professor Gluziński has unified Polish specialists of internal medicine, establishing The Society of Internists of Polish Lands (in Polish, Towarzystwo Internistów Ziem Polskich), and in 1909, has organized the 1st Meeting of Internists in Cracow. Antoni Gluziński worked as a professor in three Polish academic cities, and was a teacher for a few generations of physicians. In 1923, he became the founder and editor-in-chief of “Polish Archives of Internal Medicine” (“Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej”).

The most interesting papers published during Warsaw period of prof. Gluziński dealt with the diagnosis and treatment of organ disorders in patients with syphilis (inter alia, *Marskość wątroby a kiła* [*Liver cirrhosis and syphilis*] from 1933, and Żółtaczka *i ostry* żółty *zanik wątroby na tle kiły* [*Icterus and acute yellow atrophy of the liver associated with syphilis* from 1933). Professor Gluziński was a member of many prestigious scientific societies. He was also granted high honors, both in Poland and abroad. For 18 years, from 1907 to 1925, prof. Gluziński served as the president of The Society of Internists of Polish Lands. In 1929, he received the doctor honoris causa degree at Stefan Batory University in Vilnius.

Cracow, in July 2017

Artur Jurczyszyn, M.D., Ph.D., Associate Professor
Professor Aleksander B. Skotnicki, M.D., Ph.D.

Z Kliniki lekarskiej Uniwersytetu lwowskiego
(Prof. Dr. A. Gluziński).

Myeloma i leukaemia lymphatica (plasmocellularis)

podali
Prof. Dr. A. Gluziński i Dr. M. Reichenstein.

(Z tablicą XI).

(Złożono w Redakcyi 15. czerwca 1905).

Liczba ogłoszonych dotychczas przypadków t. z. „Myeloma“ rośnie z dniem każdym: rozjaśnia się jego przebieg kliniczny i anatomiczna jego budowa — wyłaniają się przytem co raz nowe poglądy na genezę samej sprawy chorobowej, która przecież, mimo bardzo nawet dokładne badania, dotychczas we wielu punktach pozostaje ciemną. Powód, dlaczego zwiększamy już i tak dość obszerną kazuistykę dotychczasową jeszcze jednym przypadkiem, wyłoni się z przedstawienia przypadku samego.

K. B., mężczyzna l. 49 liczący, konduktor kolejowy w Drohobyczu. Rodzice chorego nie żyją; na jaką chorobę pomarli podać nie może. Żonaty, ojciec pięciorga dzieci, które wszystkie są zdrowe. Miał nigdy nie chorować. Przed 6 laty wyskoczył przy zderzeniu pociągów z wagonu, przyczem upadł na bok lewy. Zrazu stłuczenie to nie sprawiało mu większych dolegliwości. Dopiero po 2 latach, kiedy po raz wtóry doznał urazu, również przy zderzeniu pociągów, w tę samą stronę klatki piersiowej, poczuł, że opada na siłach i wtedyto już zauważył, że w lewej połowie klatki piersiowej „coś się dzieje“ i od czasu do czasu miewał po tej stronie pewne senzacye przy forsowniejszych ruchach. Pracy nie zaniechał.

W lutym roku 1902 po raz pierwszy zaczęły mu dolegać bole w dołku podsercowym, szczególnie po obiedzie, którym zwykle towarzyszyły wymioty lub odbijania smaku kwaśnego. Wymiotów krwawych nie było. Po krótkim czasie, przy leczeniu dyetetycznem i używaniu wody alkalicznej, stan ten poprawił się i chory mógł w dalszym ciągu oddawać się pracy zawodowej.

W czerwcu tego roku (1902) wystąpiły u chorego, dość nagle, bardzo silne bole w boku lewym, w okolicy serca, które we wrześniu pewnego dnia przybrały nieznośne rozmiary i stałe się „okropne“. Ponieważ natężenie ich nie zmniejszało się, dlatego zaniechał pracy od tego czasu.

Od tego też mniej więcej czasu zauważył, że cera jego zbladła i przybrała odcień żółtawy. Od tygodnia wystąpiły także bole po prawej stronie klatki piersiowej w miejscu symetrycznem — a od kilku dni bole w górnej części uda lewego. Skarży się nadto na ból przy uniesieniu ręki lewej. Stawy rąk i nóg nigdy nie były bolesne, ani obrzękłe. Łaknienie, które w początkach ostatniej choroby znacznie było upośledzone, obecnie poprawiło się nieco. Jest bardzo osłabiony, kaszle niewiele. Stolec i mocz oddaje prawidłowo.

Chorób wenerycznych nie przebywał. Tytoniu używał miernie.

Z temi dolegliwościami chory zgłasza się do kliniki i zostaje przyjęty dnia 9. października 1902 r.

Stan obecny 10/X. Chory wzrostu średniego, budowy kośca na ogół dość dobrej, odżywienia miernego. Skóra blada z odcieniem żółtawym, podściółka tłuszczowa zanikająca. Czaszka symetryczna, kości czaszki przy opukiwaniu niebolesne. Głowa prawidłowo czynnie i biernie ruchoma. Gałki oczne równo ustawione, prawidłowo ruchome. Spojówki oczu blade; na spojówce gałkowej lekko nastrzykane naczynia. Źrenice równe, na światło i akkomodacyę oddziaływują prawidłowo. Ucisk na zakończenia nerwu nad- i podoczodołowego niebolesny, w nerwie twarzowym i w ruchowej części nerwu trójdzielnego zmian niema. Język, obłożony, chory wysuwa prosto, drzenia niema. Zęby próchnicą dotknięte. Błona śluzowa warg, policzków i dziąseł blada. Podniebienie miękkie prawidłowo ruchome; migdałki nie powiększone. Błona śluzowa gardła blada, śluzem pokryta.

Szyja długa, wązka. Po stronie lewej karku drobne gruczoły, wielkości grochu, niebolesne.

Żyły szyjne lekko rozszerzone, tętnią ujemnie. Tętnice dogłowowe widocznie tętnią, dość dobrze napięte.

Klatka piersiowa długa, miernie wysklepiona. Dołki nad- i podobojczykowe zaznaczone. Przewodnictwo głosu na klatce piersiowej prawidłowe. Strona prawa klatki piersiowej lepiej się porusza niż lewa.

Żebra V i VI w linii pachowej przedniej lewej zgrubiałe na przestrzeni 3—4 cm., bardzo bolesne przy ucisku. W miejscu największej bolesności wyczuwa się wyniosłość wielkości orzecha laskowego, dość miękką. Przy dokładnem badaniu stwierdzić można, uciskając żebro w pewnem oddaleniu od miejsca bolesnego, że odcinki żebra uginają się pod palcami, że czasami zaczepiają się i zawadzają odłamki o siebie, przyczem wyczuwa ręka przyłożona na tę okolicę chrzęstnienie. Bolesność żeber jest dość ściśle ograniczona tylko do miejca złamania. Ponad schorzałemi żebrami słychać grube tarcie opłucnowe przy oddechaniu. Skóra nad schorzałemi żebrami niezmieniona.

Po stronie prawej w połowie między linią sutkową a pachową, bolesność VII żebra przy ucisku i nieznaczna wyniosłość tamże; bolesność jednak miejsca tego jest znacznie mniejsza, niż po stronie lewej.

Odstępy międzyżebrowe przy ucisku niebolesne.

Klatka piersiowa z tyłu: stos kręgowy o prawidłowych zgięciach, nigdzie nie bolesny. Wyniosłości żadnej nie widać nieprawidłowej. Obie strony klatki piersiowej jednakowo wysklepione, poruszalność strony prawej kl. piers. lepsza niż lewej. Drżenie po st. praw. lepiej wyczuwalne, niż po lewej.

W płucach, z wyjątkiem miernego obniżenia granic płucnych i nielicznych furczeń w dolnych częściach obu płuc, żadnych nieprawidłowości wykazać nie można.

Serce wymiaru prawidłowego, tony serca czyste; nad tętnicą płucną 2. ton silniejszy. Tętnice sprychowe o przebiegu krętym, ściany ich twardsze, tętno napięte, miarowe, 84.

Wątroba: wypukiem sięga w linii sutkowej prawej na 3 palce niżej łuku, w środkowej na 2 palce powyżej pępka, linię środkową ciała przekracza na 3 palce Obmacaniem wyczuwa się jej brzeg w linii sutkowej prawej, na 3 palce niżej łuku; jest miernie twarda lekko tkliwa.

Śledziona, macalna, dość miękka, niebolesna; sięga wypukiem w linii pachowej od IX—XI żebra, ku przodowi dochodzi do łuku żebrowego.

Zreszta brzuch w całości lekko wzdęty: w głębi przy obmacywaniu nie stwierdza się żadnych nieprawidłowości.

Kości kończyn i miednicy przy ucisku niebolesne, nie są zniekształcone.

Wszystkie stawy są wolne i przy ruchach niebolesne. Przy unoszeniu ramienia lewego chory skarży się na ból w lewej stronie klatki piersiowej.

Ruchy czynne i bierne bez zmian. W czuciu skórnem i mięśniowem zmian nie stwierdza się. Odruchy prawidłowe.

Obrzęków brak.

Najwyższa ciepłota w ciągu dnia 37·1 (w pasze). Waga ciała 59 kg.

Plwocina w skąpej ilości, śluzowa, z małą przymieszką kłaczków ropnych. Badanie jej na prątki tbc. dało wynik ujemny.

Stolec sformowany, zmian żadnych nie przedstawia.

Badanie treści żołądkowej wykazywało po wszystkich próbach, (na czczo, próba białkowa, próba beafsteakowa) znaczny stopień niedomogi wydzielniczej, gdyż treść stale oddziaływała obojętnie, przy utrzymanej sprawności mechanicznej żołądka.

Badanie krwi (patrz niżej).

Badanie moczu:

Barwa: winowo żółta.
Woń: prawidłowa.
Przeźroczystość: zupełna.
Oddziaływanie: kwaśne.
Ciężar gatun.: 1·037.

Białko: 1) pr. z kwas. azot.: wązka obrączka, która stopniowo się zwiększa;

2) pr. z odczynnikiem Esbacha: wyraźne zmętnienie (0·5‰);

3) mocz + równa ilość nasyconego siarkanu amonowego: kłaczkowaty osad; w przesączu istoty białkowatej wykazać nie można;

4) pr. z kw. octow. + NaCl (do wysycenia): obfity kłaczkowaty osad: w przesączu istoty białkowatej również wykazać nie można [1]).

5) pr. z kw. octow. 30% + żelazosinek potasowy: stopniowo zwiększające się zmętnienie;

6) pr. z kw. octow. 30%: zmętnienia niema.

7) pr. z ługiem potasow. + Cu SO_4: zabarwienie fiolet.-różowe.

8) pr. przez zagotowanie: przy powolnem, jako też szybkiem ogrzewaniu nie mętnieje.

Cukru: brak.

Chlorki: prawidłowe.

Indykan: zwiększony.

Aceton
Kw. diacetooctowy
Barwiki krwi
„ żółci
} nieobecne.

Odczyn dwuazowy: ujemny.

Osad: bardzo skąpy; nieliczne płaskie komórki przybłonkowe, kilka ciałek wypocinowych; pojedyncze kryształy kwasu moczowego.

Podobne zachowanie się moczu można było stwierdzić w ciągu całej dalszej obserwacyi t. j. tak za pierwszym, jak i za drugim pobytem chorego; wahał jedynie ciężar gatunkowy, który za drugim pobytem był niski (1·013. do 1·015.).

Do wyodosobnienia substancyi białkowatej w moczu użyto próby 4 [2]).

Większą ilość moczu zadano kwasem octowym do zawartości 0·5% i wysycono chlorkiem sodu. Zebrany po 24 godzinach osad dyalizowano naprzód wodą zwykłą, następnie przekropioną aż do zupełnego oczyszczenia — przyczem powstał strąt. Następnie całość odparowano do sucha i wyciągnięto 2% NaCl. W ten sposób otrzymano około 1% rozczyn istoty białkowatej; przy dłuższem staniu wydzielał się osad, który okazał się również istotą białkowatą. Rozczyn ten dawał wszystkie barwne reakcye łek, szczególnie piękne reakcye Milona i Molischa.

Część rozczynu wysolono nasyconym rozczynem siarkanu amonowego według metody Pick'a (1), przyczem otrzymano następujące wyniki:

1) 2 ccm. rozczynu + 7 ccm. wody + 1 ccm. nasycon. siarkanu amonu — osad z przeźroczystym przesączem.

2) Przesącz z 1), zadany siarkanem amonu w stosunku: 2 ccm. płynu badanego + 5 ccm. wody + 3 ccm. nasyc. siarkanu amonu, wydzielał osad, który przy $^1/_2$ nasycenia w zupełności się strącał.

Liczby wysalania, zachowanie względem odczynników i ogrzewania w związku z faktem, że przy dyalizie jak również przy dłuższem staniu rozczynu z NaCl wydzielał się osad ciała białkowatego — wszystko to każe przypuszczać, że w badanym moczu zawarte były dwa ciała białkowe o typie hetero- i protoalbumosy.

---

[1]) Próby 1—4 wyjaśniają się zupełnie przy ogrzewaniu, próba 5 niezupełnie; po oziębieniu zmętnienie wraca.

[2]) Tę część pracy wykonano pod kierownictwem ś. p. Prof. Niemiłowicza i przy łaskawej pomocy kol. Dr. Gittelmachera-Wilenki.

Wprawdzie liczby wysalania niezupełnie zgadzają się z liczbami podanemi dla tych ciał przez Pick'a — różnice jednak są małe i tłómaczą się różną koncentracyą użytych do badania rozczynów.

Przebieg: W dniach następnych bole przy stosowaniu aspiryny i okładów z płynu Burrow'a na bok lewy utrzymują się w dalszym ciągu nie zmniejsza się też natężenie bolu.

Między 19/X a 29/X wstrzyknięto choremu 0·6 gr. atoxylu. Dalszych wstrzykiwań musiano zaniechać z powodu bolesności tychże. Aż po koniec października stan podmiotowy i przedmiotowy u chorego pozostaje ten sam — obrzęk i bolesność w okolicy V i VI żebra lewego utrzymują się w dalszym ciągu w dawnych rozmiarach; z powodu bolów chory spędza bezsenne noce. Na czas od 3/XI — 16/XI przypada 12 wstrzyknięć neo-arsykodilu. po 0·05 gr.

W pierwszych dniach listopada daje się zauważyć zmniejszenie obrzęku w miejscach wyżej opisanych, bole w lewej stronie klatki piersiowej samoistnie już nie występują — jedynie przy głębokich wdechach lub przy ucisku dokuczają choremu.

Przy ucisku na żebro V i VI strony lewej chrzęstnienie w dawnem miejscu utrzymuje się, choć jest mniej już wybitne.

Badanie chorego dnia 13/XI 1902 wykazuje, że żebra V i VI po stronie lewej, poprzednio na ograniczonem miejscu obrzękłe, dziś są tylko jednostajnie zgrubiałe na przestrzeni 4 cm., bez wyraźnego obrzmienia. Nawet przy miernie silnym ucisku na miejsca te chory nie skarży się na ból. Nie można również wyczuć chrzęstnienia w tych miejscach, w których dawniej było wyraźnie wyczuwalne. Przysłuchem również nie stwierdza się żadnych nieprawidłowych wrażeń słuchowych ponad zajętemi żebrami.

Żebro VI po stronie prawej, dawniej obrzękłe i bolesne, dziś okazuje tylko niebolesne zgrubienie. Wygląd chorego na ogół lepszy. Chory sypia dobrze. Nawet przy głębokich wdechach ból choremu nie dokucza.

Dnia 16/XI 1902 chory opuszcza klinikę z przybytkiem na wadze 2·10 kg.

28 marca 1903 roku chory zgłasza się po raz wtóry do kliniki i opowiada, że po opuszczeniu kliniki czuł się przez cały miesiąc t. j. aż po koniec grudnia, tak dobrze, że podjął na nowo pracę i wrócił do służby jako konduktor kolejowy. Wkrótce jednak ponowiły się dawne dolegliwości: dokuczliwe i stałe bole w obu stronach klatki piersiowej, z przewagą strony lewej, niemożność głębszego oddychania lub kaszlu z powodu bolów, bezsenność z tych samych powodów. Nieznaczne uniesienie kończyn już sprawia ból w klatce piersiowej. W ciągu ostatnich 3 miesięcy, które przeleżał prawie wyłącznie w łóżku, przyłączyły się do tych dolegliwości bardzo silne bole w krzyżach, które uniemożliwiają swobodne zginanie się i przekładanie z boku na bok. Osłabienie bardzo znaczne. Bicia serca nie odczuwa. Kaszel miernej siły. Mocz i stolec oddaje prawidłowo.

Badanie chorego w dniu powtórnego przyjęcia go do kliniki wskazuje znaczne pogorszenie stanu ogólnego, chory z trudnością trzyma się na nogach, zgarbiony; kręgosłup ku tyłowi wygięty, chory trzyma unieruchomiony. W narządach wewnętrznych te same, co poprzednio, zmiany: gruczoły chłonne niepowiększone.

186

Klatka piersiowa w dole szersza; po stronie lewej zniekształcona przez guzy wielkości połowy jabłka, usadowione w przebiegu żebra V w linii sutkowej lewej i VI w pachowej. Guzy te przerywają ciągłość żebra, tak że wyczuwa się w miejscu zajętem przez guz konsystencyi miękkiej chrzęstnienie, pochodzące od ugniatanych beleczek kostnych żebra. W guzach tych końce żeber dość ostro się kończą. Przy głębszem ucisku guzy są bolesne. Konsystencya guza na żebrze VI usadowionego jest elastyczna — na V konsystencya większa, zbliżona do chrząstki.

Żebro VII w linii pachowej prawej grubsze, wygięte na zewnątrz, zupełnie niebolesne, zbitości prawidłowej. Zresztą nieprawidłowości żadnych nie można wybadać na reszcie żeber Przy opukiwaniu mostka w dolnej jego części, w miejscu odpowiadającem przyczepowi 5 pary żeber — bolesność.

Kręgosłup w dolnej części piersiowej i górnej lędźwiowej dość ostro ku tyłowi wygięty Ucisk na wyrostki ościste w tych miejscach bolesny, kręgi w tych miejscach w całości zgrubiałe.

W kościach kończyn górnych i dolnych, w łopatkach i kościach miednicy nieprawidłowości żadnych wyczuć nie można.

Przeginanie się chorego ku tyłowi uniemożliwione prawie zupełnie z powodu bolów.

Zmiany w układzie kostnym zwiększają się w ciągu dalszej obserwacyi, tak, że 29/IV 1903 przedstawiają się w sposób następujący: Chory leży w łóżku zgarbiony, unosi się i przekłada z wielką trudnością spierając się na łokciach. Obojczyki kształtu niezmienionego, na ucisk niebolesne. Żebra I, II i III z przodu obustronnie na ucisk są niebolesne, zniekształcenia na nich żadnego nie widać, ani też wyczuć nie można. Odstępy międzyżebrowe 3 i 4 w linii sutkowej są na ucisk bolesne. Bolesność ta nie pochodzi od zcieńczałego i zwiotczałego *muscul. pectoralis*. Żebro IV po str. prawej na 1 cm. medialnie od linii sutkowej tworzy zagięcie kątowate ku przodowi. Część boczna (od zagięcia) żebra tego jest bolesna na ucisk i ugina się pod palcami. Podobne zagięcie w miejscu symetrycznem tworzy także żebro IV po str. lewej. Uginanie się i bolesność części obwodowej żebra tego jest mniej wybitna. Żebro V po str. prawej jest z boku linii sutkowej rozszerzone, bolesne na ucisk w samym środku. Żebro VI również rozszerzone i zgrubiałe; przy dolnym jego brzegu 1 cm. w bok od linii sutkowej wyczuwa się wcięcie trójkątne wypełnione jakby tkanką miększą, na ucisk bardzo bolesne. Rozszerzenie i zgrubienie żebra VII po stronie prawej znajduje się jeszcze bardziej z boku, ku linii pachowej przedniej. Żebro VIII na przestrzeni 3 cm. od linii pachowej przedniej aż do średniej zgrubiałe, rozszerzone wygina się łukowato na zewnątrz. Na żebrze X w linii pachowej średniej na przedniej i dolnej powierzchni jego konsystencya miększa i bolesność na ucisk.

Żebro VII, VIII i IX w miejscach chorobowo zmienionych jest niebolesne

Żebro XI i XII zmian nie przedstawia

Kształt klatki piersiowej po stronie prawej jest o tyle zmieniony, że przez zcieńczałą skórę przeglądają wypuklone żebra w miejscach powyżej opisanych i tworzą linię łukowatą, idącą od góry i środka ku dołowi i w bok.

187

Strona lewa: żebro V. W linii sutkowej znajduje się guz wielkości połowy małego jabłka, przerywający ciągłość żebra, konsystencyi miękkawo-sprężystej, niebolesny prawie zupełnie. Część boczna (od guza) tego żebra nie tworzy dalszego ciągu części medialnej żebra, lecz jest jakby wgłębiona, ugina się za uciskiem. Ucisk na część obwodową żebra jest bolesny. Żebro VI w linii sutkowej rozszerzone i zgrubiałe za uciskiem bolesne; $2^1/_2$ cm. z boku linii sutkowej gubi się w masie tkanki, podobnej konsystencyi jak guz na żebrze V, dochodzącej do wielkości połowy jaja gęsiego. W linii pachowej średniej tkanka ta dość ostro się kończy, nie pokrywając przedniej powierzchni żebra, które przy ugniataniu jest bolesne.

Żebro VII grubieje $1^1/_2$ cm. z boku linii sutkowej na przestrzeni 5 cm. (idąc ku pasze) i jest bolesne na ucisk.

Bolesność żebra VIII największa w linii pachowej tylnej. Żebro IX zgrubiałe i bolesne na 1 cm. w bok od linii pachowej tylnej. Żebro X słabo bolesne na dolnym brzegu, w linii pachowej. Żebra XI i XII bez zmian. Mostek bolesny od miejsca przyczepu 5 pary żeber ku dołowi.

Klatka piers. z tyłu: stos kręgowy w dolnej części piersiowej ostro ku tyłowi wygięty. Ucisk na wyrostki ościste 3 pierwszych kręgów piersiowych bardzo bolesny — tak samo wyrostki ościste 4 ostatnich piersiowych i 2 pierwszych lędźwiowych. Około 3 cm. od linii środkowej po str. lewej w okolicy VII żebra miejsce na ucisk bardzo bolesne.

Na innych kościach guzów ani bolesności nie stwierdza się nigdzie.

Z innych szczegółów obserwacyi w ciągu powtórnego pobytu chorego w klinice aż do jego śmierci (6 tygodni) podnieść należy: brak zmian w gruczołach chłonnych i zwiększający się w dalszym przebiegu stopień chyry i niedokrewności, wystąpienie obrzmienia i zaczerwienienia dziąseł (*foetor ex ore*), zjawienie się począwszy od 14/IV uporczywej biegunki, wzmaganie się bolów (mimo wstrzykiwania arszeniku i podawania *medull. oss. rubr.*) do tego stopnia, że musiano od 4/IV uciekać się do morfiny celem uśmierzenia ich. stwierdzenie przez Doc. Dr. Bednarskiego 19/IV obrazu *retinitis haemorrh.* w obu oczach, wystąpienie obrzęków na kończynach dolnych (26/IV), utrzymywanie się lekkiego stanu podgorączkowego, który w ostatnich dwu dniach z chwilą wystąpienia ogniskowego zapalenia płuc, przyjął typ gorączki stałej.

Temu ostatniemu też powikłaniu chory uległ 3 maja 1903 roku o godzinie 6 pod wieczór.

Rozpoznanie kliniczne: *Myeloma multiplex. Tumor hepatis et lienis. Enteritis chronica. Anaemia gravis. Cachexia. Oedema pedum.*

Sekcya zwłok 4. V 1903 (Dr. Nowicki).

Rozpoznanie anatomo-patalogiczne: *Myeloma multiplex: ossis frontalis sin, alae magnae utriusque ossis sphenoidalis, ossis occipit., costarum II, IV, VI, VII et praecipue V lateris sin. et III, IV, V, VI lateris dextri (infractiones), corporis vertebrae thoracalis XI et lumbalis III et V, femoris sinistri. Tumor lienis subacutus. Pneumonia lobularis dispersa et confluens partis centralis et posterioris*

lobi super. dextri et lobi medii lateris eiusdem. Emphysema substantionale, leve, ambilaterale. Bronchitis catarrh. chron. atrophica et bronchiectases cylindriformes, leves lobor. inf. Pleuritis fibrinosa subchronica dextra et adhaesiva fibrosa chron. sinistra. Dilatatio cordis praecip. ventriculi dex. et degeneratio adiposa myocardii. Hydropericardium. Anaemia renum. Gastritis et enteritis catarrh. chronica.

Lymphadenitis chron. hyperplastica glandul. colli, axillarium et peritrachealium. Cachexia et anaemia universalis.

Anaemia fundi et haemorrh. retinae oculi utriusque. (Doc. Dr. Bednarski).

Protokół sekcyjny w streszczeniu: Zwłoki mężczyzny lat około 50, wzrostu średniego, budowy kośca na ogół dość dobrej, odżywienia lichego. Powłoki skórne blado-żółtawe; błony śluzowe od zewnątrz widzialne bardzo blade. Twarz i czaszka symetryczna. Źrenice rozszerzone, równe. Szyja dość długa, wązka. Klatka piersiowa szeroka, długa, płaska. Po obu stronach klatki piersiowej, szczególne w linii pachowej przedniej kilka wyniosłości o granicach dość wyraźnych od wielkości orzecha włoskiego do wielkości jaja kurzego. Brzuch zapadły. Kończyny dolne szczególnie w okolicy kostek obrzękłe.

Czaszka symetryczna, o kościach dość grubych: stosunek istoty gąbczastej do zbitej prawidłowy. Opona twarda, napięta, blada. Zatoka sierpowata górna pusta, inne wypełnione dość skąpą ilością skrzepów pośmiertnych. Na skrzydle mniejszem kości klinowej po stronie lewej, mniej po str. prawej, dalej w zagłębieniu kości czołowej po obu stronach, jak również poniżej wyniosłości wewnętrznej kości potylicznej, znajdują się masy szarawe, wychodzące z kości, miękkie, dość soczyste, gdzieniegdzie we środku wybroczyny zawierające, dochodzące do wielkości okrągłego grochu. Masy te dają się bardzo łatwo oderwać; po oderwaniu ich okazują się w tych miejscach nieznaczne ubytki w kości

Mózg ciężaru 1550. Opony miękkie miernie nastrzykane w okolicy większych bruzd okazują zgrubienia mleczno-białe — zresztą bez zmian. Tętnice przeważnie puste, ściany zmian nie okazują. Na przekroju istota biała bardzo blada, nieco podatniejsza, istota korowa blado szarawa. Odgraniczenie tej ostatniej od istoty białej wyraźne. Komory mózgowe, zwoje podstawowe zmian nie przedstawiają. Móżdżek, most i rdzeń przedłużony rysunku prawidłowego.

Tkanka tłuszczowa podskórna zupełnie prawie zanikła.

Mięśnie blade, wiotkie, słabo rozwinięte.

Kręgosłup w okolicy dolnych kręgów piersiowych i górnych lędźwiowych wygięty nieco ku tyłowi.

Żebra po stronie lewej (II, IV, V, VII) okazują tuż na granicy części chrząstnej i kostnej załamania; na żebrze V w tejże okolicy guz, który dochodzi wielkości jaja kurzego i jest na przekroju szarawy, dość miękki, elastyczny, z licznemi wynaczynieniami, zlewającymi się między sobą. Na żebrze VII tuż przy szyjce znajduje się guz podobny, tylko mniejszych rozmiarów.

Żebra po str. prawej (III, IV, V, VI), okazują podobne nadłamania jak poprzednie. Nadto żebra w miejscu załamania okazują guzki mniejsze

lub większe, podobne do wyżej opisanego, tylko mniejsze i od szpiku kostnego nie ściśle odgraniczone.

Podobne ogniska szarawe, z centrum z powodu wybroczyn czerwonem, spotykamy w trzonie kręgu lędźwiowego III i V i piersiowego XI. Guz w trzonie XI kręgu piersiowego wrasta do kanału kręgowego, gdzie dochodzi wielkości orzecha laskowego, przyczem uciska nieco rdzeń kręgowy w odpowiedniem miejscu. Guz ten, jak i inne, barwy szaro-różowej, konsystencyi miękkiej, pozostawia po wyjęciu go z jego łożyska w trzonie kręgowym jamkę o ścianach nierównych, chropawych.

Żebra w miejscach niezajętych przez guzy, jako też mostek na przekroju posiadają szpik czerwono-rdzawy, limfoidalny.

Kość udowa lewa okazuje na przekroju podłużnym szpik kostny o zanikłych beleczkach zastąpiony przez częściowo rozsiane, częściowo zlewające się między sobą ogniska, głównie w dolnej części diafizy o podobnych charakterach jak ogniska na żebrach i kręgach. W epifizie górnej beleczki kostne utrzymane. Istota zbita kości niezcieńczała. (Resztę kości nie mogliśmy poddać badaniu).

Po otwarciu klatki piersiowej płuca nie zaciągają się Worek sercowy wypełniony cieczą bursztynowo-żółtą, przeźroczystą

Płuco lewe, wielkości odpowiedniej, ciężaru nieco powiększonego. Opłucna pokryta strzępami tkanki łącznej. Brzegi zaokrąglone. Na przekroju płuco blade, zalewa się znaczną ilością cieczy przesączynowej, powietrzne. Oskrzela w płacie dolnym nieco rozszerzone, błona śluzowa ich cienka, blada, niewielką ilością śluzu pokryta.

Płuco prawe nieco większe. Opłucna jego pokryta nad płatem górnym kruchymi strzępami włóknika. Na przekroju płuca płat górny, powietrzny, zalewa się cieczą pienistą przy ucisku; w dolnej jego części, jako też w płacie średnim widzimy małe ogniska, częściowo rozsiane, częściowo zlewające się, wystające ponad powierzchnię przekroju, lekko ziarniste, bezpowietrzne.

Serce w całości, szczególnie w wymiarze poprzecznym powiększone. Zastawki ujść tętniczych i żylnych zmian nie przedstawiają. Światło tętnicy głównej nieco węższe. W sercu prawem dość znaczna ilość skrzepów pośmiertnych. Światło komór szersze. Mięsień sercowy blady, grubości prawidłowej, kruchy. Osierdzie i śródsierdzie gladkie, cienkie.

Śledziona powiększona, wymiary jej 19—13—5 cm. Torebka jej zgrubiała łączno-tkankowo, miejscami ze złogami soli wapniowych. Na przekroju barwy blado-rdzawo-czerwonej, bardzo krucha.

Nerki większe; torebka schodzi łatwo, powierzchnia gładka, blada. Na przekroju również blada, rysunek utrzymany; istota korowa dość wązka, konsystencya krucha.

Błona śluzowa miedniczek zmian nie okazuje.

Żołądek wielkości odpowiedniej. Błona śluzowa jego szarawo zabarwiona, pokryta mierną ilością śluzu; podobnie jak dwunastnica.

Trzustka na przekroju blada, zbita.

Wątroba nieco powiększona, powierzchnia jej lekko nierówna: brzeg płatu lewego okrągły, prawego ostry. Na przekroju rysunek zrazików miernie wyraźny, barwa blado-żółtawa, konsystencya prawidłowa.

Woreczek żółciowy wypełniony płynną żółcią.

Jelita okazują błonę śluzową zcieńczałą, łupkowo-szaro zabarwioną, śluzem pokrytą.

Pęcherz moczowy skurczony; błona śluzowa jego blada. Gruczoł krokowy bez zmian, podobnie jak i jądra.

Gruczoły chłonne szyjne, pachowe i koło-oskrzelowe wielkości dużego grochu, blade.

Badanie histologiczne skrawków rozmaitych części płuc potwierdziło tylko makroskopowe rozpoznanie i nie wykazało po za tem nic szczególnego.

Mięsień sercowy okazuje włókna mięsne nieco węższe niż prawidłowo; w niektórych częściach ogniskowe mniej lub więcej rozległe zwyrodnienie tłuszczowe pojedynczych włókien (Flemming).

Nerka: nieprawidłowego rozwoju tkanki łącznej lub nacieków zapalnych, międzykanalikowych nie spotyka się nigdzie W niektórych kanalikach komórki nerkowe mają protoplasmę więcej ziarnistą i szczególnie w części ku światłu kanalików zwróconej strzępiastą, przy dobrze utrzymanej budowie jąder komórkowych. Światło kanalików w nieznacznym tylko stopniu i nie wszystkich wypełnione drobno-ziarnistą masą. Światło kłębuszka, śródbłonek naczyń i otoczka Bowmana dobrze utrzymane.

Wątroba: Komórki wątrobowe węższe. Szczególnie dokoła jądra nagromadzenie brązowo-rdzawego barwika (*atrophia pigmentosa*). Naczynia włosowate szczególnie silnie wypełnione komórkami o tych charakterach, które poniżej przy opisie skrzepu krwi ze serca widzieć będziemy. Poza tem zmian nie widać.

Guz w przebiegu V żebra lewego.

Budową histologiczną nie różnią się guzy w naszym przypadku prawie w niczem od guzów w innych przypadkach, do grupy tej należących, tak, że możnaby powtórzyć słowa Herxheimera (w części anatomicznej pracy Scheele'go i Herxheimera (2) str. 83.): *„dass ich beim Lesen eines grossen Teiles dieser Arbeiten, das Gefühl hatte, dass ich bis ins Detail meinen Fall mit denselben Worten beschreiben könnte, wie sie dort zu lesen sind“*.

Tkanki kostnej i chrzęstnej nie spotyka się ani na obwodzie ani we wnętrzu guza. Otoczony on jest torebką zbitej tkanki łącznej, która przechodzi na okostną żebrową. Nigdzie komórki guza nie przebijają swej torebki. Guz składa się z komórek jednego typu i jest silnie unaczyniony. Komórki tworzą sznury, zwykle z pięciu do sześciu rzędów komórek złożone, w których komórki stykają się bezpośrednio ze sobą, bez jakiejkolwiek istoty międzykomórkowej. Pomiędzy sznurami komórek przebiegają naczynia włosowate.

W części środkowej guza prawidłowość ta zaciera się, komórki guza są miejscami dość rzadko porozrzucane pomiędzy licznemi dobrze utrzymanemi ciałkami krwi czerwonemi. W tych częściach

guza spotyka się b. nieliczne ciałka czerwone jądrzaste, o typie normoblastów. Reszta komórek haemoglobiny nie zawiera.

Wszystkie prawie komórki guza są kształtu owalnego, o jądrze ekscentrycznie ułożonem. Ze względu na siłę zabarwienia jądra odróżnić można pomiędzy niemi: *a*) komórki o jądrze okrągłem, silnie barwiącem się, w którem z powodu natężenia zabarwienia szczegółów dopatrzeć się nie można i *b*) komórki o jądrze również okrągłem, nieco jednak większem, pęcherzykowatem, z chromatyną ułożoną tuż pod otoczką jądrową w postaci grudek (zaznaczona budowa sprychowa). Tabl. XI, fig. 20 i 21.

Pierwoszcze w części przyjądrowej barwi się słabiej, niż w obwodowej, która w niektórych komórkach dość silnie przyjmuje barwik zasadowy przy barwieniu błękitem methylenowym.

Szczególnie wybitnie występuje kształt całej komórki w miejscach, gdzie ciałka czerwone wciskają się pomiędzy komórki guza i prawie je odosobniają, wskutek czego odpada ucisk wzajemny komórek guza na siebie.

Spotykamy też pomiędzy wyżej opisanemi także i komórki o 2 a nawet 3 jądrach, równej lub różnej wielkości. W komórkach o 2 jądrach leżą one zwykle na obu biegunach owalnej komórki, która jest zarazem odpowiednio większa. Bardzo nieliczne prawidłowe mitozy.

Protoplasma niektórych komórek guza, szczególnie większych okazuje metachromasyę (Tabl. XI, fig. 21) przy barwieniu np. t. z. *polychromes Methylenblau* (Unna). Barwienie pyroniną i zielenią methylową daje obrazy bardzo pouczające: protoplasma koralowo-czerwona i niebiesko zabarwiona chromatyna jądra komórkowego ostro się odcinają; w jądrze 1 lub 2 czerwone jąderka. (Tabl. XI, fig. 20).

Naczynia włosowate guza, podobnie jak drobne żyły i tętnice jego zawierają, obok zwykłych składników, komórki, zupełnie podobne do wyżej opisanych komórek guza, a stanowiące większość wszystkich ciałek białych.

Podobnie zupełnie wyglądają guzy z innych miejsc (z innych żeber, kręgów, *dura mater, femur*), jedyną odmianę tworzą mniej lub więcej rozległe wybroczyny.

Na przekrojach przez żebra, z miejsc sąsiadujących z guzami, tkanka kostna żebra jest silnie zcieńczała, dochodzi miejscami ledwo do grubości 1 mm. Beleczki kostne szpiku zanikłe. Szpik żeber zastąpiony przez komórki o podobnych cechach jak wyżej opisane komórki guzów. Nie tworzą one jednak w tych miejscach tak jednolitej masy, spotyka się bowiem jeszcze komórki tłuszczowe,

pojedyncze składniki szpiku (ciałka czerwone krwi, naczynia etc.): Tu i ówdzie spotykamy w szpiku żebra, niezmienionego zresztą na zewnątrz co do kształtu, większe nagromadzenie komórek w postaci małego guzka.

Nowotworzenia kości nigdzie nie spotykaliśmy. Komórki olbrzymie widoczne jedynie w zagłębieniach blaszek kostnych (*osteoklasty*), nigdy natomiast we wnętrzu guzów lub w miejscach większego nagromadzenia komórek.

Reszta szpiku kostnego żeber zdala od guzów (szpiku innych kości badać nie mogliśmy) składa się, w liczbie przeważającej wszystkie twory morfotyczne, z takich samych komórek jak te, które spotykaliśmy jako składnik guzów i naczyń krwionośnych, guzów, poza tem nieliczne leukocyty wielojądrzaste i myelocyty limfocyty małe, ciałka czerwone krwi i normoblasty w miernej ilości, nadto komórki tłuszczowe.

Skrzep krwi ze serca: grube nitki włóknika przebiegają w najrozmaitszych kierunkach i krzyżując się, tworzą siatkę.

W dużych jej okach mieszczą się obok nieliczcznych ciałek czerwonych (tu i ówdzie także normoblasty) i limfocytów małych, tudzież wielojądrzastych leukocytów, komórki kształtu przeważnie jajowatego, 2—3 razy większe niż małe limfocyty. Jądra komórek, które stanowią przewagę wszystkich ciałek, są zupełnie okrągłe lub lekko owalne. Prawie we wszystkich komórkach leżą one ekscentrycznie, często wtłoczone w jeden biegun, zajmują zwykle mniej niż połowę całej komórki, mają jądro słabo zabarwione, pęcherzykowate z chromatyną ułożoną przy otoczce jądrowej. Obfite pierwoszcze, którego część obwodowa szczególnie w części przeciwległej do jądra przyjmuje wyraźnie barwik jądrowy, okazuje w tej części niezabarwione przestrzenie drobne, wolne -- tak, że protoplasma ma wejrzenie gąbczaste. Pochodzi to stąd (jak o tem przy dużych powiększeniach przekonać się można), że drobne niteczki w protoplasmie splatając się, pozostawiają drobne, wolne przestwory między sobą. W części przyjądrowej jest ich mniej — w tej też części komórka nie przyjmuje prawie wcale barwika jądrowego.

Spotyka się też niezbyt często komórki o cechach powyższych, z dwoma jądrami, zwykle równej wielkości, ułożonemi obok siebie lub na przeciwległych sobie biegunach — czasami także komórki o 3 jądrach.

Podobne komórki spotyka się nie tylko w naczyniach samych guzów, jak wspomnieliśmy wyżej, ale też nawet w najdrobniejszych rozgałęzieniach naczyń we wszystkich narządach.

Gruczoły chłonne na ogół małe. Średnica w osi podłużnej największego gruczołu ustalonego (szyjnego) wynosi 1·3 cm. Gruczoły te otoczone są obfitą ilością tkanki tłuszczowej. Torebka ich nigdzie nie jest nacieczona; budowa gruczołowa wszędzie utrzymana. W guzkach korowych niewyraźnie zarysowują się ogniska rozmnażania. W zatokach limfatycznych, okalających guzki korowe, jako też w drogach limfatycznych pomiędzy beleczkami rdzeniowemi widać liczne duże komórki, przeważnie okrągłe, z jądrem pęcherzykowatem (złuszczony śródbłonek przestworów chłonnych), a obok nich komórki tej samej prawie wielkości, owalne, z jądrem ekscentrycznie ułożonem i silnie się barwiącem, które noszą na sobie te same cechy, co ciałka białe w naczyniach krwionośnych gruczołu. Często, nie we wszystkich gruczołach, oba rodzaje komórek spotyka się także pomiędzy typowymi limfocytami guzków korowych i pasm rdzeniowych, szczególnie tam, gdzie naczynia włosowate są w nich silniej rozszerzone i krwią wypełnione.

Beleczki tkanki łącznej nieznacznie tylko zgrubiałe.

W jednym gruczole pachowym (3 mm. średnicy) spotkaliśmy kilka komórek olbrzymich. Protoplasma ich nieregularna, jądra 3—5 ułożone w środku komórki w masę zbitą, bez śladu zmian wstecznych. Nacieku żadnego, ani też komórek epitheloidalnych a tem mniej zserowacenia w otoczeniu ich nie spotkaliśmy. W gruczole tym stosunkowo liczne ciałka wielojądrzaste o ziarnistości eozynochłonnej.

Śledziona: Torebka zgrubiała, podobnie jak i beleczki w samym miąższu. W jednem miejscu natrafiliśmy na gruzełek (tuż pod torebką ułożony) z dwiema komórkami olbrzymiemi, początkiem zserowacenia w centrum gruzełka, z wianuszkiem komórek epithelioidalnych w jego otoczeniu i z nielicznymi prątkami gruźliczymi. Liczne ciałka czerwone krwi, zwykłe komórki miazgi, a nadto komórki, podobne zupełnie do komórek w naczyniach krwionośnych nowią składniki miąższu śledziony.

Przystępując do rozbioru naszego przypadku podzielimy nasze uwagi na kilka grup odnośnie do

A) przebiegu klinicznego;
B) obrazu anatomicznego;
C) zachowania się krwi.

A) Uwagi kliniczne.

Rozpoznanie kliniczne w naszym przypadku, które sekcya potwierdziła, było dość łatwe, bo wzięliśmy w rachubę te objawy,

które we wszystkich prawie dotąd ogłoszonych przypadkach za charakterystyczne uważać można, a więc: bole w rozmaitych kościach, dość ściśle ograniczone do miejsca bolesnego, miejscom tym odpowiadające jużto wyniosłości guzowate mniej lub więcej podatne, przerywające ciągłość kości i zmieniające kształt ich z przemieszczeniem odłamków (*fractura costar.*, *kypho-scoliosis*) jużto ciągłość kości utrzymaną, jednak z pewnem uczuciem zwiększonej podatności danego bolesnego miejsca w mniejszym lub większym stopniu. Wystąpienie wreszcie albumosy w moczu.

Ponieważ na podstawie badania klinicznego nie znaleźliśmy w narządach wewnętrznych punktów zaczepienia dla gruźlicy kości i okostny lub dla przerzutowej postaci nowotworu, trzeba było zwrócić się w wytłumaczeniu objawów do pierwotnego schorzenia układu kostnego. Z pośród tych ostatnich w naszym przypadku mogły tylko wchodzić w rachubę: pierwotny rozsiany mięsak kostny lub myeloma, bo obecność guzów usuwała myśl o rozmiękczeniu kości lub schorzeniu ich na tle zmian w układzie nerwowym, a z przyjęciem zmiany kiłowej nie zgadzał się cały obraz chorobowy.

Ponieważ zaś mięsak pochodzenia szpikowego „*sarcoma myelogenes*“ (Virchow) zwykle występuje w kościach kończyn, większych dochodzi rozmiarów, jest przeważnie pokryty nowo wytwarzającą się warstwą kostną i daje często przerzuty do narządów wewnętrznych, to wobec charakterystycznych zmian w kościach, opisanych powyżej, wobec braku zmian ważniejszych w narządach wewnętrznych, stwierdziwszy nadto obecność albumosy w moczu, mieliśmy prawo — jak to sekcya wykazała słuszne — do rozpoznania „*myeloma*“.

Przypadek nasz, jak przeważna liczba ogłoszonych, dotyczy mężczyzn w późniejszym wieku.

Wystąpienie zmian chorobowych nasz chory odnosił do dwukrotnie doznanego silnego urazu w lewą stronę klatki piersiowej, po której też stronie najwcześniej i podmiotowo i przedmiotowo wystąpiły zmiany.

Czy urazy doznane miały rzeczywisty związek z pojawieniem się choroby, trudno rozstrzygnąć — jakkolwiek dziwny to zbieg okoliczności, że chory doznaje poważnego urazu właśnie w te miejsca, które następnie najwcześniej ulegają schorzeniu. Szczegół ten podnosimy dlatego, że uraz w ajtiologii „*myeloma*“ jest kilkakrotnie notowany. W przypadku Macintyre (3) uraz na kilka tygodni poprzedził wystąpienie pierwszych objawów chorobowych, Marchanda (4) chory po przerwie kilkoletniej dostaje przypadłości, które odnieść należy do schorzenia dolnej części rdzenia kręgowego

jako następstwo postrzału otrzymanego w okolicy lędźwiowej na 15 lat przed śmiercią chorego. W przypadku Ewalda (5) już na 3 dzień poczyna się rozwijać guz w miejscu uderzenia. U chorego Seegelkena (5) występują bole przedewszystkiem w miejscu urazu, doznanego na 6 lat przedtem. Winkler (7) notuje u swego chorego w wywiadach upadek i uraz w prawą stronę klatki piersiowej na 5 tygodni przed wystąpieniem poważniejszych objawów chorobowych w tem miejscu.

Przebieg kliniczny w naszym przypadku ma pewne cechy wspólne szczególnie z przypadkami Kahlera (8), Macintyre'a, a zwłaszcza w zwalnianiu objawów najtypowszych. Za pierwszym bowiem pobytem chorego w klinice przy spokoju, dobrem odżywieniu, stosowaniu podskórnem arszeniku, stan chorego znacznie się poprawił podmiotowo (bole samoistne ustąpiły, siła fizyczna podniosła się doskonale), czemu odpowiadała i poprawa przedmiotowa, polegająca na ustąpieniu zupełnem bolu przy ucisku w miejscach poprzednio bardzo bolesnych, zmniejszeniu wyniosłości na żebrach i ustąpieniu objawów złamania tychże, lepszym wyglądzie chorego i podniesieniem się wagi ciała o 2·10 kg.

Chory wraca do pracy zawodowej (podobnie jak to czynił chory Kahlera), by po miesiącu, ze względu na nawrót bolów, przerwać ją znowu — a w kilka miesięcy potem zjawić się znów w klinice w stanie znacznego pogorszenia, które utrzymuje się już stale.

Czy podobnie zwalniający przebieg należy do zwykłych cech klinicznych myelomu we wcześniejszych okresach choroby, czy też odnosi się tylko do poszczególnych przypadków lub czy przypisać go należy w naszym przypadku np. terapii arsenowej, trudno rozstrzygnąć.

Wprawdzie w przypadku Seegelken'a bole zmieniają natężenie swe, w przypadku Kalischera (9) bole, początkowo napadowe, stają się stałemi dopiero pod koniec choroby, a Jellinek (10) u chorego swego notuje remisye bolów, okresowe jednak nawroty objawów chorobowych spotyka się jedynie u chorych Kahler'a, Macintyre'a i prawdopodobnie także Zahna (11).

Ciepłota ciała w czasie pierwszego, sześciotygodniowego pobytu chorego w klinice wzniesień nie okazywała. Dopiero na 5 tygodni przed śmiercią t. z. od czasu, kiedy po raz wtóry mieliśmy możność obserwowania chorego, utrzymuje się stale stan podgorączkowy. — Najwyższa ciepłota w ciągu dnia zwykle przypada między godz. 4. a 6 popoł. i wynosi 37·2—37·3, dochodząc czasami do 37·4. Końcowe wzniesienia ciepłoty do 38·2, na 2 dni przed śmiercią chorego, odnieść należy już do rozwijającego się zapalenia płuc.

Czy podniesienie ciepłoty, które na tydzień wyprzedziło objawy ze strony kiszek (biegunka), odnieść należy do samej sprawy chorobowej, czy do powikłania ze strony jelit rozstrzygać nie będziemy.

Na szczególną uwagę zasługuje zachowanie się substancyi białkowej, stwierdzonej w moczu naszego chorego. Jak wyżej wspomnieliśmy, zjawiająca się substancya odpowiadała swemi cechami mięszaninie hetero- i protoalbumosy.

W dotychczas opisanych przypadkach myelomu, stwierdzonych badaniami makro- i mikroskopowemi, spotykało się często w moczu chorych tych albo białko zwykłe, albo też, gdzie na to zwracano uwagę, ciało białkowate o charakterze t. z. ciała Bence-Jones'a, lub wreszcie mięszaninę obu tych ciał. Nasz przypadek byłby pierwszym [1]), w którym przy niewątpliwie stwierdzonym „myeloma“ zjawia się mięszanina substancyi o charakterze hetero- i protoalbumosy.

Zjawienia się tych ciał nie można było odnieść ani do stanu gorączkowego (*albumosuria febrilis*), bo ciała te wykazywaliśmy stale za pierwszym pobytem chorego w klinice, kiedy jeszcze nie było żadnego podwyższenia ciepłoty, ani też do stanu przewodu pokarmowego (*albumosuria gastroenterogenes*), ani do jakiejkolwiek zmiany w organizmie, która mogłaby pociągnąć za sobą wydzielenie albumos w moczu; natomiast brak powyżej wymienionych źródeł, stałe zjawienie się hetero- i protoalbumosy w moczu, jak i ilość tych substancyi (0·5‰) wskazywała na bezsprzeczny związek — drogą bliżej nam nieznaną — między sprawą w kościach, a zjawieniem się ciał tych w moczu.

Przy „myeloma“ można zatem spotkać nie tylko ciało o typie Bence-Jonesa, ale także hetero- i protoalbumosy (Kühne).

B) Uwagi anatomo-patologiczne

Przypadek nasz nie nadaje się do rozstrzygnięcia sprawy, czy schorzenie układu kostnego z wystąpieniem guzów, które nazywamy „myeloma“, powstaje pod wpływem bliżej nam nieznanego czynnika chorobowego, działającego od razu na cały układ kostny (pierwotnego tedy guza napróżno szukać się będzie) czy też w myśl zapatrywań Borrmana (12), Ribberta (13) i Hoffmanna (14) z pierwotnego jakiegoś guza w kości drogą przerzutów powstają guzy w in-

[1]) Już po stwierdzonym przez nas fakcie znaleźliśmy w pracy Jellinek'a w załączonym rozbiorze moczu jego chorego, dokonanym przez Freunda, wzmiankę, że obok białka zwykłego wykryto w nim także protoalbumosę.

nych kościach (i to przeważnie w nich, jako szczególnie usposobionych).

Mimo bowiem wczesnego dość okresu chorobowego, w którym chory dostał się w naszą obserwacyę, zmiany w kościach były już rozsiane, zastaliśmy nadto zmiany we krwi i moczu. Ze samej wielkości pojedynczych guzów, jak to czyni Ribbert, nie możemy jeszcze wnioskować o wieku guzów, bo mogliśmy się przekonać, że miejsca pewne, które przy badaniu klinicznem były np. wcześniej bolesne, przy sekcyi nie zawsze okazywały guz większy niż te, w których objawy kliniczne później wystąpiły.

Przy rozbiorze cech komórek tworzących guz widzimy, że są one identyczne z komórkami plasmowemi (w szczególności z komórkami typu Marschalki (15, 16), podobnie jak i w przypadkach Wright'a (17) i Hoffman'a (l. c.) — a nazwa *plasmoma malignum*, którą Hoffmann nadał swojemu przypadkowi, odpowiada i naszemu.

Zestawiając dotychczasowe opisy badań histologicznych guzów należących do tej grupy i zapatrywania autorów, to pomijając przypadki Mac Callum'a (18), Parkes Weber'a (19), (20), i C. Sternberga (21, 22), w których autorowie wykazywali granulacye w pierwoszczu komórek (myelocyty) lub też przypadki Abrikossoffa (23) i Saltykowa (24), w których guzy mają także składać się z myelocytów, mimo że twierdzenia swego dowodnie nic poparli, pomijając zapatrywania Ribberta, który nazywa myeloma ze względu na genesę *„erythroblastoma“*, jako dotychczas nie dość dobrze udowodnione, pozostaje duża grupa reszty przypadków o komórkach jednojądrzastych, zupełnie okrągłych lub owalnych, które gdyby były badane dzisiajszemi metodami, może przynajmniej w pewnej części dały by się do plasmomów zaliczyć. W pewnej części dlatego, bo istnieją przypadki np. Scheele-Herxheimer'a (l. c. str. 89), które z powodu braku specyficznych reakcyi mikrochemicznych komórek guza, mimo zwróconą w tym kierunku uwagę tworzą grupę główną, podstawową i nie są plasmomami.

Jeżeli i my nie mogliśmy uzyskać typowego zabarwienia granoplasmy t. z. *„polychromes Methylenblau“*, jak tego żąda Unna (25) wina w metodach ustalania materyału sekcyjnego z naszego przypadku (formalina, płyn Flemming'a itd.). Konserwacyi bowiem wyłącznie alkoholowej niestety nie stosowaliśmy.

Wystarczy wszakże porównanie naszej fig. 21 na Tabl. XI z fig. 150 na tablicy XXXII Atlasu Unny (26), aby zrozumieć, że brak ten

nie jest tak dotkliwy, jakby się zdawało nawet wedle pojęć Unny. (W obu razach była formalina płynem ustalającym).

Badanie szpiku kostnego żebrowego w miejscach zdala od guzów, gdzie makroskopowo nie spotykaliśmy ograniczonego nagromadzenia komórek w postaci guzków, wykazuje, że tkanka szpiku kostnego jest jednostajnie, rozlanie zastąpiona komórkami o cechach komórek plasmowych, które stanowią prawie że wyłączny jego składnik.

Podobne, jednostajnie rozlane zajęcie, szczególnie szpiku kostnego, przez komórki plasmowe stwierdzili także Foà (27) i Micheli (28) w swoich przypadkach, które ze względu na brak wybitniejszych zmian we krwi (brak leukocytosy i komórek plasmowych we większej ilości) określają jako *pseudoleukaemia plasmocellularis.*

Niejako dalszym okresem chorobowem jest nasz przypadek, bo we krwi, jak podnieśliśmy już w opisie histologicznym, stanowią przewagę wszystkich komórkowych tworów komórki o charakterach komórek plasmowych, które dostały się do krwi dzięki ścisłemu związkowi między komórkami guzów i szpiku kostnego a naczyniami włosowatemi.

Rozstrzygnięcie pytania, czy obraz podrażnienia gruczołów chłonnych — objawiający się obecnością w nich komórek plasmowych, złuszczeniem śródbłonków zatok i dróg limfatycznych, miernego stopnia bujaniem komórek śródbłonkowych (komórki olbrzymie, leukocyty o granulacyi eosynochłonnej) — jest wynikiem bodźca ogólnego, przeniesionego za pośrednictwem utkwionych i naniesionych komórek krwi, czy, co prawdopodobniejsze, bodźca, miejscowego (*bronchitis, pleuritis, pneumonia, fracturae costar., stomatitis et pharyngitis catarrhalis*), nie ma znaczenia większego dla naszego przypadku.

Podobnie stwierdził Schlesinger (29) w 4 przypadkach ostrej białaczki obecność komórek plasmowych w gruczołach chłonnych. Ponieważ jednak — jak to poniżej zobaczymy — zmiany we krwi w naszym przypadku dały się stwierdzić jeszcze na 7 miesięcy przed śmiercią chorego, dlatego trudno jest mówić u naszego chorego o ostrej białaczce i zmiany w gruczołach sprowadzać w związek przyczynowy ze zmianami we krwi.

Komórki podobne do komórek guzów spotkał także Herxheimer (l. c. str. 83) w jedynym badanym gruczole chłonnym, pochodzącym z okolicy sąsiadującej z największym guzem myelomatycznym.

Komórki, podobne do komórek guzów, w naczyniach krwionośnych guzów spotykali zresztą także i inni autorowie. Między innymi

zwracają na ten szczegół uwagę Abrikosoff (l. c. str. 351), Saltykow (l. c. str. 535) i Hoffmann (l. c. str. 340).

Zajęcie szpiku kostnego wyżej opisane wraz ze stwierdzeniem obecności komórek plasmowych w naczyniach obwodowych, posłuży nam do objaśnienia zachowania się krwi w czasie obserwacyi klinicznej naszego przypadku, do czego też obecnie przechodzimy.

C) Badanie krwi.

Dotychczasowe, nieliczne badania krwi. wskazują jedynie na to, że w przebiegu *„myeloma“* wystąpić może mniejszy lub większy stopień niedokrewności (Zahn — *anaemia lymphatica*) (l. c.), która niekiedy potęguje się aż do obrazu ciężkiej niedokrewności. (Grawitz (30), Runneberg (31), Izrael-Leyden (?) (32), Ellinger (33), Jochmann u. Schumann (34)).

Odnośnie jednak do zachowania się ilości i jakości ciałek białych w przebiegu *„myeloma“* nieliczne tylko spotykamy notatki — najczęściej stosunki prawidłowe, kilkakrotnie wzmianka o miernej hyperleukocytosie (Hammer (35), Ellinger (l. c.), Kalischer (l. c.), Seegelken (l. c.), Jellinek (l. c.).

W pierwszym przypadku C. Sternberga (l. c.) we krwi badanej po śmierci nie spotkał autor poza niedużą ilością myelocytów nic nieprawidłowego — w drugim we krwi pośmiertnej stosunek liczby ciałek białych do liczby czerwonych był 1 : 100 a stosunek pojedynczych postaci następujący: 24·4% dużych jednojądrzastych leukocytów, 9·7% (małych) lymfocytów, 44% leukocytów wielojądrzastych i 21·9% myelocytów.

Przy dwukrotnem badaniu krwi stwierdził Parkes Weber (l. c.) u swego chorego przy pierwszem badaniu 3,214.000 ciałek czerwonych i 12.000 ciałek białych; między ciałkami białemi było 34·7% lymfocytów, 7·1% dużych jednojądrzastych, 56·2% wielojądrzastych neutrofilów i 2% eosynochłonnych. Drugie badanie wykazało spadek ilości ciałek czerwonych krwi; mierna leukocytosa (11.000); w stosunku pojedynczych rodzajów ciałek białych nieprawidłowości zresztą nie znalazł.

W jednym z ostatnich ogłoszonych przypadków — niestwierdzonym zresztą badaniem sekcyjnym (Voit-Salvendi (36), znajdujemy nadto wzmiankę, że przy kilkakrotnem badaniu krwi swego chorego spotykali autorowie zawsze zwiększoną ilość ciałek białych do 10—11 tysięcy, z przewagą lymfocytów, o prawidłowym zresztą wyglądzie, do 60%.

*

Badanie krwi w naszym przypadku dało wynik następujący:

Dnia 13/X 1902 krew w preparacie świeżym była blada; ciałka czerwone krwi słabo układają się w rulony; zaznaczona poikilocytosa.

Ilość ciałek białych wynosiła 8200 w 1 mm³, czerwonych 2,750.000, ilość haemoglobiny (oznaczona aparatem Fleischla) 48, stosunek ciałek białych do czerwonych 1 : 335, index 0·8.

W preparacie krwi ustalonym we wyskoku absolutnym i barwionym triacydem Ehrlich'a, ciałka czerwone krwi są bledsze, między niemi bardzo nieliczne ciałka czerwone, jądrzaste.

Stosunek różnych rodzajów ciałek białych był następujący:

Leukocytów wielojądrzastych o granulacyi neutrofilnej	28·0%
„ „ „ eosynochłonnej	1·5%
Limfocytów	67·0%
Jednojądrzastych dużych	3·5%

Obok zatem miernej niedokrewności, uderzała już przy pierwszem badaniu (na 7 miesięcy przed śmiercią chorego) przewaga form jednojądrzastych. Przy dokładniejszem rozpatrywaniu tych postaci ciałek białych, obok zwykle spotykanych limfocytów małych, czasami dużych, nielicznych przejściowych itd. spotykaliśmy pewne postacie w znacznej ilości, które wymagają oddzielnego omówienia.

Przy każdym sposobie barwienia widzieliśmy komórki o jednem jądrze, haemoglobiny nie zawierające, od wielkości małego limfocyta do wielkości przewyższającej leukocyty wielojądrzaste o połowę. (Przeciętna średnica w osi długiej 14 $\mu\mu$.) Kształt ich owalny, jądro zupełnie okrągłe lub lekko jajowate, ułożone biegunowo, wskutek czego pierwoszcze komórki gromadzi się głównie na przeciwległym do jądra biegunie (Tablica XI) [1]). Wielkość jądra wynosi najczęściej tylko $^1/_3$ część całej komórki, rzadziej połowę lub $^1/_4$. Jądro ostro odcina się w zabarwieniu swem od pierwoszcza, barwi się na ogół dobrze barwikami jądrowemi. W nielicznych ciałkach spotyka się jądra z widocznem zaznaczeniem rozpoczynającego się dzielenia tego jądra (Tabl. XI, fig. 10), bez widocznej figury karyokinetycznej. W innych, nieco liczniejszych, podział już dokonany tak, że w jajowatej, jak zwykle, komórce widoczne są dwa, czasami i 3 jądra równej lub różnej

[1]) Kształt ten komórki nie jest wytworem sztucznym, powstałym ewentualnie przy rozciąganiu preparatów szkiełkowych, dlatego, bo 1) stale kształt ten zachowują; 2) niezależny jest ich wygląd od kierunku rozciągania szkiełek; 3) wreszcie te same kształy spotykaliśmy także przy liczeniu ciałek białych w kamerze, gdzie względnie najmniej jeszcze ulegają wpływom mechanicznym.

wielkości. W komórkach, w których podział na 2 jądra dokonany (Tablica XI fig. 2, 8, 16) układają się one zwykle na dwóch przeciwległych biegunach (Tabl. XI fig. 14).

Dodać odrazu musimy, że ilość komórek z podzielonemi jądrami wzrasta w miarę rozwoju sprawy chorobowej u naszego chorego, jak to uwidocznia tablica poniżej podana.

Przy barwieniu preparatów krwi barwikami anilinowymi charakterystycznych szczegółów w budowie jądra dopatrzeć się zwykle trudno. Jądro barwi się zwykle jednostajnie blado, przy czem powstają w niem nieregularne, bardzo niewyraźne, zamazane plamy, choć czasami, jak to widać na fig. 7, szczegóły i wtedy występują tak samo prawie wybitnie jak przy barwieniu haematoksyliną, która odkrywa dobrze budowę sprychową jądra w komórkach większych (Tabl. XI, fig. 1—4). Tylko we formach mniejszych jądro czasami przy ostatnim sposobie zabarwienia tworzy zbitszy kłębuszek.

Jedno lub dwa jąderka przy barwieniu pyroniną z zielenią methylową przyjmują zabarwienie pierwoszcza (Tabl. XI fig. 15, 16, przy innych zabarwieniach np. trójbarwikiem, Ehrlicha, dają obrazy negatywne (Tabl. XI, fig. 17—19).

Pierwoszcze komórki albo nagromadza się, jak wspomnieliśmy, na jednym biegunie, albo też otacza jądro ze wszystkich stron, z przewagą jednak ułożenia biegunowego. Przy ułożeniu wybitnie biegunowem mamy czasami wrażenie, jak gdyby jądro sięgało poza granicę komórki, rozpychając otoczkę komórkową, tak, że komórka cała ma kształt grzyba, którego trzon stanowi pierwoszcze, a kapelusz jądro (Tabl. XI fig. 3.), co szczególnie widocznie występuje przy pewnych sposobach zabarwienia.

Na niektórych z tych ciałek jest widoczne odwężenie części pierwoszcza, przeważnie w części naprzeciwjądrowej — w postaci małego guziczka. Wypustka na szerszej lub węższej podstawie w niektórych komórkach odrywa się i jako wolne ciało spotyka się ją często i zdala od komórki macierzystej (Tabl. XI, fig. 11).

W protoplasmie komórek tych niteczki, silnie barwiące się barwikami zasadowemi, splatają się w gęstą sieć w części obwodowej komórki, szczególnie w części biegunowej, naprzeciw jądra; w części przyjądrowej skłębiają się luźniej znacznie. Powinowactwo, szczególniej obwodowej części pierwoszcza, do barwików zasadowych nie zaciera się nawet przy barwieniu trójbarwikiem Ehrlich'a, przy którem przecież pierwoszcze limfocytów zdolności do barwienia się zielenią metylową nie okazuje. Przy tym też sposobie barwienia w części przyjądrowej, w której, jak to wyżej

widzieliśmy, niteczki luźnie się układają, barwik kwaśny zyskuje przewagę i ta część komórki barwi się tylko szaro-różowo (Tabl. XI, fig. 17–19).

Wybitniej te stosunki występują przy barwieniu eosyną i błękitem methylenowym (m. Chęcińskiego, Jennera, May-Grünwald'a, Pröscher'a). Wygląd morfologiczny tych ciałek, łącznie ze zachowaniem się ich przy barwieniu, wskazywał, że się ma do czynienia z postacią ciałek jednojądrzastych, bez granulacyi i zwykle we krwi w tej ilości nie spotykaną. Metachromasya pierwoszcza tych ciałek, szczególnie we formach większych, tak przy barwieniu metodą Marschalki (*thionina*) jak i przy barwieniu t. z. *polychromes Methylenblau* Unny przyczynia się także do ich charakterystyki (Tabl. XI, fig. 7).

Rzut oka na tablicę krwi jest bardziej przekonywującym, niż najściślejsza nawet w słowie dyagnostyka różniczkowa między tymi tworami a innymi, spotykanymi zwykle we krwi prawidłowej lub patologicznej.

Pominąwszy pewne drobne różnice przy barwieniu preparatów triacydem Ehrlich'a odpowiadają one w swoim wyglądzie komórkom, które Türck (37, 38) opisał pod nazwą „*Reizungsformen*“. Te ostatnie uważa Pappenheim (39) za komórki plasmowe, które dostały się do obiegu krwi ze szpiku kostnego.

Identyczność komórek guzów i szpiku kostnego z komórkami spotykanemi we krwi, przewaga ich procentowa we krwi, stałe i przewlekłe zwiększanie się ich ilości w miarę postępu sprawy chorobowej, kazała nam na nie tak samo się zapatrywać — zanim jeszcze znane nam było zapatrywanie Pappenheim'a.

Mimo, że nasze preparaty krwi były ustalone w wyskoku absolutnym — zasadniczy wedle Unny postulat dla otrzymania typowego zabarwienia granoplasmy — to jednak typowego tego zabarwienia nie otrzymaliśmy. Pochodzić to może stąd, że dodatkowe procedury przy ustalaniu tkanek (celloidyna, glyceryna z eterem etc.), które odpadają przy ustalaniu i barwieniu krwi, wpływają na te różnice, albo też w samych komórkach we krwi tkwi przyczyna tego odmiennego zachowania. Nie mogą one jednak stanowić o zasadniczej ich przynależności do grupy komórek plasmowych, bo wszystkie inne cechy zasadnicze za tą przynależnością przemawiają, a nawet pewna część reakcyi mikrochemicznych.

Takie cechy spotykamy w przeważnej liczbie (około 70%) wszystkich tworów jednojądrzastych, bez ziarnistości. Podnieść jednak należy, że około 15% jednojądrzastych przedstawia mniej wybitne cechy, jużto przez to, że kształt ich zbliża się do kulistego,

jużto, że protoplasma nie jest tak charakterystycznie ułożona, jużto, że stosunek pierwoszcza do jądra zbliża się więcej do stosunku w limfocytach, jużto wreszcie, że i przy barwieniu cechy opisane tak jasno nie występują, przyczem jednak część obwodowa pierwoszcza pozostaje silnie zasadową, a w środkowej utrzymuje się pewne powinowactwo do barwików kwaśnych. Tę część ciałek jednojądrzastych możnaby uważać za „przejściowe“ od typowych limfocytów małych i większych do ciałek opisanych wyżej, a mających cechy komórek plasmowych. Uwzględniając wyróżnienie tych ciałek białych jednojądrzastych, które uznaliśmy za komórki plasmowe, zachowanie się krwi było następujące:

Tabela I.

Data	13/X. 1902	2/XI. 1902	29/III. 1903	6/IV. 1903	16/IV. 1903	27/IV. 1903
Ilość ciałek czerw. w 1 mm^3	2,750.000	2,900.000	1,162.500	1,021.000	680.000	762.500
Ilość ciałek białych w 1 mm^3	8.200	7.600	25.740	28.800	26.200	39.460
Stosunek ciałek białych do czerw.	$\frac{1}{335}$	$\frac{1}{381}$	$\frac{1}{45}$	$\frac{1}{35}$	$\frac{1}{25}$	$\frac{1}{19}$
Ilość haemoglobiny (Fleischl)	48	55	23	23	20	15
Zawartość haemoglobiny w 1 ciałku	0·8	0·9	1·0	1·1	1·4	1·0

Z tablicy tej widzimy, że z biegiem rozwoju sprawy chorobowej stan krwi, ze względu na ilość i jakość (patrz Tabl. II) ciałek czerwonych i haemoglobiny, przyjmował coraz wyraźniejsze cechy ciężkiej niedokrewności. Gdy za pierwszym pobytem chorego (13/X. i 2/XI 1902) liczba ciałek czerwonych wahała między 2,750.000, a 2,900.000, ilość haemoglobiny między 48 a 55 (oznaczenia zapomocą aparatu Fleischl'a) liczba ciałek czerwonych za drugim pobytem stale spadała od 1,162.500 do 680.000, a haemoglobiny z 23 na 15. Nieznaczna z początku *poikilocytosis*, *mikro* i *makrocytosis* jak niemniej *polichromatofilia* wzrasta coraz bardziej. Nieliczne z początku normoblasty pojawiają się coraz częściej, a w miarę rozwoju stopnia niedokrewności występuje dzielenie się jąder normoblastów i zjawiają się megaloblasty. Zachowanie się liczby ciałek białych w 1 mm^3 zasadniczo się różni u chorego w czasie pierwszego i drugiego pobytu jego w klinice. Gdy za pierwszym pobytem stwierdziliśmy około 8.000 ciałek białych, to podczas drugiego pobytu liczba ciałek białych nie spadała poniżej 25.740.

Łącznie więc ze spadkiem ilości ciałek czerwonych stosunek ciałek białych do czerwonych stale maleje tak, że gdy w początkach obserwacyi wynosił 1 : 381 — spada pod koniec do 1 : 19.

Tabela II.

Data	2/XI. 1902	29/III. 1903	6/IV. 1903	16/IV. 1903	27/IV. 1903
% Leukocytów wielojądrzast. o gran. neutr.	23·8	8·5	11·08	8·5	7·45
Leukocyt. wieloj. o gran. eozynof.	1·65	0·25	0·25	0·27	0·21
Leuk. wielojąd. o gran. zasadow.	0·8	0·05	—	—	—
Myelocytów o granul. neutr.	0·4	0·1	0·3	0·15	0·04
Leukocytów jednojądrzastych i przejściow.	1·0	0·17	—	—	—
Limfocytów dużych	0·55	0·08	—	—	—
Komórek plasmowych	28 67	63·8	73·6	73·05	72·55
Przejście do komórek plasm.	22·6	14·05	7·1	10·0	11·6
Limfocytów małych	17·4	10·2	6·0	7·3	7·0
Zgniecionych ciałek jednojądrzastych nie granulowan.	3·75	2·8	1·67	0·73	1·15
W grupie komórki plasmowej % komórek o 2 jądrach	—	1·2	2·15	3·0	3·35
Uwagi	Nieliczne poikilocyty, polychromatofilia mierna, mikrocyty. Na 555 liczonych ciałek białych jeden normoblas.	Polychromatofilia. Luźne jądra normoblast. Na 2568 liczonych ciałek białych 17 normoblastów i 2 megaloblasty.	Polychromatofilia. Poikilocyty, mikrocyty. Na 2809 liczonych ciałek białych 16 normoblastów, 4 megalobl.	Polychromatofilia etc. Dzielące się jądra normoblastów. Na 2670 liczonych ciałek białych 29 normoblastów, 3 megaloblasty.	Na 2787 liczonych ciałek białych 18 normoblastów, 2 megalobl. Poza tem wygląd ciałek czerwonych jak w rozbiorach poprzednich.

Uwzględniając stosunek procentowy pojedynczych postaci ciałek białych do siebie, zaznaczyć należy (Tablica II.), że ilość procentowa leukocytów wielojądrzastych o granul. neutrofilnej już przy pierwszych badaniach mała (28%—23%), za drugim pobytem spadła jeszcze znaczniej, bo nawet do 7·5%. Przyczem bezwzględne ich ilości w 1 mm³ nieznacznym tylko ulegają

wahaniom, pozostając jednak stale na mniejszej niż na prawidłowej wysokości.

Jeżeli ugrupujemy leukocyty wielojądrzaste o granulacyi neutrofilnej wedle prawideł podanych przez Arneth'a (40) znajdujemy wybitne przesunięcie t. z. *„neutrophiles Blutbild“* ku stronie lewej, (tabl. III), co przemawia za wyczerpaniem szpiku kostnego, dzięki szkodliwościom działającym na dojrzalsze formy leukocytów neutrofilnych i to jeszcze nawet na 7 miesięcy przed śmiercią chorego, kiedy jedynie *hetero-* i *protoalbumosuria* wskazywała na cierpienie ogólne u naszego chorego.

Pogorszenie stosunku tego dochodzi chyba do maximum na tydzień przed śmiercią, kiedy to w grupie I i II znajdujemy 96% wszystkich neutrofilów.

Tabela III.

Data	I.			II.			III.				IV. i t. d.				W grupie I. i II.
	M.	W.	T.	2 K.	2 S.	1 S. 1 K.	3 K.	3 S.	2 K. 1 S.	2 S. 1 K.	4 K.	3 K. 1 S.	4 S.	3 S. 1 K.	
1902 2/XI.	2	4	28	—	18	32	4	—	6	2	2	2	—	—	84
1903 29/III.	1	1	47	2	18	19	—	—	7	4	1	—	—	—	88
6/IV.	3	3	55	2	10	19	2	—	6	1	1	1	—	—	89
16/IV.	4	7	56	3	4	18	1	—	5	1	1	—	—	—	92
27/IV.	—	1	67	3	12	13	1	—	1	2	—	—	—	—	96

Leukocyty wielojądrzaste o granulacyi eosynofilnej za pierwszym pobytem w ilości około 1·5% utrzymują się za drugim stale w ilości ¼%.

Komórki tuczne z początku obserwacyi wynosiły 0·8% — dalej spadły na 0·05% — w ostatnich 6 tygodniach znikają zupełnie.

Komórki szpikowe o granulacyi neutrofilnej stale spotykaliśmy, jakkolwiek w ilościach bardzo małych (0·4—0·04%).

Tylko w dwóch badaniach początkowych można było wykazać limfocyty duże, przy wcześniejszem w ilości 0·5%, później ilość ich spada do 0·08% — a w ostatnich czasach znika zupełnie.

Przejściowe i leukocyty jednojądrzaste, które zbieramy w jedną grupę, zachowują się podobnie.

Cechę charakterystyczną co do ciałek białych nadawała krwi naszego przypadku grupa komórek jednojądrzastych bez jakiejkolwiek ziarnistości pierwoszcza. Komórki te ujęte w jedną grupę stanowiły większość wszystkich ciałek białych stale, tak procentowo (od 69—91%) jak i bezwzględnie wzrastając.

Jeżeli jednak uwzględnimy cechy charakterystyczne kształtu tych komórek, stosunek pierwoszcza do jądra, ich zachowanie się wobec barwików itd., które to szczegóły wyżej skreśliśmy, to grupę tę musieliśmy rozbić na 3 odrębne grupy komórek.

Jedna z nich ma wszystkie cechy limfocytów małych (I), druga cechy komórek plasmowych (III), gdy trzecia, o charakterze mniej wybitnym, stanowić może grupę przejściową (II) od jednych do drugich.

Ten podział uwzględniając widzimy, że grupa I. o cechach, limfocytów małych, jak niemniej grupa t. z. przejściowa (II.) za pierwszym pobytem chorego wynoszące I.= 17·4%, a II.=22·% stale w dalszym biegu choroby maleją i to: I na 7%—II na 7·1% gdy grupa III (komórki plasmowe) od początku już najliczniejsza (28·5%) za drugim pobytem ogromnie wzrasta, stanowiąc większość wszystkich ciałek białych (od 63—73%); one to wyciskają swe piętno charakterystyczne na całym przypadku.

Nie mniej dla charakterystyki podnieść nam należy, że, jak to już wyżej wspomnieliśmy, między komórkami tej grupy (III) znajdowaliśmy komórki o 2 a nawet 3 jądrach. Komórek tych nie stwierdziliśmy za pierwszym pobytem chorego, gdy za drugim nie tylko że zjawiły się, ale w miarę rozwoju sprawy chorobowej liczba ich stale i stopniowo wzrastała od 1·2% do 3·35%.

Zbierając razem obraz krwi w ciągu całej obserwacyi, łatwo przyjść do wniosku, że krew u naszego chorego, w miarę postępu sprawy chorobowej, obok cech ciężkiej niedokrewności z podrażnieniem szpiku kostnego, coraz wyraźniej, jednak przewlekle, przyjmowała cechy, które uprawniały — nie uwzględniając bliższego scharakteryzowania ciałek jednojądrzastych niegranulowanych do określenia naszego przypadku — jako *leuk. lymphatica.* Bliższe zaś rozpatrzenie cech komórek wspomnianych, wyróżnienie ich z pośród innych tworów jednojądrzastych niegranulowanych, wykazanie ich cech pokrewnych z komórkami plasmowemi, a co więcej identyczność ich z komórkami guzów i szpiku kostnego niezajętego przez guzy, skłaniała celem lepszego scharakteryzowania stwierdzonej zmiany do nazwania jej: *leukaemia lymphatica plasmocellularis.*

Ponieważ zaś przebieg kliniczny, wynik sekcyi, badanie makro- i mikroskopowe naszego przypadku stwierdzają przynależność jego do grupy pierwotnych schorzeń szpiku kostnego, to widzimy, że przy klinicznie typowem t. z. myeloma, jak uczy nasz przypadek, rozwinąć się może obraz białaczki limfatycznej.

Jakkolwiek zatem nasz przypadek, pomijając zachowanie się krwi, nie różni się niczem prawie od dotychczas opisanych, to takie zachowanie się krwi wyciska swe charakterystyczne na całym przypadku piętno, usprawiedliwia w zupełności jego ogłoszenie, bo może posłużyć do rozjaśnienia nosologicznego stanowiska „myeloma“.

O *pseudoleukaemia medullaris* w postaci guzów szpiku kostnego, czyli *myeloma,* mówi Pappenheim (41, 42) *„nie .. multiple Myelombildung mit Lymphocyten-Leukaemie einhergeht bezw. Lymphocyten Leukaemie nie mit multipler Lymphombildung im Marke combinirt ist“* (l. c. (42) s. 293), a do wystąpienia zmian leukemicznych we krwi szpik kostny jednostajnie rozlanie zajęty być musi.

Wtedy albo od samego początku — przy rozlanem nieguzowatem zajęciu jedynie szpiku kostnego — możemy mieć obraz białaczki limfatycznej (Walz (43), Pappenheim (44) albo zrazu *pseudoleukaemia medullaris* przechodzi następnie w *leukaemia lymphatica* przy braku innych zmian poza szpikiem kostnym, np. w gruczołach chłonnych (Litten (45) Heuck (46).

Przypadek nasz jest o tyle ważniejszy, że do schorzenia szpiku kostnego w postaci ogniskowej, którą nazywamy *myeloma*, przystąpiło rozlane zajęcie szpiku (przemiana limfadenoidowa) i wystąpiła zmiana białaczkowa krwi, przyczem reszta utkania limfadenoidowego organów (gruczołów chłonnych, śledziony itd.) pozostała niezajętą pierwotnie, czyli, że wystąpiła czysta *leukaemia lymphadenoides medullaris* wśród przebiegu typowego *myeloma.*

Stopniowy rozwój opisanego obrazu krwi, stałość obrazu, długie, bo 7-mio miesięczne trwanie tego stanu i histologiczne stwierdzenie przemiany limfatycznej szpiku kostnego w częściach niezajętych przez guzy dostatecznymi są dowodami, że zmiany we krwi naszego chorego nie można uważać za coś przejściowego i tymczasowego (ostra limfocytosa symptomatyczna) lecz za rozwinięty obraz białaczki prawdziwej.

Nie mniej ważną choć drugorzędną cechą naszego przypadku — to „plasmatyczny“ charakter komórek guzów i szpiku, a co dla naszego przypadku najważniejsze i komórek krwi jednojądrzastych.

Jeżeli ostra toczyła się walka w literaturze co do genesy komórek plasmowych, nie było prawie wcale sporów co do okoliczno-

ści, w których je znajdywano. Prawie zawsze spotykano je w tkankach tam, gdzie działały bodźce zapalne, obojętnie zresztą jakie: twardziel nosa, gruźlica, kiła, injekcye tuberkuliny etc., podobnie jak Türck (l. c. 37) spotykał swoje *„Reizungsformen“* we krwi chorych na zapalenie płuc, dur, płonicę i t. d. Komórka plasmowa objęła, jak się wyraża Paltauf (47), dziedzictwo po komórce okrągłej zapalnego nacieku drobnokomórkowego, bo spotyka się ją tam, gdzie te ostatnie zwykle wykazywano.

Jakie czynniki w naszym przypadku wpłynęły na to, że limfocyty uległy przemianie „plasmowej“, powiedzieć nie potrafimy. Silne unaczynienie guzów i szpiku, a zatem i większa soczystość tkanek może nam do pewnego stopnia wytłómaczyć, dlaczego przeważnie duże formy komórek plasmowych w naszym przypadku spotykaliśmy.

Uraz mógł conajwyżej być bodźcem do wyprowadzenia z równowagi tkanki szpikowej, ale bodźca stałego, który spowodowałby stałe wysyłanie komórek plasmowych, nie znaleźliśmy[1]).

Gruźlica, której widomym znakiem był jedyny gruzełek na potkany w śledzionie, a który zresztą, jak na swój wiek, mógł był powstać niedawno przed śmiercią chorego, bodźcem tym nie była.

W każdym razie, już choćby przez analogię z innemi sprawami, w których komórki plasmowe występować zwykły, trzebaby przyjąć jakiś bodziec zapalny (w ogólnem znaczeniu) dla całej nawet sprawy chorobowej.

Przypisek. Już po ukończeniu powyższej naszej pracy, ukazał się pierwszy zeszyt A. Pappenheima: *Atlas der menschlichen Blutzellen*, jakoteż inne prace, dotyczące naszego tematu, których nie mogliśmy już uwzględnić.

Objaśnienia tablicy XI.

Rysunki wykonał Kol. Dr. Witołd Ziembicki, asystent kliniki, któremu na tem miejscu za jego mozolną pracę serdecznie dziękujemy.

Fig. 1—19 przedstawiają komórki plasmatyczne we krwi, oglądane przy soczewce immersyjnej Zeissa $^1/_{12}$ i okularze kompensacyjnym Nr. 4; długość tub. 160 mm. Sposób ustalania: alkohol absolutny.

[1]) Czy ewentualna *albumosaemia* mogłaby wpływać na zmianę charakteru komórek w kierunku komórek plasmowych nie rozstrzygniemy, bo byłyby potrzebne osobne doświadczenia, które na te stosunki zwracałyby uwagę. Uderza np. między innemi i to, że przy chorobach gorączkowych wykazać można albumosy w moczu — w tych samych też stanach spotyka się t. z. *Reizungsformen* Türk'a.

Fig. 1 i 2. Tinctura haematox. (L. Müller).
„ 3 i 4. „ „ „ „ + kwas pikrynowy.
„ 5. Wodny roztwór błękitu methylenowego.
„ 6 i 7. Polychromes Methylenblau Unny (Grübler).
„ 8, 9, 10, 11. May-Grünwald's Farbstoff (Grübler).
„ 12 i 13 eosyna + błękit methylenowy wedle Chęcińskiego.
„ 14 i 15 Pyronina + zieleń methylowa (roztwór który sobie sami sporządziliśmy.
Fig. 16. Methyl-grün + Pyronin (Grübler).
„ 17, 18 i 19. Trójbarwik Ehrlich'a (Grübler).
„ 28 i 21 na tej samej tablicy dają obrazy skrawków histologicznych z guza w przebiegu V żebra lewego, ustalonego we formalinie i następowo stwardniałego w alkoholu stopniowo wzmacnianym, oglądane tą samą soczewką, co poprzednie, przy okularze 8.
Fig. 20. Preparat barwiony t. z. Carbol methylgrün-pyronin (Grübler) wedle przepisu Unny (l. c. 25).
Fig. 21. Preparat barwiony również wedle przepisu Unny: „Polychr. Methylenblau-Glycerinäther-Methode mit kurzer Entfärbung“.

Literatura.

1. E. P. Pick: Zeitsch. f. Physiol. Chem. Bd. XXIV 1896. S. 246.
2. Scheele und Herxheimer: Ueber einen bemerkenswerten Fall von multiplem Myelom (sogenannter Kahler'scher Krankheit). Zeitsch. für Klin. Med. Bd. 54. 1904. S. 57.
3. W. Macintyre-Dalrymple (Bence-Jones): A case of mollities. ossium Medic. Chirurg. Transact. 1850 S. 211 (cyt. wedle Kahlera).
4. Marchand: Aerztlicher Verein zu Marburg. Sitzung vom 5. VIII, 1885 Berlin. Klin. Woch. 1886, S. 486.
5. K. Ewald: Ein chirurgisch interessanter Fall von Myelom. Wiener klin. Wochenschr. Bd X 1897, S. 169.
6. Seegelken: Ueber multiples Myelom und Stoffwechseluntersuchungen bei demselben. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd 58. 1897.
7. K. Winkler: Das Myelom in anatomischer und klinischer Beziehung. Virchow's Arch. Bd. 161. 1900. S. 252.
8. O. Kahler: Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Beobachtung von Albumosurie. Prag. med. Woch. 1889. S. 33 i 45.
9. S. Kalischer: Ein Fall von Ausscheidung des Bence-Jones'schen Eiweisskörpers durch den Urin (Albumosurie) bei Rippenmyelomen. Deutsch. med. Wochen 1901. S. 54, Nr. 4.
10. S. Jellinek: Zur klinischen Diagnose und pathologischen Anatomie des multiplen Myeloms. Virch. Arch. B. 177. S. 96, 1904.
11. F. W. Zahn: Ueber das multiple Myelom, seine Stellung im onkologischen System und seine Beziehung zur Anaemia lymphatica. Deutsch. Zitsch. für Chirurg Bd. XXII. 1885. S. 1.

12. R. Borrmann: Myelom. Ergebnisse von Lubarsch-Ostertag. VII Jahrg. 1902, S. 854.
13. H. Ribbert: 3 Ueber das Myelom. Centralblatt f Path. Anat. etc Bd. XV. Nr. 9. S. 337. 1904.
14. R. Hoffmann: Ueber das Myelom, mit besonderer Berücksichtigung des malignen Plasmoms. Ziegler's Beiträge Bd. XXXV. S. 317, 1904.
15. Marschalkó: Ueber die sogenannten Plasmazellen, ein Beitrag zur Kenntniss der Herkunft der entzündl. Infiltrationszellen. Arch. f. Dermat und Syphilis. Bd. XXX. S. 3 u. 241. 1895.
16. T. Marschalkó: Zur Plasmazellenfrage. Centralblat f. allg. Pathol. etc. Bd. X. 1899. S. 851.
17. Wright: A case of multiple myeloma. Journ. of the Boston Society. of med Sciences Vol. IV. 1900, cyt. wedle Hoffmanna str. 337.
18. Mac Callum: A Case of Multiple Myeloma. Journal of exper. medic. VI. 1901, cyt. według Hoffmanna (l. c S. 363.) C Sternberg w dyskusyi do swego odczytu (l. c.).
19. F. Parkes Weber: A Case of multiple Myeloma (Myelomatosis) with Bence Jones Proteid in the Urine. Medico-Chirurgical Transactions Vol. 86, 1903. Ref. Folia haemat. 1904, str. 186 i Deut. med. Wochenschr. 1904, S. 643.
20. F. Parkes Weber: Ein Fall von acuter Leukämie (acuto lymphatische Leukämie) mit einem Schema für die Einteilung der Leukämien und Pseudoleukämien. Virchow's Archiv. Bd. 174 S. 324. 1903.
21. C. Sternberg: Beitrag zur Myelomfrage. Verhandl. der deut. path. Gesellsch. VI. Tagung 21—25, IX. 1903, S. 34.
22. C. Sternberg: Zur Kenntniss des Myeloms Zeitschr. f. Heilkunde Bd. XXV. 1904. Abt. f. path. Anat. — Ref. Folia haematol. J. 1904. S. 440.
23. A. J. Abrikossoff: Ueber einen Fall von multiplem Myelom mit diffuser Verbreitung im Knochenmark. Virchow's Arch. Bd. 173. S. 335. 1903.
24. S. Saltykow: Beitrag zur Kenntnisdes Myeloms. Virchow's Arch. Bd. 173. R. 531. 1903.
25. P. G Unna: Art. „Plasmazellen“ in Encyklopaedie der mikroskop. Technik. Ehrlich-Krause 1903. S. 1116.
26. P. G. Unna: Histologischer Atlas zur Pathologie der Haut H. 6/7. 1904.
27. P. Foà: Sulla produzione cellulare nell' inflamazione ed in altri processi analoghi specialimente in ciò che si riferisce alle Plasmacellule. Memorie della R. Academia delle Scienze di Torino 1902. Extrait des Archives italiennes du Biologie, T. 38. Fasc. II Ref. Folia, haematolog. 1904. S. 166
28. F. Micheli: Anémie grave et pseudo - leucémie plasmocelullaire — Archivio delle Scienza Mediche Vol. 27. 1903. Ref. Fol. haemat. 1904. S. 440.
29. A. Schlesinger: Ueber Plasmazellen und Lymphocyten. Virch. Arch. Bd. 169. S. 428. 1902.

30. P. Grawitz: Maligne Osteomyelitis und sarcomatöse Erkrankungen des Knochensystems als Befund bei Fällen von perniziöser Anaemie. Virch Arch. Bd. 76. S. 35. 1879.
31. J. W. Runneberg. Ein Fall von medullärer Pseudoleukämie. Deut. Arch. für Klin. Med. Bd. 33. S. 629. 1883.
32. O. Izrael-Leyden: Multiple Sarcome. Berliner medizinische Gesellschaft Sitzung am 19. II. 1890 (Berl. Klin. Woch. S. 231. 1890).
33. A. Elinger: Das Vorkommen des Bence-Jone'schen Körpers etc. Deut. Arch. f. Klin. Med. Bd. 62 S. 254. 1899.
34. G. Jochmann und O. Schumm: Zur Kenntniss des Myeloms und des sogenannten Kahler'schen Krankheit. Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 46. S. 445. 1902.
35. Hammer: Primäre sarcomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallfieber. Virch. Arch. Bd. 137. S 280. 1899.
36. F. Voit und H. Salvendi: Zur Kenntnisder Bence-Jones'sche n Albumosurie. Münch. med. Woch. Nro 29. S. 1281. 1904.
37. W. Türck: Kliniche Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei acuten Infectionskrankheiten. Wien u. Leipzig. 1898.
38. W. Türck: Vorlesungen über klinische Haematologie. I. Theil. 1904. S. 368. Wien u. Leipzig.
39. A. Pappenheim: Wie verhalten sich die Unna'schen Plasmazellen zu Lymphocyten Virch. Arch. Bd. 165. S. 365, 1901 X Bd. 166, S. 424. 1901.
40. Arnet: Die neutrophilen weissen Blutkörperchen bei Infections krankheiten. Fischer. Jena 1904.
41. A. Pappenheim: Ueber Pseudoleukaemie und verscihedene verwandte Krankheitsformen. Arch. für klin. Chirurg. Bd. 71. für klin.
42. A. Pappenheim: Betrachtungen über Leukaemie. Zeitsch. Med. Bd. 52. S. 257. 1904.
43. K. Walz: Ueber die Beziehungen der lymphatischen Leukaemie zum Knochenbau etc. Arbeiten aus dem pathol. Institut zu Tübingen Bd. II. 1899.
44. A. Pappenheim: Ueber Lymphaemie ohne Lymphdrüsenschwellungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. S. 171. 1900.
45. M. Litten: Perniziöse Anaemie oder medulläre Form der Pseudoleukaemie. Berl. klin. Woch. S. 748. 1877.
46. Heuch: Zwei Fälle von Leukaemie mit eigenthümlichem Blut- resp. Knochenmarksbefund. Virch. Arch. Bd. 78. 1879.
47. R. Paltauf: Entzündliche Neubildung. Ergebnisse von Lubarsch-Ostertag. 1895. S. 261.

TABL. XI.

POLSKIE ARCHIWUM NAUK BIOLOGICZNYCH I LEKARSKICH. — T. III.

A. GLUZIŃSKI i M. REICHENSTEIN: MYELOMA I LEUKAEMIA LYMPHATICA.

VI International Conference
Complex Treatment of Plasma Cell Dyscrasia in 2017

This pertinent and important conference has been organized and will be directed by Professors Aleksander Skotnicki and Artur Jurczyszyn of the Jagiellonian University Medical College Krakow.

Professor Shaji Kumar will address the management and treatment of amyloidosis as well as POEMs Syndrome. He is a very well-known and experienced hematologist who has produced many important papers on multiple myeloma and its management. He is also an expert on amyloidosis and will emphasize the treatment of this uncommon condition. Although POEMs Syndrome is relatively rare, it is frequently overlooked in clinical practice. Results of therapy have improved markedly and it is essential that the clinician recognize it.

Professor Evangelos Terpos will emphasize treatment of the newly diagnosed multiple myeloma patient. He is a world leader in bone disease in multiple myeloma. As therapy improves this becomes a pertinent subject in the management of this important disease. Unfortunately, only a fraction of patients with multiple myeloma are cured and many patients die of their disease.

Professor Jagannath has had a lot of experience in development of treatment for relapsed/refractory multiple myeloma and will guide the hematologists and oncologists in its management. Dr. Castillo is an associate of Dr. Steven Treon and has gained a great deal of experience in the management of Waldenström’s Macroglobulinemia. Considerable progress has been made in this uncommon disease. He is an excellent speaker and will make a major contribution to the conference. Although I do not know Professor Gozzetti, involvement of the central nervous system by multiple myeloma is a very serious event.

Sincerely
Robert KYLE, M.D.

Consultant | Division of Hematology | College of Medicine | Mayo Distinguished Clinician | Mayo Clinic | 200 First Street SW | Rochester, MN 55905 | mayoclinic.org | Hematology Call Center 507-284-5096

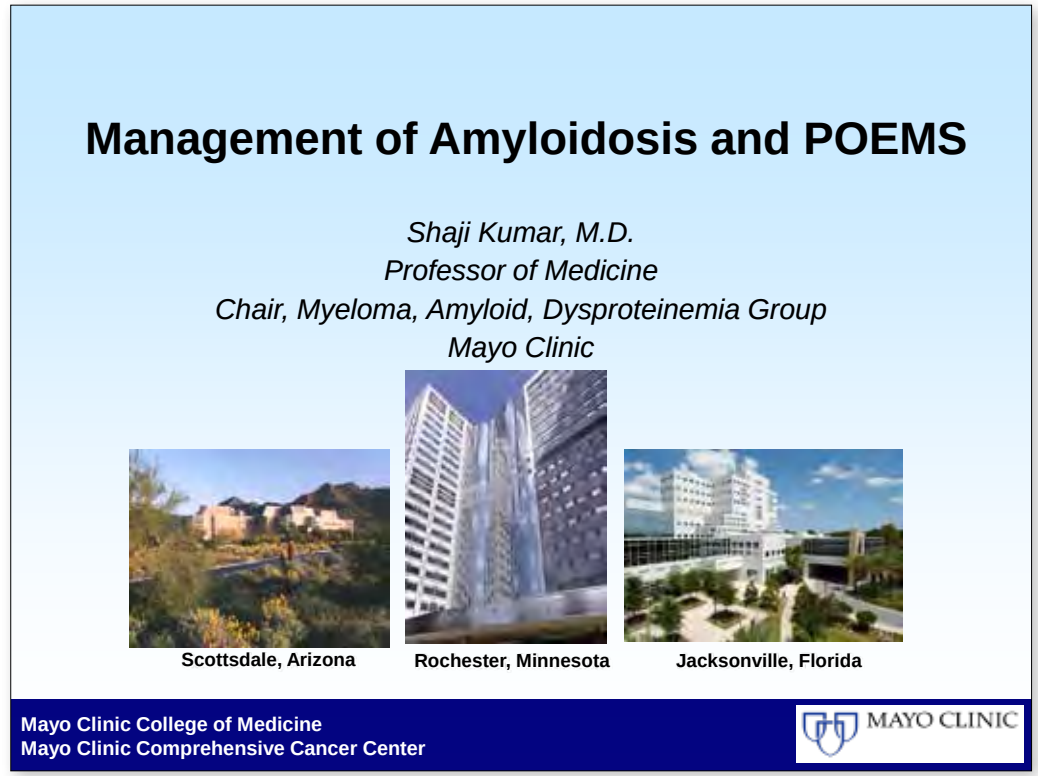
Shaji K. Kumar, MD

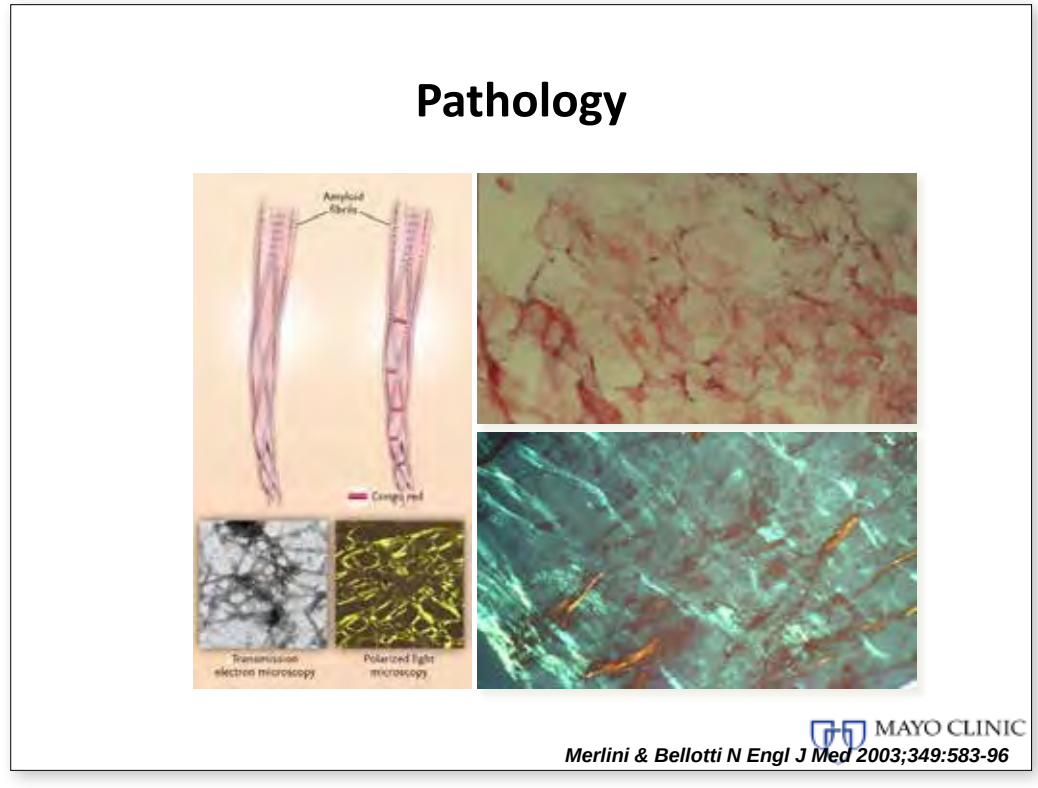
Shaji Kumar is Consultant in the Division of Hematology and Professor of Medicine at Mayo Clinic Cancer Center in Rochester, Minnesota. He is the Chair of the Myeloma, Amyloidosis, Dysproteinemia group at Mayo Clinic. He also serves as Medical Director for the Cancer Center Clinical Research Office which oversees the development, activation, conduct, and monitoring of interventional trials across the three locations of Mayo Clinic Cancer Center. Dr. Kumar is Chair and Value Pathways Task Force Member of the NCCN Multiple Myeloma/ Systemic Light Chain Amyloidosis/ Waldenström's Macroglobulinemia Panel. He also serves as the co-chair for the NCI Myeloma Steering Committee.

Dr. Kumar received his medical degree from All India Institute of Medical Sciences in New Delhi, India. His postdoctoral training included a residency in internal medicine from the All India Institute of Medical Sciences, followed by a residency in internal medicine and a fellowship in hematology/oncology at the Mayo Graduate School of Medicine in Rochester, Minnesota. Dr. Kumar is board-certified in internal medicine with subspecialties in medical oncology and hematology.

Dr. Kumar's research focuses on the development of novel drugs for the treatment of myeloma. He is the principal investigator of clinical trials exploring new drugs and combinations for newly diagnosed and relapsed myeloma. His laboratory is focused on understanding the role of bone marrow microenvironment in the development and progression of myeloma. He has presented his research nationally and internationally and has contributed to numerous articles, abstracts, editorials, and letters in peer-reviewed publications, including *Blood*, *Journal of Clinical Oncology, Leukemia, American Journal of Hematology*, *British Journal of Haematology*, and *Bone Marrow Transplantation*.

Dr. Kumar holds membership with several professional organizations, including the American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology, American Association for Cancer Research, American Society of Blood and Marrow Transplantation, the Association of Physicians of India, and the European Hematology Association. He also serves on the editorial boards for several journals, including *American Journal of Hematology*, *European Journal of Clinical and Medical Oncology,* and *Leukemia*.





Hereditary Amyloidosis

Protein	Precursor	Clinical Expression
ATTR	***Transthyretin***	***Familial and senile amyloidosis***
A fibrinogen	Fibrinogen	Familial renal amyloidosis (Ostertag)
Aβ	ABPP	Alzheimer's disease
A Apo A-I/A-II	Apolipoprotein A-I	Proteinuria
	Apolipoprotein A-II	Cardiac effects, neuropathy
A lysozyme	Lysozyme	Gastrointestinal, liver, renal effects

MAYO CLINIC

Acquired Amyloidosis

Clinical Syndrome	Precursor protein
Primary Systemic amyloidosis (AL)	***Immunoglobulin light chain***
Chronic infections or inflammatory diseases	(Apo) serum AA
Dialysis related amyloidosis	Beta-2 microglobulin
Age-related amyloid in the aortic intima	Apolipoprotein A-I
Cutaneous amyloid	Keratin

MAYO CLINIC

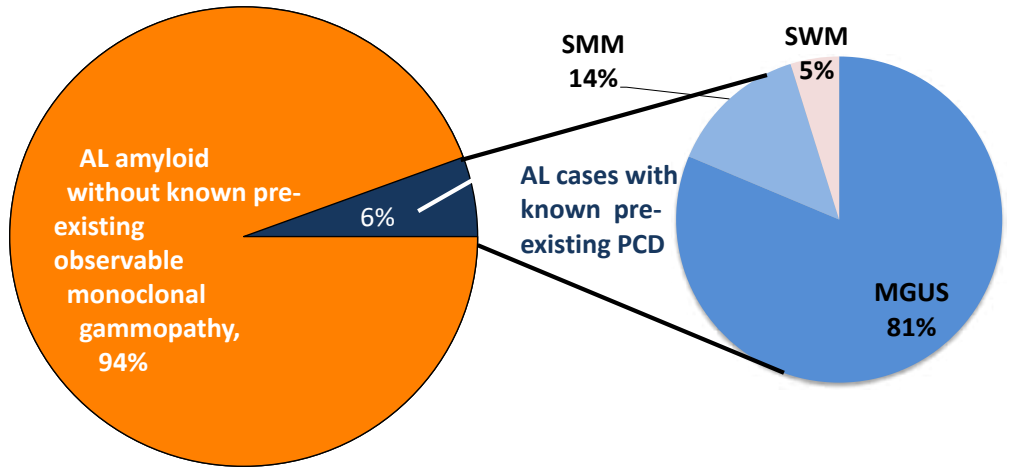
DIAGNOSIS

MAYO CLINIC

AL amyloidosis can be insidious

2890 AL patients 1998-2013

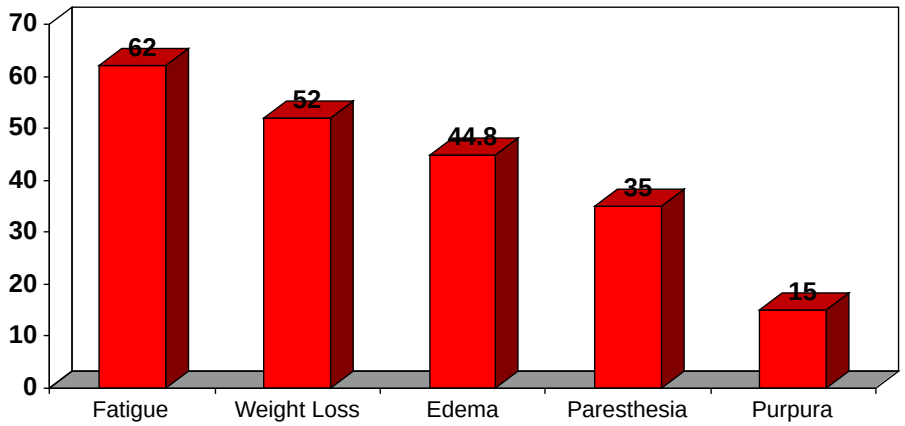
Kourelis et al AJH 2014



Interval from diagnoses of PCD and AL amyloidosis = 41 m
Interval from AL signs & symptoms and AL diagnosis = 12 m

MAYO CLINIC

Symptoms at Presentation



MAYO CLINIC

Pathognomic (but rare) Findings

MAYO CLINIC

Once you suspect AL amyloidosis…

STEP 1. Screen for monoclonal process

STEP 2. Demonstrate tissue deposition of amyloid

STEP 3. Confirm protein of origin

MAYO CLINIC

Diagnosis: Light chain amyloidosis

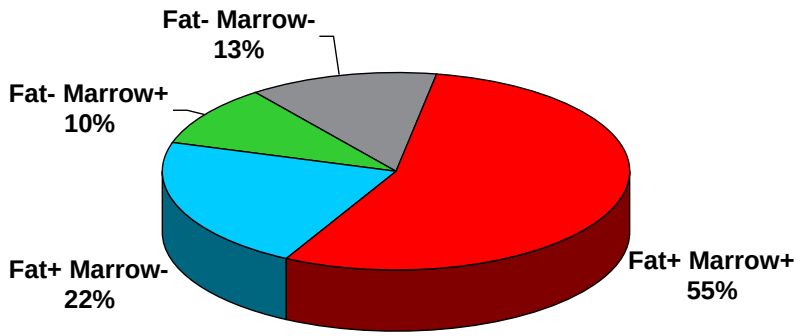
Test N=110	*Abnormal*	*Normal*
Serum IF	76 (69%)	34 (31%)
Urine IF	86 (83%)	17 (17%)
Serum or Urine IF	104 (95%)	6 (5%)
Abnormal FLC ratio	**100 (91%)**	**10 (9%)**
S or U or FLC	109 (99%)	1 (1%)

- In patients with AL amyloidosis urine immunofixation should be performed for optimal diagnostic sensitivity.
- Not performing urine immunofixation led to missing 6% of amyloidogenic clones in one study.

Katzmann, et al, Mayo Clinic Proc, 2006, Merlini et al, Hematology Meeting Reports 2008; 2 (2) | 9

MAYO CLINIC

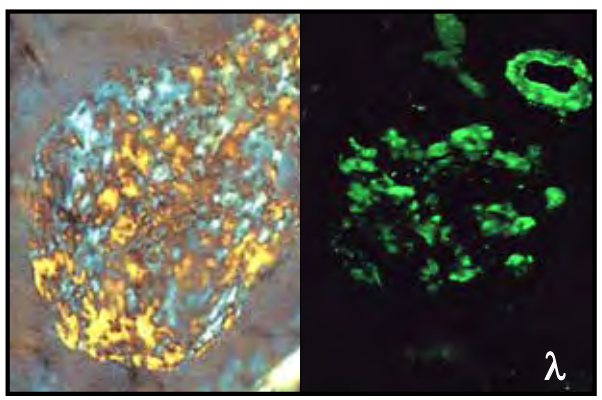
Bone marrow and fat aspirate



MAYO CLINIC

AL Amyloidosis: Diagnosis

Amyloid typing: by IHC, IF



MAYO CLINIC

Laser Capture Microdissection Mass Spectrometry to Diagnosis Amyloid Type

Step 1: Histological examination of tissue section identifying amyloid deposits.

↓

Step 2: Trace around amyloid deposits

↓

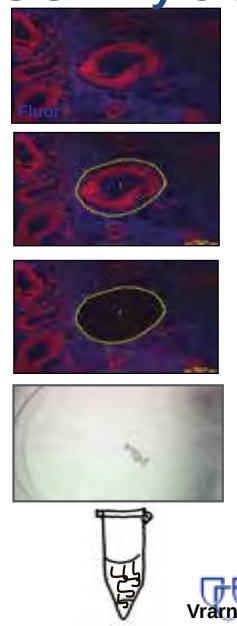
Step 3: Laser cuts out amyloid deposits

↓

Step 4: Tissue drops into microfuge cap

↓

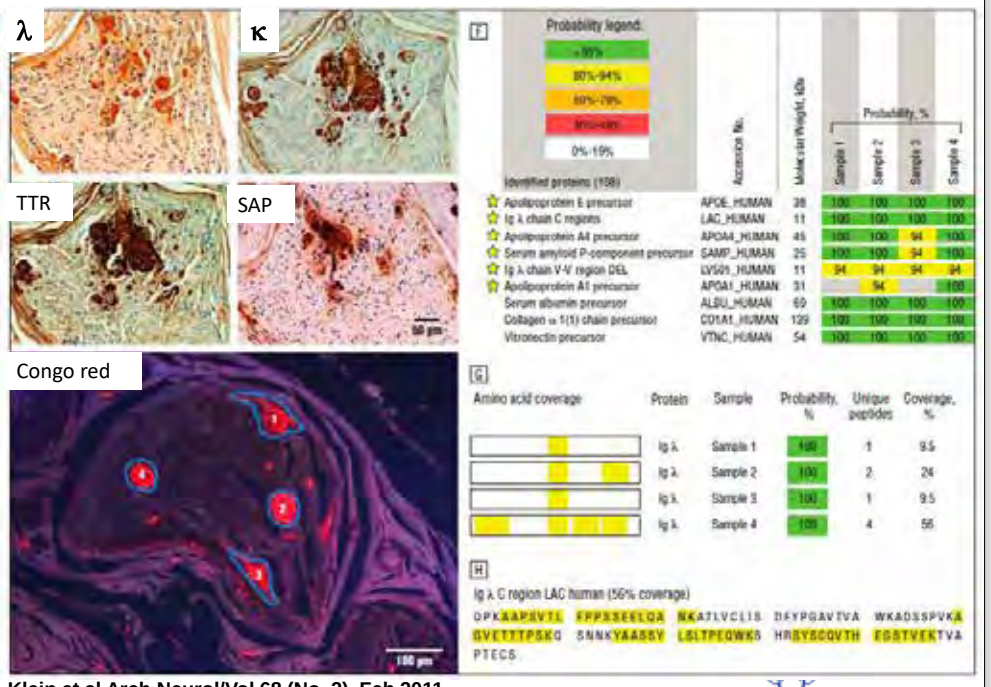
Step 5: The microdissected & captured amyloid fragments are heated & digested (trypsin) into peptide fragments



MAYO CLINIC

Vrana et al, Blood 2009

Histologic uncertainty of the amyloid subtype



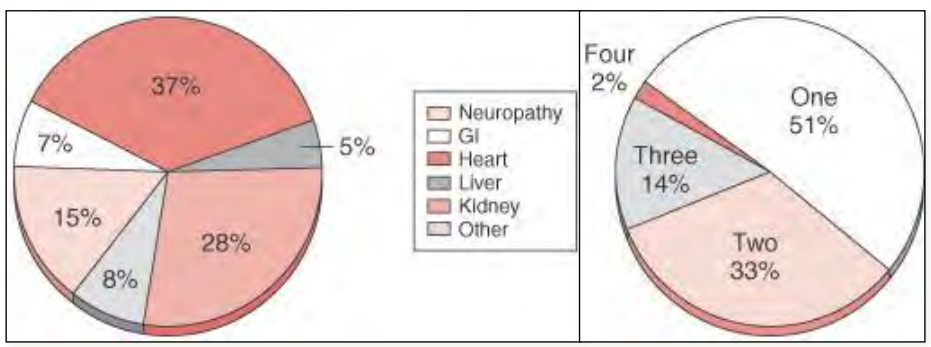
Klein et al Arch Neurol/Vol 68 (No. 2), Feb 2011

WORKUP AND DISEASE STAGING

MAYO CLINIC

Initial workup

- Identification of involved organs and degree of involvement



MAYO CLINIC

Cardiac Amyloid

- Serum NT-ProBNP elevated, troponin may be elevated
- ECG: low voltages, arrhythmias
- ECHO: increased septal thickness, abnormal strain, diastolic dysfunction
- MRI scans: Cardiac nulling
- 99mTcHDP scintigraphy: Identify ATTR amyloidosis

MAYO CLINIC

Other organs

- **Renal**: nephrotic range proteinuria, elevated creatinine less common
- **Liver**: Elevated alkaline phosphatase, elevated bilirubin (uncommon)
- **Nerve**: Abnormal EMG studies
- **GI**: Decreased serum carotene, abnormal motility, increased fecal fat
- **Coagulation**: Factor X deficiency

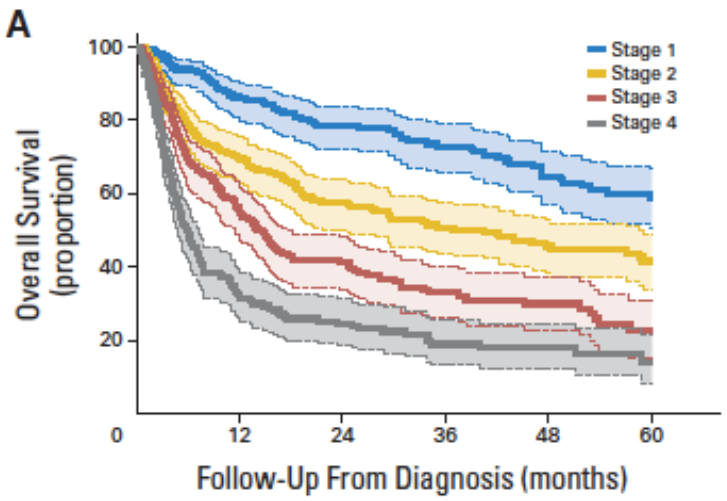
MAYO CLINIC

Prognostic Features

- Baseline: organ related
  - Number/ degree of organ involvement
  - Cardiac involvement
  - Renal function
  - Serum Uric Acid
- Baseline: clone related
  - Serum FLC levels
  - Marrow PC%

MAYO CLINIC

Mayo staging system

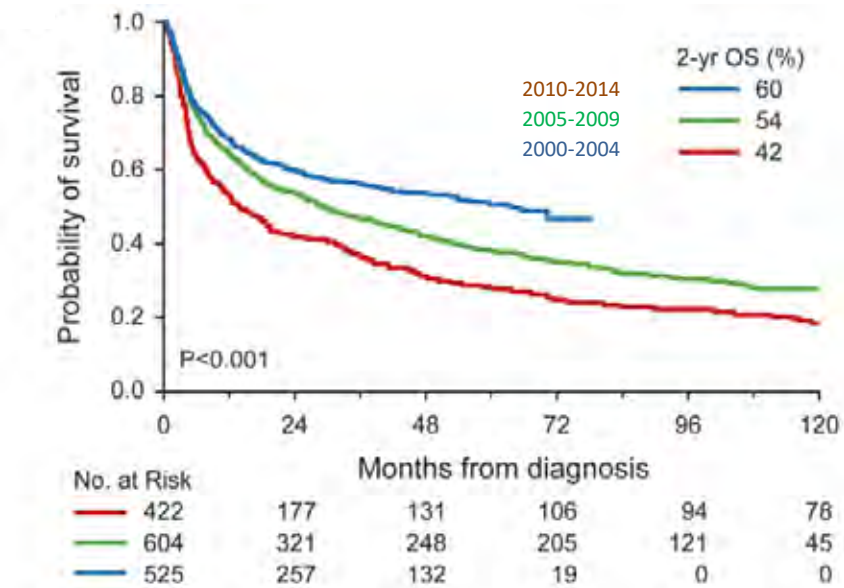


(cTnT >= 0.025 ng/mL, NT-ProBNP >= 1,800 pg/mL, and FLC-diff >= 18 mg/dL

**Kumar et al* J Clin Oncol. 2012 ;30:989-95

MAYO CLINIC

Changes in survival over time



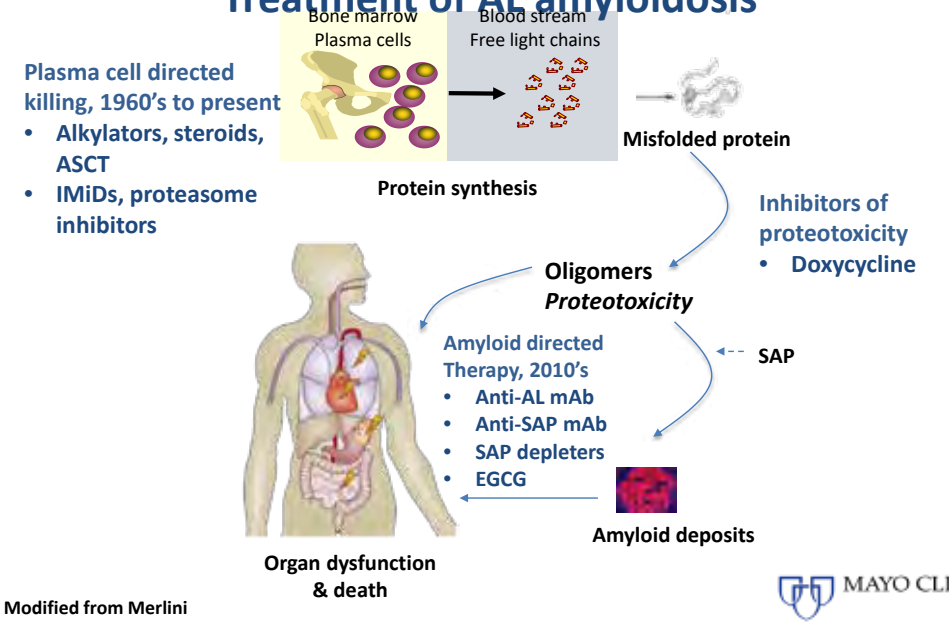
Muchtar *Blood.* 2017;129(15):2111-2119.

CLINIC

TREATMENT APPROACH

MAYO CLINIC

Treatment of AL amyloidosis



Modified from Merlini

MAYO CLINIC

Measuring response in AL

- Hematological response
  - Measured by reduction in M protein (SPEP, UPEP, FLC)
- Organ response
  - Cardiac: NT-ProBNP, septal thickness
  - Liver: lover span, alkaline phosphatase
  - GI: fecal fat, serum carotene
  - Nerve: EMG-potentials
  - Renal: 24 hour urine protein, creatinine

MAYO CLINIC

Response criteria in AL amyloidosis

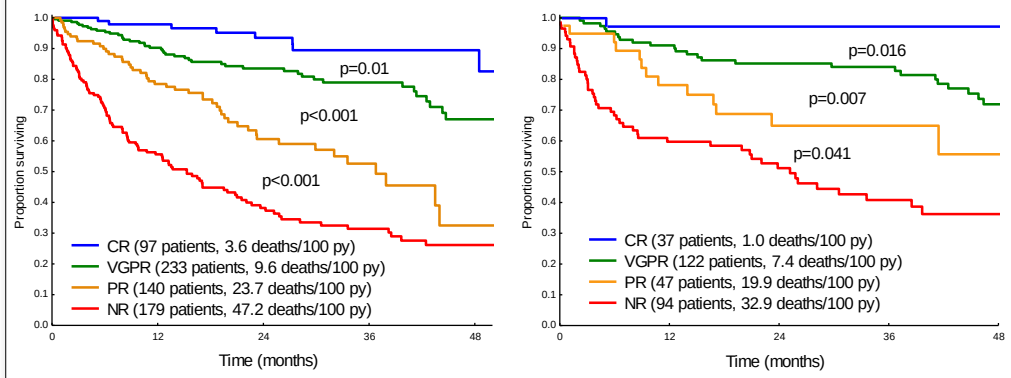
	Criteria
CR	Negative serum and urine IFE Normal FLC ratio
VGPR	**dFLC <40 mg/L**
PR	dFLC decrease >50%
NR	other

Measurable disease: dFLC >50 mg/L

Pallidini et al, J Clin Oncol 30:4541-4549

MAYO CLINIC

Hematologic response and outcomes



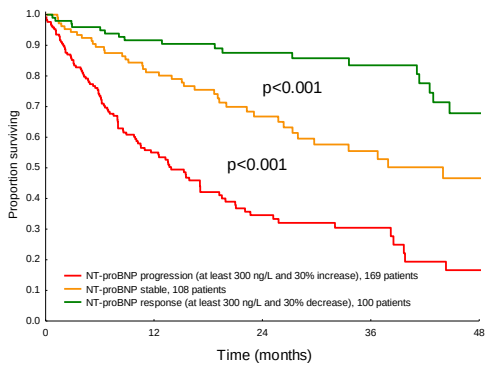
Survival of 649 patients based on hematologic response at 6 months

Survival of 300 patients based on hematologic response at 3 months

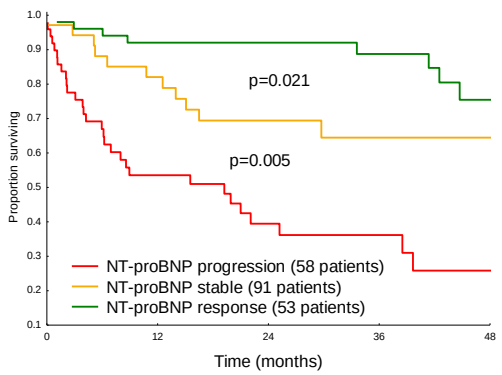
Pallidini et al, J Clin Oncol 30:4541-4549

MAYO CLINIC

Organ response and outcomes



Survival of 377 patients with baseline NT-proBNP ≥650 ng/L according to NT-proBNP response and progression at 6 months



Survival of 202 patients with baseline NT-proBNP ≥650 ng/L according to NT-proBNP response and progression at 3 months

Pallidini et al, J Clin Oncol 30:4541-4549

MAYO CLINIC

What are the goals of therapy?

- ***Deep response***: normalization or near normalization of serum free light chain
- ***Durable*** response
- ***Minimizing toxicity***: Treatment that does not kill or decompensate patients: risk adapted therapy
- ***Supportive Care***

MAYO CLINIC

Treatment options

Clone directed therapy

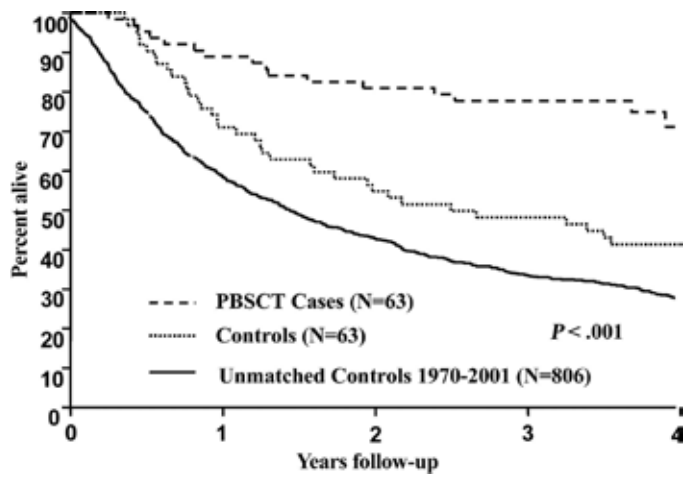
- High dose therapy/ autologous stem cell transplant
- Melphalan based options
- Bortezomib based options
- IMiDs and others

Fibril directed therapy

- Doxycycline
- NEOD, other experimental

MAYO CLINIC

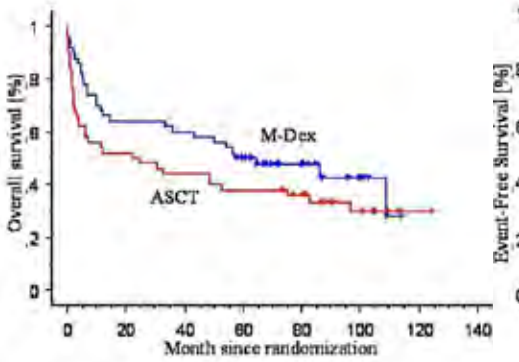
Role of Autologous Stem Cell Transplant



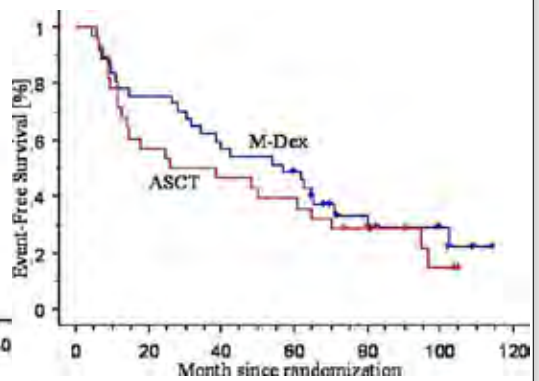
Dispenzieri et al, Blood 2004, 103 (10) 3960-3963

MAYO CLINIC

IFM/MAG Mel-Dex vs ASCT in AL



Survival according to treatment



Event-free survival according to treatment group in the landmark analysis

Jaccard et al, ASH 2010, Abstr. # 1344

MAYO CLINIC

Outcome of AL amyloidosis with ASCT
(n=421 patients)

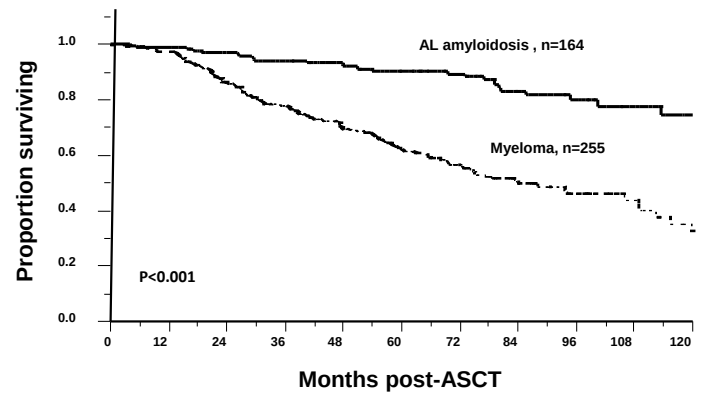
	Melphalan dose, mg/m2		
	200 (n=231)	100 -140 (n=190)	p
Complete response, %	43	24	<0.001
TRM, %	9	14	NS
EFS, mo	41	21	<0.001
Med survival, yr	8.4	3.8	<0.001

Cibeira MT et al. Blood. 2011;118(16):4346-52.

MAYO CLINIC

ASCT for AL versus MM
Survival* Based on Depth of Response and Diagnosis

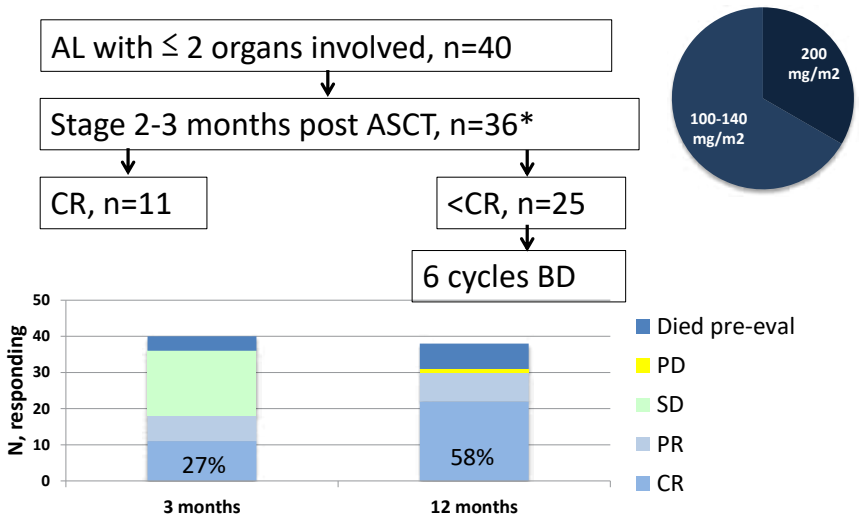
Patients achieving CR



*Only patients receiving ASCT within 12 months of diagnosis &surviving 3 months post ASCT included.
Dispenzieri et al, Bone Marrow Transplant. 2013;48(10):1302-7..

MAYO CLINIC

Phase II trial of risk-adapted ASCT with adjuvant bortezomib and dex for AL amyloidosis

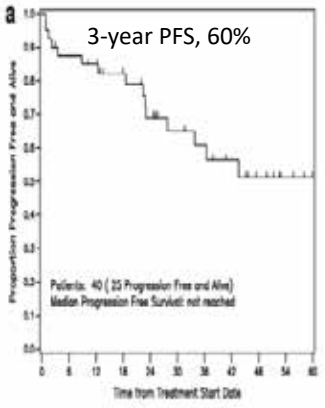


*4 early deaths
Landau et al. *Leukemia*. 2013;27(4):823-828.

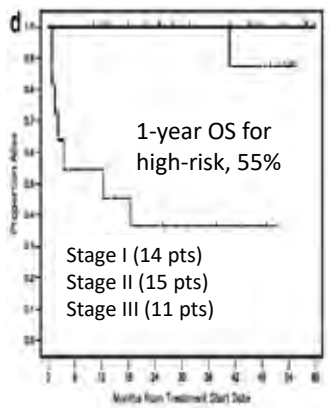
MAYO CLINIC

Bortez and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and ASCT for newly diagnosed AL amyloidosis

PFS



OS by Stage



Reason for attenuated melphalan was heart in 19/25 pts

Median follow-up of surviving patients is 45 months

Landau et al. *Leukemia*. 2013;27(4):823-828.

MAYO CLINIC

Standard Chemotherapy for AL

	N	Hematologic Response, %	Organ Response, %	Median Survival, m
Mel-Pred[1-4]	~200	28	20-30	18-29
VBMCP[5]	49	29	31	29

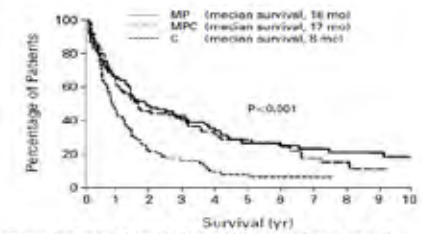


Figure 1. Survival from the Date of Randomization among Patients with Primary Systemic Amyloidosis According to Treatment Group. From Kyle et al NEJM 1997

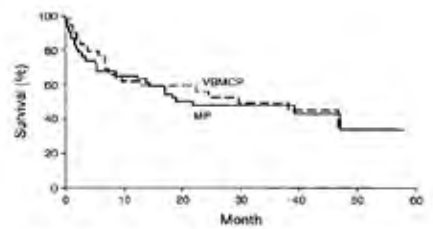


Fig 1. Kaplan-Meier survival curve of 101 amyloidosis patients receiving either melphalan and prednisone (MP) or vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone (VBMCP) (*P* = not significant).
From Gertz et al JCO 1999.

1 Kyle, R.A., et al. (1997). *NEJM*, *336*(17), 1202-7.
2 Kyle, R.A., et al. (1985). *AJM*, *79*(6), 708-16.
3 Kyle, R.A. and P.R. Greipp (1978). *Blood*, *52*(4), 818-27.
4 Skinner, M., et al. (1996). *AJM*, *100*(3), 290-8.
5 Gertz, M.A., et al. (1999). *J Clin Oncol*, *17*(1), 262-7.

MAYO CLINIC

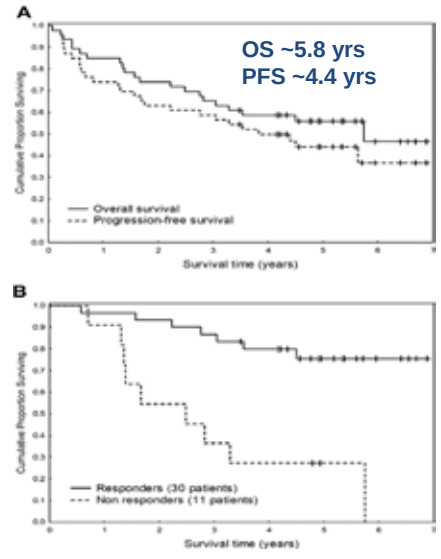
Transplant Eligibility Criteria

- “Physiologic” Age ≤ 70 years
- Performance Score ≤ 2
- TnT < 0.06 ng/ml
- CrCl ≥ 30 ml/min * (unless on chronic dialysis)
- NYHA Class I/II*
- No more than 2 organs significantly involved

***Selected patients may become eligible for PBSCT with cardiac and renal transplantation**

MAYO CLINIC

Melphalan and Dexamethasone in Patients Not Eligible for ASCT



- 1999 – 2002
- 46 patients ineligible for ASCT
- 67% hematologic response (CR in 33%) at median of 4.5 months
- Median f/u 5.0 yrs (3.5-6.7 yrs)

Palladini et al. Blood, Vol. 103, Issue 8, 2936-2938, April 15, 2004

MAYO CLINIC

Comparing Mel-Dex Trials

Ref	N	HR/CR, %	Dead by 3 mo, %	Med OS, mo
1	46	67/33	4	70
2	50	52/24	10	57
3	40	58/13	23	10.5
4	61	44/11	28	17.5

1 Palladini *Blood.* 2004;103(8):2936-8; Palladini, G. et al. Blood 2007;110:787-788.
2 Jaccard *N Engl J Med.* 2007; 357(11):1083-1093.
3 Lebovic *Br J Haematol.* 2008;143(3):369-373.
4 Dietrich *Blood*. 2010;116:522-528 (IV MEL).

MAYO CLINIC

Weekly and twice-weekly bortezomib for AL amyloidosis: phase 1 study.

	Once weekly (n=15)	Twice weekly (n=16)
CR	20%	19%
PR	33%	25%
	53%	44%
Stable	40%	50%
Progressive	0	6%

5 responding patients have progressed at median 6.1 months

Reece DE, et al. Blood. 2009;114:1489-1497

MAYO CLINIC

Proteasome Inhibitors in Patients with AL

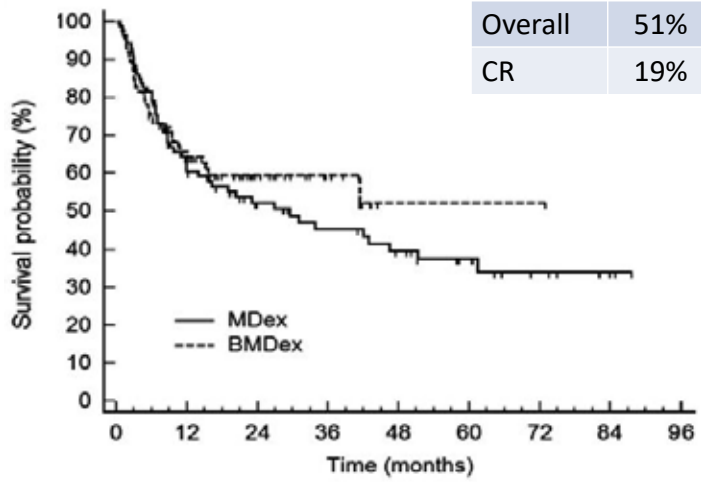
Regimen	N	Cardiac, %	Heme response, %	Organ resp, %	2-yr OS, %
Bortez ± dex[9,10,12]	93	73	72 (25CR)	30	71
Bortez[11]	31	16	51 (20CR)	NR	NR
Bort+dex[13]	26	35	54 (31CR)	12	~35
Mel-Bz-Dex[14,15]	17	59	94 (56 CR)	NR	NR
CYBOR-D[16]	15	53	93 (73 CR)	NR	NR

8. Kastritis E, et al. Haematologica. 2007;92:1351-1358.
9. Wechalekar AD, et al. Haematologica. 2008;93:295-298.
11. Reece DE, et al. Blood. 2009; 114:1489-1497.
12 Kastritis E et al JCO. 2010; *28:1031-1037*
13. Lamm W. et al 2011;90(2):201-6.
14. Zonder JA, ASH 2009;114(22):746-;
15. Gasparetto C, ASCO. 2010;28(15_suppl):8024-.
16. Mikhael JR, ASH 2010;116(21):3063-.

MAYO CLINIC

MDex vs. BMDex a matched case-control study

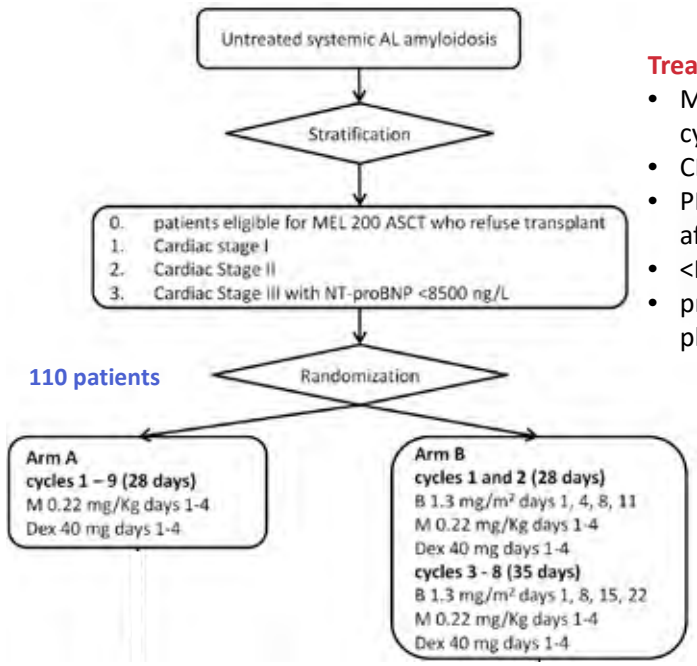
Hem Resp	MDex 87 pts	BMDex 87 pts	P
Overall	51%	69%	0.013
CR	19%	42%	0.002



Palladini, et al. Leukemia 2014

MAYO CLINIC

Study design



Treatment is continued until:

- MDex cycle 9 or BMDex cycle 8
- CR after cycle 6
- PR plus organ response after cycle 6
- <PR after cycle 3
- progression of clonal plasma cell disease

MAYO CLINIC

Hematologic response

Response after cycle 3 (study primary endpoint)

Response	MDex (56 pts)	BMDex (53 pts)	P
Overall Hem.	**29 (52%)**	**42 (79%)**	**0.002**
CR	2 (4%)	4 (8%)	0.313
VGPR	14 (25%)	24 (45%)	0.021
PR	13 (23%)	14 (29%)	0.434
Heart	8/35 (23%)	8/26 (31%)	0.342
Kidney	14/34 (41%)	14/36 (39%)	0.512

Best response (median 5 cycles)

Response	MDex (56 pts)	BMDex (53 pts)	P
Overall Hem.	32 (57%)	43 (81%)	0.005
CR	11 (20%)	12 (23%)	0.440
VGPR	11 (20%)	21 (39%)	0.018
PR	10 (17%)	10 (19%)	0.543
Heart	10/35 (29%)	10/26 (38%)	0.294
Kidney	15/34 (44%)	16/36 (44%)	0.584

Grade ≥3 adverse events per cycle

	Mdex (57 pts, 300 cycles)	BMDex (53 pts, 292 cycles)	P
Overall	32 (11%)	68 (23%)	<0.001
Cytopenia	13 (4%)	22 (8%)	0.075
Fluid retention	4 (1%)	7 (2%)	-
Fatigue	4 (1%)	3 (1%)	-
Peripheral neuropathy	0	3 (1%)	-

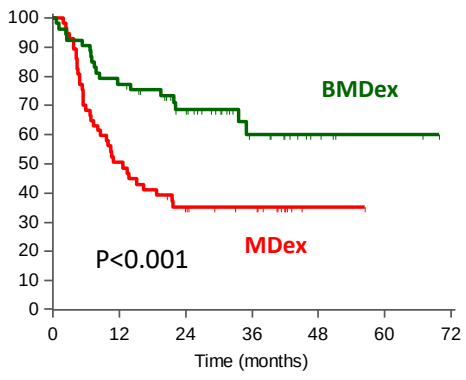
- Peripheral neuropathy (any grade) was more common in the BMDex group (4% vs. 19%, P<0.001).
- 23 patients (40%) experienced at least 1 grade ≥3 AE in the MDex group, and 28 (52%) in the BMDex group (P=0.131)
- There were 4 (cardiac) deaths in the first 100 days, 1 in the MDex arm and 3 in the BMDex arm (P=0.307)

MAYO CLINIC

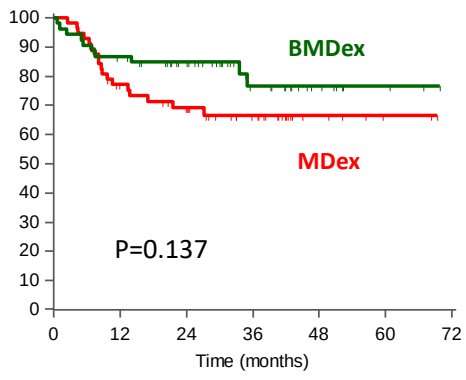
Survival

- 28 patients died, 18 (32%) in the MDex arm and 10 (19%) in the BMDex arm
- The median follow-up of living patients is 33 months

Time to second-line therapy or death



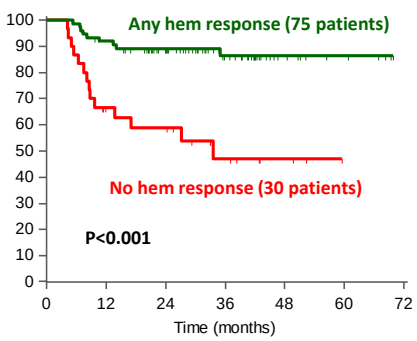
Overall survival



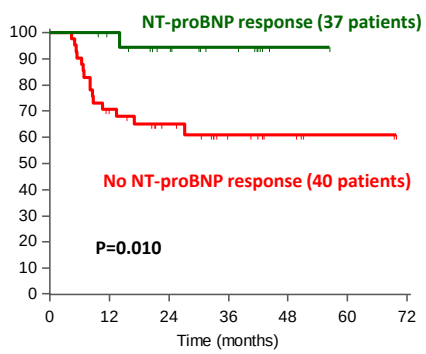
MAYO CLINIC

Response and survival (3-month landmark)

Hematologic response



Cardiac response

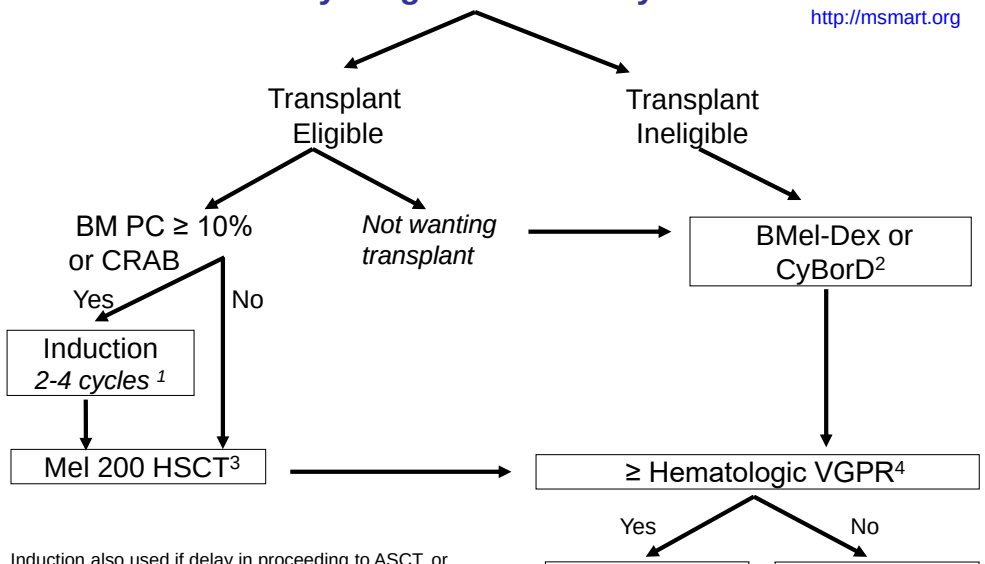


MAYO CLINIC

Newly Diagnosed AL Amyloidosis

V6 Feb 2017

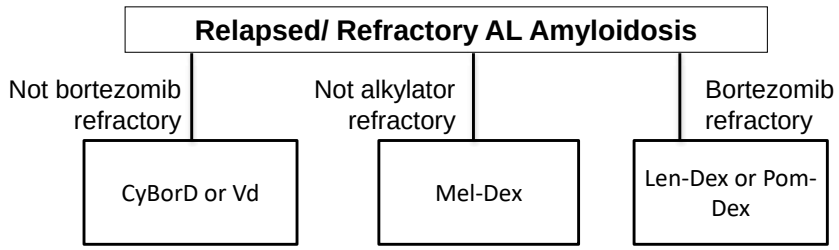
http://msmart.org



1 Induction also used if delay in proceeding to ASCT, or as clinically indicated
2 If < PR at 2 months consider changing therapy
3 For Age >70 or CrCl <30, use Mel 140 mg/m2
4 Day 100 ASCT or after 4-6 cycles of chemo

MAYO CLINIC

Treatment of AL – off study

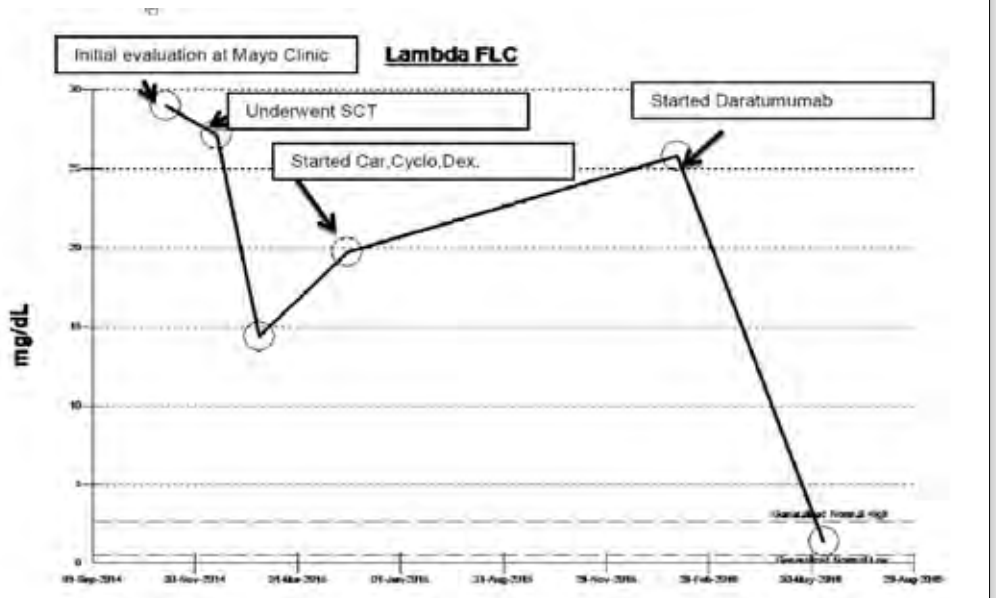


v5 Apr 2015

//last reviewed Apr 2015

MAYO CLINIC

Anecdotal Benefit of Daratumumab



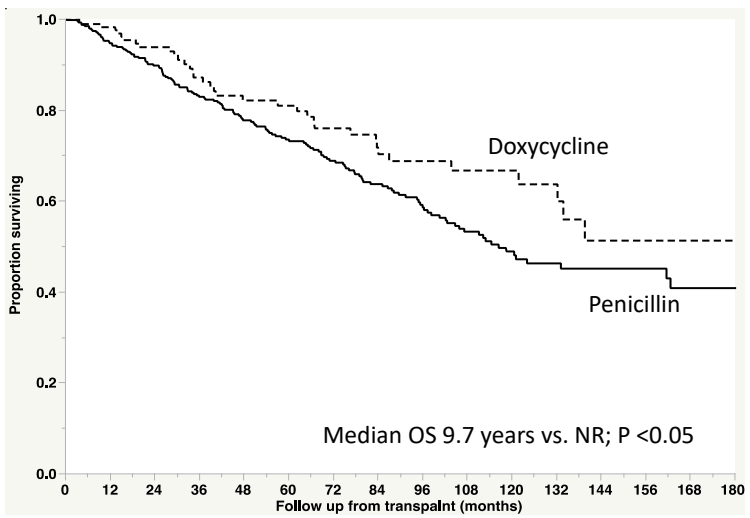
Sher et al, Blood in press

MAYO CLINIC

FIBRIL DIRECTED THERAPY

MAYO CLINIC

Doxycycline



MAYO CLINIC

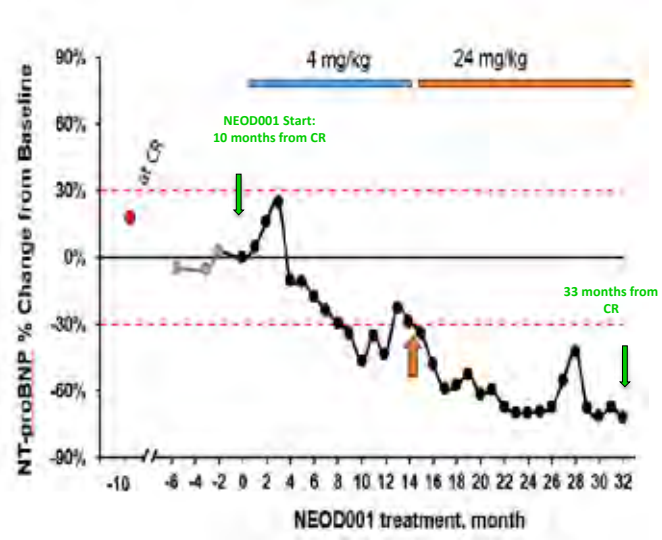
NEOD001

- NEOD001 is an investigational monoclonal antibody that targets the circulating soluble and deposited aggregated amyloid

MAYO CLINIC

Case: NEOD001 Cardiac Responses

Continued to Improve for 32 Months



46-Year-Old Man

Previous treatment: CyBorD
Baseline NT-proBNP: 3312 pg/ml

Best NT-proBNP: 996 pg/ml (-70%)

Safety: 1 grade 3 SAE (chest pain), not related; no dose interruptions

Clinical outcome:
progressive functional improvement, edema significantly improved with reduction in diuretic needs

Gertz ISA Uppsala 2016

ASCT, autologous stem cell transplantation; CR, complete response; HDM, high-dose melphalan.

MAYO CLINIC

NEOD001: Cardiac Biomarker Response

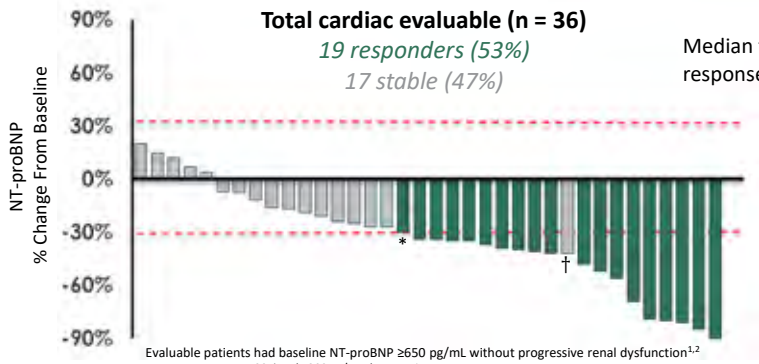
Best Response Analysis

Total cardiac evaluable (n = 36)

19 responders (53%)

17 stable (47%)

Median time to initial response: 2 months



Evaluable patients had baseline NT-proBNP ≥650 pg/mL without progressive renal dysfunction[1,2]

- **Response:** >30% and >300 pg/mL decrease in NT-proBNP
- **Progression:** >30% and >300 pg/mL increase in NT-proBNP
- **Stable disease:** Neither response nor progression

*30% decline, 453 pg/mL reduction from baseline. † 42% decline, 271 pg/mL reduction from baseline.

1. Comenzo R et al. *Leukemia.* 2012;26:2317-2325. 2. Palladini G et al. *J Clin Oncol.* 2012;30:4541-4549.

MAYO CLINIC

NEOD001: Renal Biomarker Response

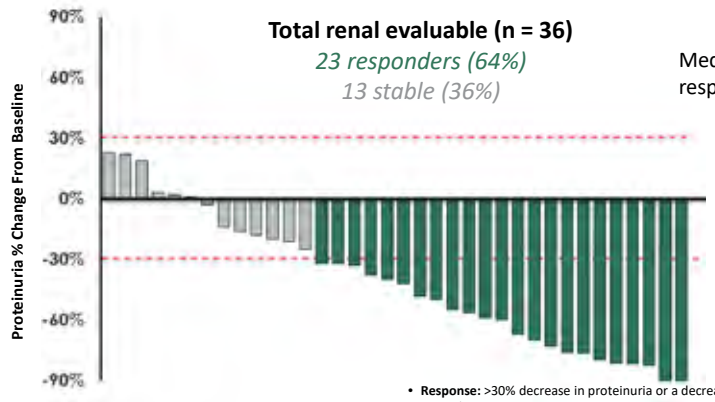
Best Response Analysis

Total renal evaluable (n = 36)

23 responders (64%)

13 stable (36%)

Median time to initial response: 4 months



- **Response:** >30% decrease in proteinuria or a decrease to <0.5 g/24 hours in the absence of renal progression
- **Progression:** >25% worsening in eGFR
- **Stable disease:** Neither response nor progression

eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Evaluable patients had baseline proteinuria >0.5 g/24 hours

Palladini G et al. *Blood.* 2014;124:2325-2332.

MAYO CLINIC

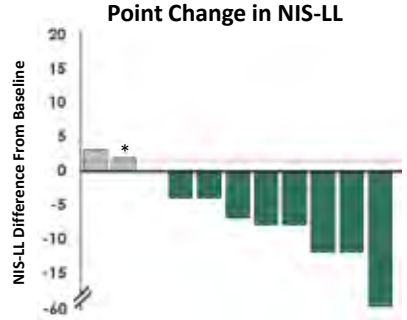
NEOD001: Neuropathy Response at Month 10 (NIS-LL)

Peripheral Neuropathy Expansion Cohort (N = 11)

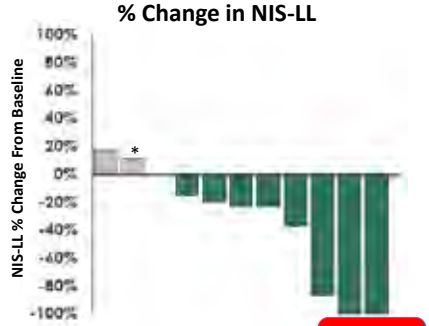
9 responders (82%)

2 progressors (18%)

Point Change in NIS-LL



% Change in NIS-LL



Complete resolution

Neuropathy responders: <2-point increase in NIS-LL from baseline; response criteria established in patients with diabetic nephropathy and in use in clinical trials for diabetic neuropathy and TTR polyneuropathy.

*Patient discontinued at month 4, last observation carried forward for 2 patients not having NIS-LL at month 10

MAYO CLINIC

Controlling the symptoms…

- Swelling of the feet and other effects of retained fluid
- Shortness of breath
- Lightheadedness/ low blood pressure
- Poor appetite, nausea
- Diarrhea
- Numbness/ tingling
- Bleeding , bruising

MAYO CLINIC

POEMS SYNDROME

MAYO CLINIC

POEMS syndrome

- Crow-Fukase syndrome or Takatsuki syndrome
- First described in 1938 case report
- POEMS was first coined in 1980
- **P**eripheral Neuropathy, **O**rganomegaly, **E**ndocrinopathy, **M**onoclonal plasma cell disorder & **S**kin changes
- Other features
  - Papilledema, Extravascular volume overload, Sclerotic bone lesions, Thrombocytosis/erythrocytosis (PEST)

MAYO CLINIC

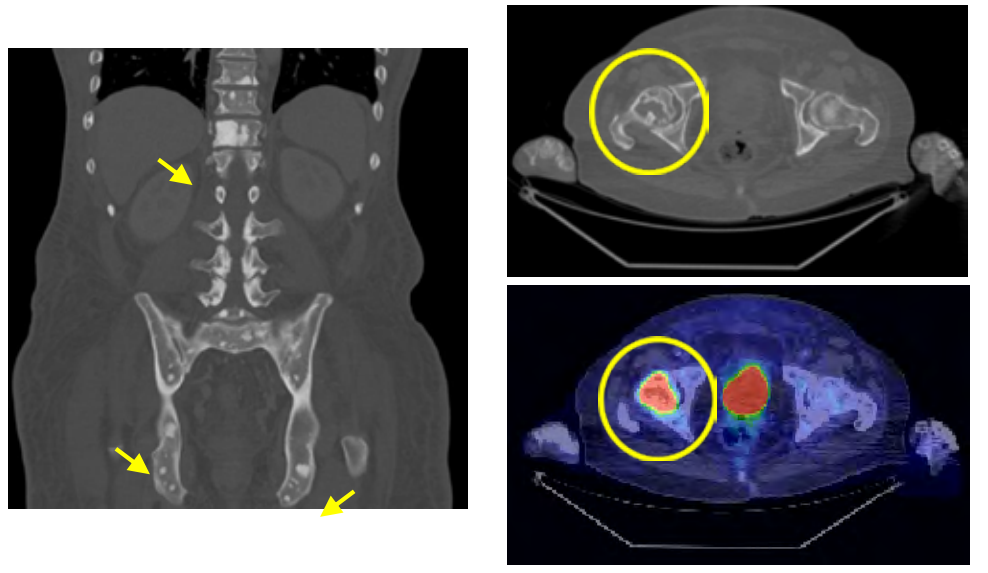
Diagnostic Criteria

Mandatory Major Criteria	• **Polyneuropathy** • **Monoclonal plasma cell disorder**
Other Major Criteria (1 required)	• Castleman disease • Sclerotic bone lesions • Vascular endothelial growth factor elevation
Minor Criteria (1 required)	• Organomegaly • Extravascular volume overload • Endocrinopathy* • Skin changes • Papilledema • Hematological manifestations (thrombocytosis/erythrocytosis)

* Cannot be diabetes or hypothyroidism

MAYO CLINIC

Bone Lesions in POEMS Syndrome



MAYO CLINIC

Skin manifestations of POEMS

- Hyperpigmentation – 47%
- Hemangioma – 47%
- Hypertrichosis – 38%
- Acrocyanosis – 34%
- White nails – 30%
- Sclerodermoid changes – 26%
- Raynaud phenomenon – 20%
- Hyperemia/erythema – 20%
- Flushing – 16%
- Rubor – 11%
- Clubbing – 6 %

MAYO CLINIC

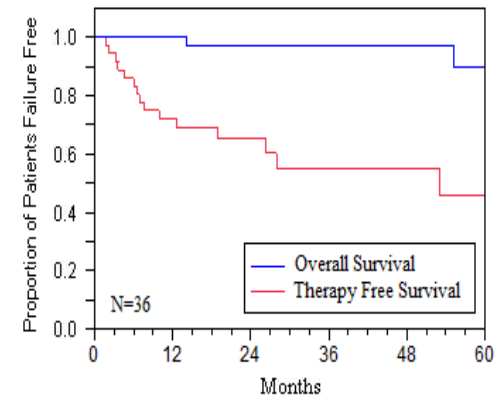
Differential Diagnosis

- Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculopathy
- Light chain amyloidosis
- Monoclonal gammopathy of undetermined significance
- Cryoglobulinemia
- Multiple myeloma

MAYO CLINIC

Treatment

- Local treatment (bone lesions only)
  - Radiation 30-50 Gy
  - Clinical response ranges 45-75%
  - Hematologic response 45-50%



MAYO CLINIC

Systemic Treatment	Improvement Rates
HDC ASCT	≥ 90%
Akylators	> 80%
IMiDs Thalidomide Lenalidomide	 > 60% ≥ 80%
Bortezomib*	100%

HDC = High dose chemotherapy, ASCT = Autologous stem cell transplant, IMiDs = Immunomodulatory drugs
* Case reports 7/7

Li, J., Blood, 2011.
Kuwabara, S.J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997.
Zhou, J.W., Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2012.
Zagouri, F. Leuk Lymphoma, 2014.
Cai, Q.Q., Eur J Haematol, 2015.
Misawa, S., Lancet Neurol, 2016.
Katayama,
Warsame, R., Eur J Haematol, 2012.
Zeng, K., Acta Haematol, 2013
Li, J., Leuk Lymphoma, 2012.
Ohguchi, H., Ann Hematol, 2011.
Kaygusuz, I., Eur J Haematol, 2010.
Wang, X., et al., Jpn J Clin Oncol, 2011.

MAYO CLINIC

Treatment – Supportive Care

- Neuropathy
  - Ankle foot orthotics, splints
  - Pain – gabapentin, pregabalin, tricyclic antidepressants or duloxetine
- Endocrinopathies
  - Replace hormones
- Volume overload
  - Diuretics
  - Drainage (paracentesis or thoroacentesis)
- Debility
  - Physical therapy

MAYO CLINIC

Response Assessment

- Follow up 3-4 months
  - Monoclonal studies
  - VEGF level
  - Intermittent PET/CT
- No benefit of initiation of therapy for asymptomatic VEGF increase of hematologic relapse
- Asymptomatic PET positive changes benefit from therapy

MAYO CLINIC

THANK YOU

MAYO CLINIC

Evangelos Terpos, MD, PhD

Evangelos Terpos is an Associate Professor of Hematology in the Department of Clinical Therapeutics in the University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece. He has also been appointed as Honorary Senior Lecturer in the Department of Haematology, Faculty of Medicine Imperial College London, UK.

His main research interest is the biology of plasma cell dyscrasias and especially the biology of bone disease in multiple myeloma (MM). In more than 400 papers in peer-reviewed journals, Dr Terpos has reported the significant role of RANKL and osteoprotegerin axis, CCL-3 (MIP-1α), Wnt and TGF-beta signalling in myeloma bone disease and myeloma cell growth. He has studied the predictive value of markers of bone remodelling and osteoclast function in myeloma progression and patients' survival. He has evaluated the effect of bisphosphonates and different anti-myeloma therapies including ASCT, IMiDs- and bortezomib-based regimens on bone metabolism. He has studied the biology and prevalence of osteonecrosis of the jaw in myeloma patients who receive bisphosphonates. Dr Terpos also works on the role of modern imaging (including whole-body low-dose CT and MRI) for MM, of angiogenesis in MM and Waldenstrom's Macroglobulinemia, and of renal impairment in MM. In the clinical research era, Dr Terpos participates in several important clinical trials with novel agents (pomalidomide, carfilzomib, ixazomib, daratumumab, elotuzumab, isatuximab, panobinostat, etc) in the field of multiple myeloma.

Dr Terpos is co-chairing the Bone Subgroup of the International Myeloma Working Group and the Guideline Subgroup of the European Myeloma Network. Dr Terpos has given lectures at ASH, ASCO & EHA meetings, International Myeloma Workshops, International Meetings on Cancer-Induced Bone Disease and in several national meetings. He is reviewer of scientific papers in more than 50 medical journals and has reviewed abstracts for ASH, EHA & EBMT meetings. He is a member of the editorial board of *Haematologica*.

Dr Evangelos Terpos can be reached via e-mail at eterpos@med.uoa.gr and e.terpos@imperial.ac.uk

Revised IMWG diagnostic criteria

Definition of multiple myeloma

Clonal bone marrow plasma cells ≥10% or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma* and any one or more of the following myeloma defining events:

- Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically:
  - Hypercalcaemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than the ULN or >2.75 mmol/L (>11 mg/dL)
  - Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL per min† or serum creatinine >177 µmol/L (>2 mg/dL)
  - Anaemia: haemoglobin value of >20 g/L below the LLN, or a hemoglobin value <100 g/L
  - Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT‡
- Any one or more of the following biomarkers of malignancy:
  - **Clonal bone marrow plasma cell percentage* ≥60%**
  - **Involved:uninvolved serum free light chain ratio§ ≥100**
  - **>1 focal lesions on MRI studies¶**

Definition of smoldering multiple myeloma

Both criteria must be met:

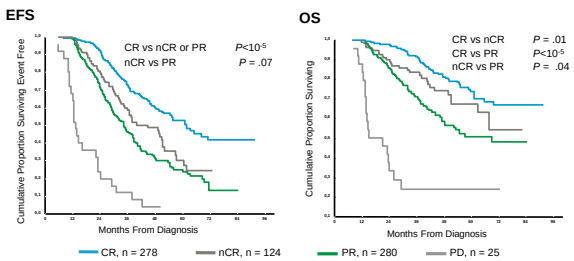
- Serum monoclonal protein (IgG or IgA) ≥30 g/L or urinary monoclonal protein ≥500 mg per 24 h and/or clonal bone marrow plasma cells 10–60%
- Absence of myeloma defining events or amyloidosis

LLN, lower limit of normal; PET-CT=18F-fluorodeoxyglucose PET with CT; ULN, upper limit of normal.
*Clonality should be established by showing κ/λ-light-chain restriction on flow cytometry, immunohistochemistry, or immunofluorescence. Bone marrow plasma cell percentage should preferably be estimated from a core biopsy specimen; in case of a disparity between the aspirate and core biopsy, the highest value should be used. †Measured or estimated by validated equations. ‡If bone marrow has less than 10% clonal plasma cells, more than one bone lesion is required to distinguish from solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement. §These values are based on the serum Freelite assay (The Binding Site Group, Birmingham, UK). The involved free light chain must be ≥100 mg/L. ¶Each focal lesion must be 5 mm or more in size.

Rajkumar, S.S. et al. Lancet Oncol 2014; 15: e538–48.

What is the goal of treatment in MM?
CR As a Surrogate Marker for Survival

The better the quality of the response, the longer the survival



	CR	nCR	PR	PD
Median EFS, months	**61**	**40**	**34**	**13**
Median OS, months	**NR**	**NR**	**61**	**15**

Lahuerta JJ, et al. J Clin Oncol. 2008;26:5775–82.

IMWG Criteria for MRD Response Assessment in Multiple Myeloma

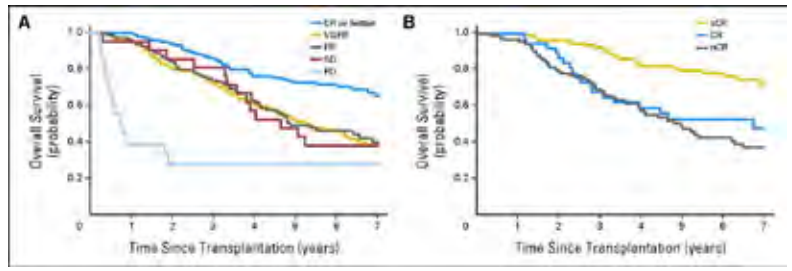
Response Subcategory		Response Criteria
IMWG MRD negativity criteria (requires a complete response)	Sustained MRD-negative	MRD negativity **in the marrow** (NGF, NGS, or both) **and** by **imaging** as defined below, **confirmed 1 year apart**. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD **negative at 5 years**)
	Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by NGF on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in multiple myeloma (or validated equivalent method) with a **minimum sensitivity** of **1 in 10^5** nucleated cells or higher
	Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on bone marrow aspirates in which presence of a clone is defined as less than 2 identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the Lymphosight® platform* (or validated equivalent method) with a **minimum sensitivity** of **1 in 10^5** nucleated cells or higher
	Imaging-positive MRD-negative	MRD negative as defined by NGF or NGS plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT or decrease to less mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue

When minimal residual disease results are reported, the assessment should be qualified by the method(s) used (flow minimal residual disease-negative or sequencing minimal residual disease-negative), and the level of sensitivity (e.g., one in 10^5 or one in 10^6 cells).

For MRD assessment, the first BM aspirate should be sent to MRD (not for morphology) and this sample should be taken in one draw with a volume of minimally 2ml (to obtain sufficient cells), but maximally 4 to 5 ml in order to avoid hemodilution.
*Sequenta

Kumar S, et al. Lancet Oncology 2016; 17(8):e328-46.

sCR, CR and nCR are associated with different OS post-ASCT



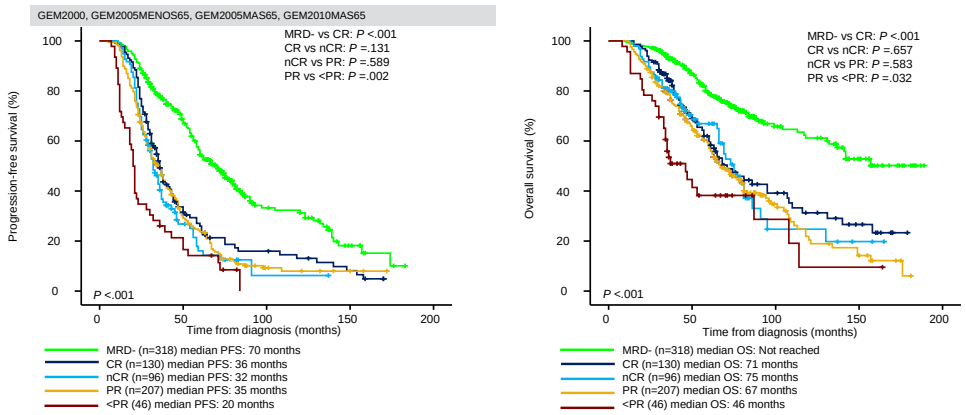
Median OS

≥CR: 109 months
VGPR: 64 months
PR: 59 months
SD: 56 months
PD: 9 months

sCR: NR (5-year OS: 80%)
CR: 81 months (5-year OS: 53%)
nCR: 60 months (5-year OS: 47%)

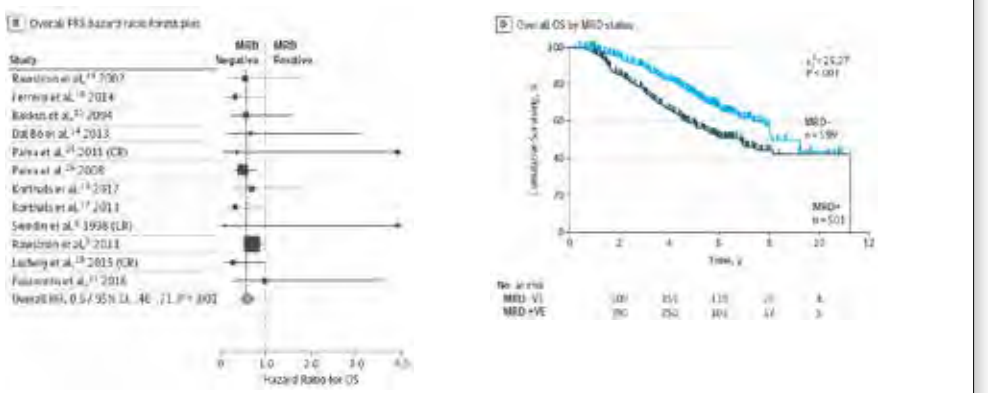
Kapoor et al. J Clin Oncol 2013;31:4529-4535

Not all CRs are the same: CR with MRD- vs CR with MRD+



Overall effect of MRD on OS

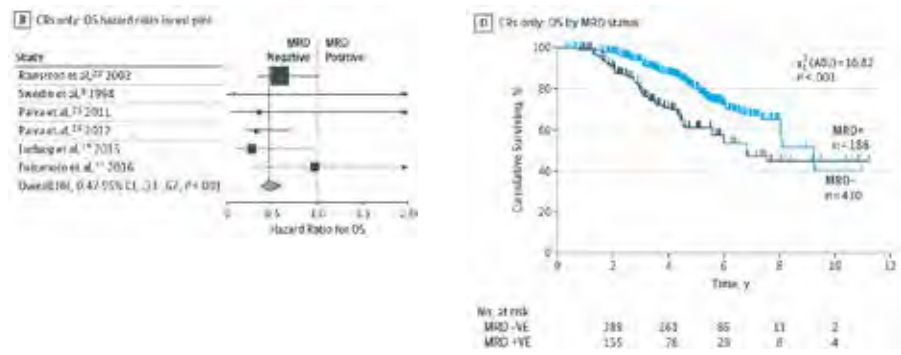
MRD-negative status was associated with significantly better OS overall (HR, 0.57; 95%CI, 0.46-0.71; P < .001)



Munshi et al. JAMA Oncol. 2017 Jan 1;3(1):28-35.

Effect of MRD status on OS in CR patients

MRD-negative status was associated with significantly better OS in CR patients (HR, 0.47; 95%CI, 0.33-0.67; *P* < .001)



Munshi et al. JAMA Oncol. 2017 Jan 1;3(1):28-35.

What is the optimal induction regimen?

- What would be the ideal induction regimen in an ideal world?
- How many cycles?
- What would you do if there is a sub-optimal induction response?

- Would you change your approach if the patient has:
  - High-risk vs standard-risk cytogenetics?
  - Extramedullary disease at presentation or other high-risk features?

Meta-analysis: Bortezomib-based versus non-bortezomib-based induction prior to ASCT

- Integrated analysis (n=1572) of 3 randomized trials: Bortezomib-based versus non-bortezomib-based induction regimens

Response rate	Bortezomib-based induction (n=775)	Non-bortezomib-based induction (n=772)	OR	95% CI	P
Post-transplant (%)					
CR+nCR	38	24	2.05	1.64–2.56	< 0.001

- Median follow-up ~37 months

	Bortezomib-based induction	Non-bortezomib-based induction	HR	95% CI	P
Median PFS, mos	35.9	28.6	0.75	0.65–0.85	< 0.001
3-yr PFS, %	50.0	41.1			

Strong preference for 3-drug bortezomib-based regimens

Primary end point: Post transplant CR+nCR and PFS

Sonneveld et al. J Clin Oncol 2013;31(26):3279-87.

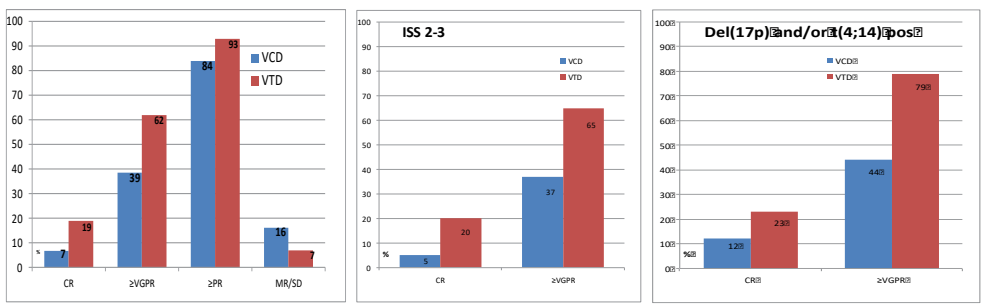
VTD vs VCD: prospective comparison (IFM 2013-04)

	VTD (n = 169)	VCD (n = 169)	P value
Intent to treat			
≥CR	13.0%	8.9%	.22
≥VGPR	66.3%	56.2%	.05
≥PR	92.3%	83.4%	.01
Per protocol	n = 157	n = 154	
≥CR	14.0%	9.1%	.17
≥VGPR	70.7%	60.4%	.05
≥PR	98.7%	90.3%	.001

The median number of $CD34^+$ cells/kg collected was 10.7×10^6 in the VTD arm vs 9.2×10^6 in the VCD arm ($P = .05$).

Moreau P, et al. Blood 2016 127:2569-2574

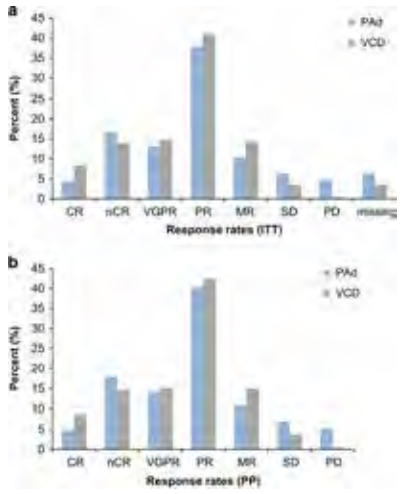
What is the best induction?
VTD vs VCD: retrospective comparison



(intention-to-treat)

Cavo M, et al. ASH 2014, abstract #197.

Induction: PAD vs VCD



Event	PAd (n = 248) n	PAd (n = 248) %	VCD (n = 250) n	VCD (n = 250) %	P value
All					
Any AE	157	63.3	160	64.0	0.58
Non-hematological AE					
Infections and infestations (≥2*)	61	24.6	56	22.4	0.50
Neuropathy (≥2*)	37	14.9	21	8.4	0.03
Thromboembolic events (≥2*)	14	5.6	6	2.6	0.07
Gastrointestinal disorders (≥3*)	21	8.5	16	6.4	0.40
Cardiac disorders (≥2*)	7	2.8	6	2.4	0.79
Renal and urinary disorders (≥3*)	4	1.6	9	3.6	0.26
Hematological AE					
Leukocytopenia/neutropenia (≥3*)	28	11.3	88	35.2	< 0.001
Thrombocytopenia (≥3*)	18	7.3	10	4.0	0.12
Anemia (≥3*)	19	7.7	17	6.8	0.73
SAE					
Any SAE	81	32.7	60	24.0	0.04
Infections and infestations	32	12.9	27	10.8	0.49
Gastrointestinal disorders	13	5.0	8	3.2	0.34
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9	3.6	4	1.6	0.17
Thromboembolic events	7	2.8	1	0.4	0.04
Cardiac disorders	5	2.0	2	0.8	0.28
Renal and urinary disorders	4	1.6	7	2.8	0.54
Deaths					
Any death	6	2.4	1	0.4	—
Infections	3	1.2	1	0.4	—
Other	3	1.2	0	0.0	—

Mai EK, et al. Leukemia. 2015;29:1721-9

EVOLUTION Study: induction with 3 vs 4 Drugs

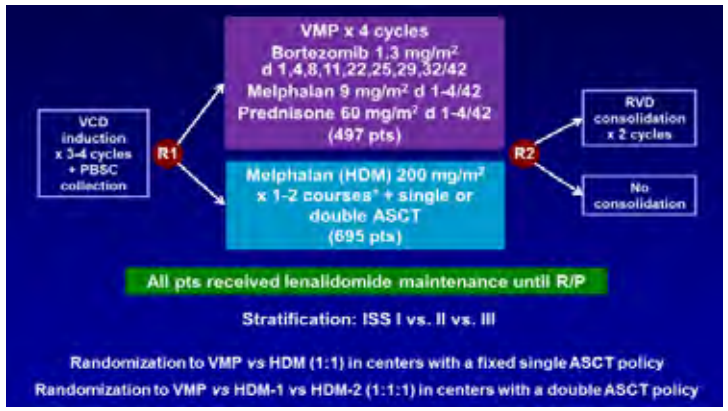
	VDCR, n (%) (n = 48)	VDR, n (%) (n = 42)	VDC, n (%) (n = 33)	VDC-mod, n (%) (n = 17)
CR	10 (25)	10 (24)	7 (22)	8 (47)
≥ VGPR	23 (58)	21 (51)	13 (41)	9 (53)
ORR (≥ PR)	35 (88)	35 (85)	24 (75)	17 (100)

Four-drug combination had similar efficacy, but with increased toxicity

Kumar S, et al. Blood. 2012;119(19):4375-4382.

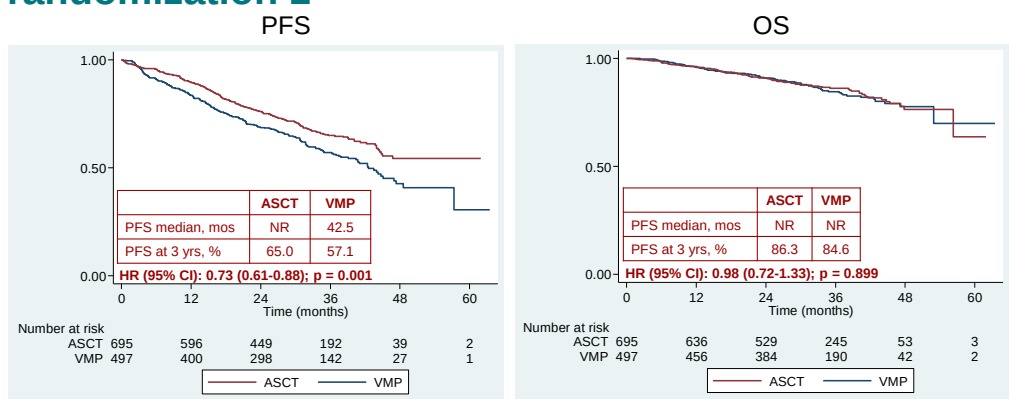
Would you consider to delay/ defer transplant?

EMN02HO95 MM phase 3 study: VMP vs HDM by randomization 1



Cavo M, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract 673), oral presentation.

EMN02HO95 MM phase 3 study: VMP vs HDM by randomization 1

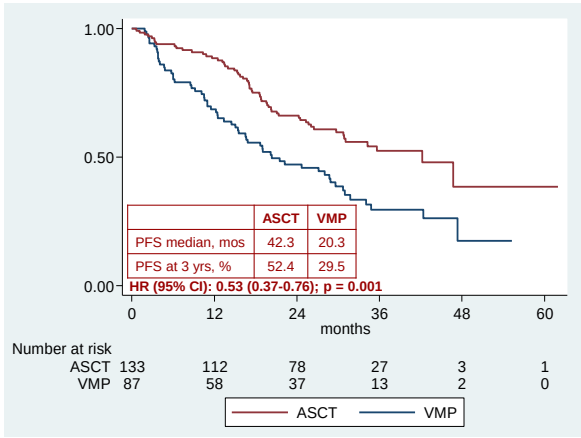


- Median follow-up: 31.6 months

Cavo M, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract 673), oral presentation.

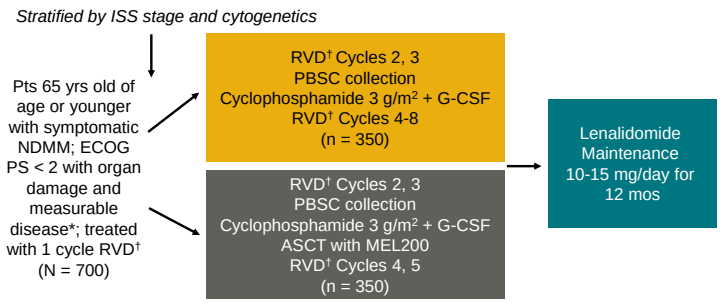
EMN02 / HO95 MM phase 3 study: VMP vs HDM

PFS by high-risk cytogenetics



Cavo M, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract 673), oral presentation.

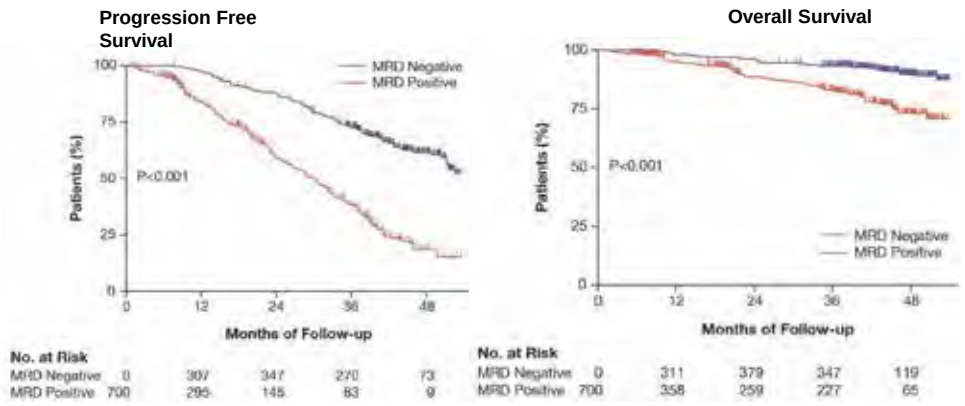
Phase III IFM 2009: RVD ± ASCT in Newly Diagnosed MM



*Serum M-protein > 10 g/L and/or urine M-protein > 200 mg/24 hrs and/or serum FLC > 100 mg/L if serum FLC ratio is abnormal.
†Lenalidomide 25 mg/day on Days 1-14; bortezomib 1.3 mg/m² on Days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 20 mg/day on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.

Attal M, et al. N Engl J Med 2017;376:1311-1320.

Phase III IFM 2009: RVD ± ASCT in Newly Diagnosed MM



Attal M, et al. N Engl J Med 2017;376:1311-1320.

IFM 2009: Best Response

	RVD group N=350	Transplant group N=350	p-value
CR	48%	59%	
VGPR	29%	29%	0.004
PR	20%	11%	
<PR	3%	2%	
At least VGPR	77%	88%	<0.001
MRD neg by FCM , n (%)	171/265 (65%)	220/278 (80%)	<0.001

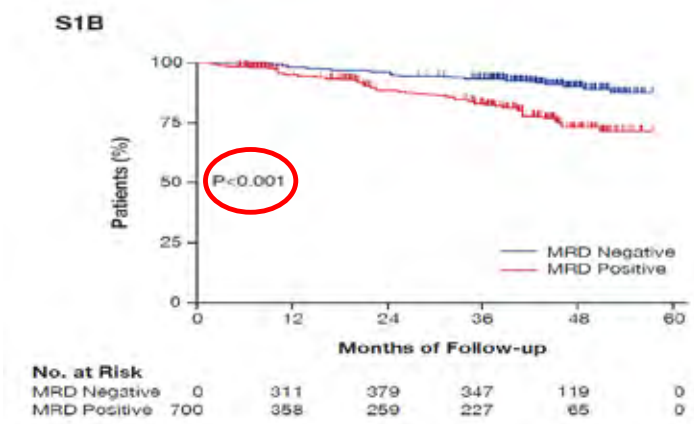
Attal M, et al. N Engl J Med 2017;376:1311-1320.

IFM 2009: PFS, Prognostic Factors.

	Multivariate Analysis aHR	p-value
Treatment arm (B/A)	0.80	0.02
ISS II vs I III vs I	1.33 1.45	0.02 0.01
FISH (high risk/standard)	2.22	<0.001
CR	0.58	<0.001
MRD (FLOW CYTOM.)	0.39	<0.001

Attal M, et al. N Engl J Med 2017;376:1311-1320.

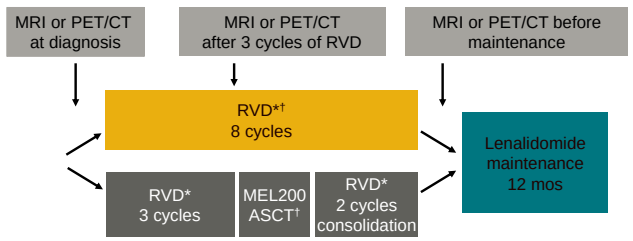
IFM/DFCI 2009: OS according to MRD (Flow cytometry)



Attal M, et al. N Engl J Med 2017;376:1311-1320.

MRI or PET/CT for the MRD definition?

- Phase III randomized study (N = 134 in IMAJEM analysis)



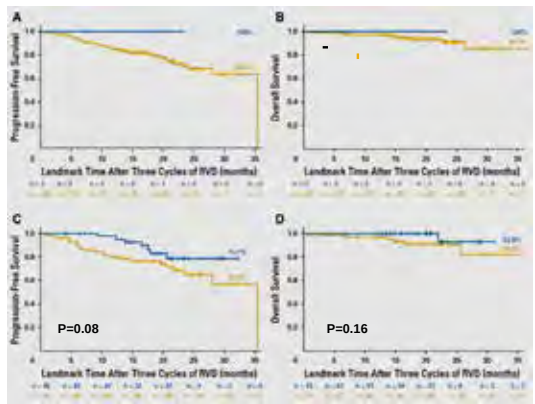
*RVD: bortezomib 1.3 mg/m² IV on Days 1, 4, 8, 11 + lenalidomide 25 mg on Days 1-14 + dexamethasone 40 mg on Days 1, 8, 15.
†Included PBSC collection with cyclophosphamide 3 g/m² + G-CSF after cycle 3.14

Moreau et al. J Clin Oncol 2017; in press

IMAJEM Secondary Endpoint: Prognostic Impact After 3 Induction Cycles

Negative MRI (3% of pts) not predictive of survival

Negative PET/CT (32% of pts) associated with improved PFS, not OS

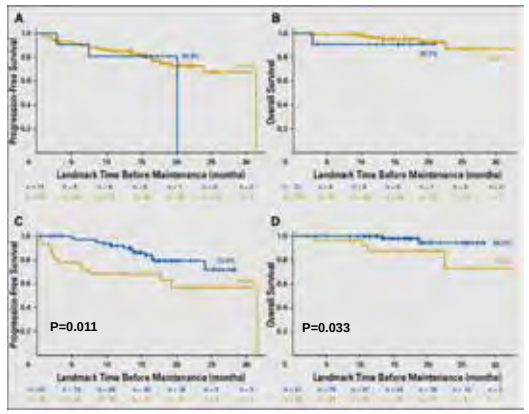


Moreau et al. J Clin Oncol 2017; in press

IMAJEM Secondary Endpoint: Prognostic Impact Before Maintenance

Negative MRI (11% of pts) not predictive of survival

Negative PET/CT (62% of pts) associated with improved PFS, OS



Moreau et al. J Clin Oncol 2017; in press

IMAJEM: Premaintenance PET/CT and MRD Negativity as Predictor for PFS

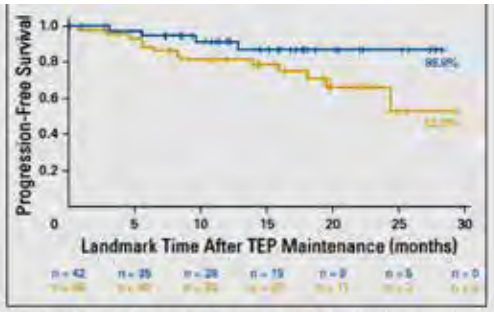


Fig 5. Progression-free survival for patients with negative positron emission tomography-computed tomography and negative minimal residual disease by flow cytometry before maintenance (41 of 86; 48%) versus others (45 of 86; 52%; P = .05).

Moreau et al. J Clin Oncol 2017; in press

Early vs Late ASCT studies: NOT ALL patients in the non-ASCT arm receive ASCT at relapse

Table S3. **Salvage Treatment at Relapse during Maintenance or No Maintenance Phase.** Palumbo et al. N Engl J Med 2014;371:895-905

Treatment, n (%)	MEL200x2 + Lenalidomide maintenance	MEL200x2 + No maintenance	MPR + Lenalidomide maintenance	MPR + No maintenance
ASCT	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Table S5 Second line therapies in the four treatment arms Gay F, et al. Lancet Oncol 2015;16:1617-29

	CRD-bortezomide-prednisone		CRD-bortezomide		MEL200-ASCT-bortezomide-prednisone		MEL200-ASCT-bortezomide	
	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
ASCT	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

53/124 (43%) who had been assigned to CRD received ASCT at relapse

IFM 2009: 65% of patients who were not randomized to ASCT did receive salvage transplant, although IFM is strongly supporting ASCT (Personal communication with P. Moreau)

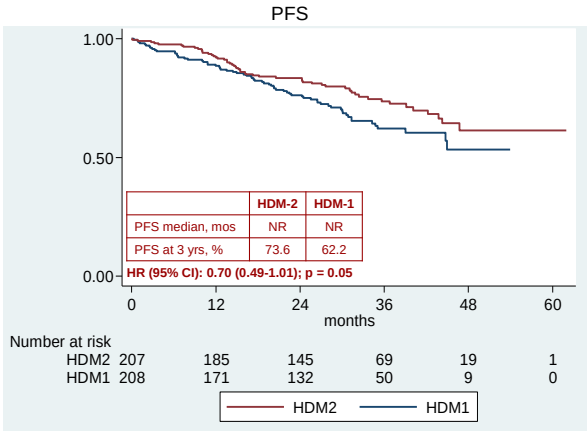
EMN02/HO95: 32.5% of patients randomized to VMP actually received salvage ASCT (data given by M. Cavo)

Would you consider a second/tandem transplant?

- If so, in which patients?
- Would you change your approach if the patient has:
  - High-risk vs standard-risk cytogenetics?

EMN02 / HO95 MM Study: Single vs double ASCT

- Median follow-up: 32 months

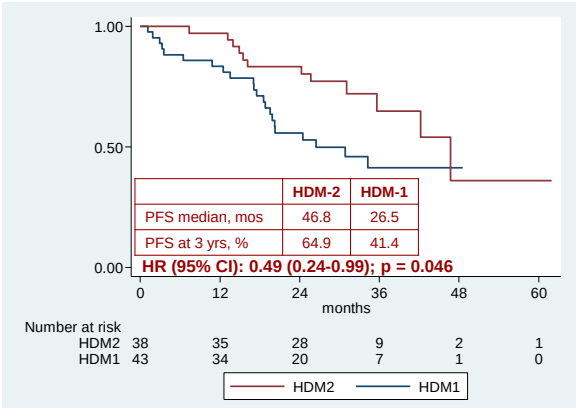


ASCT, autologous stem cell transplantation; CR, complete response; HDM, high-dose melphalan; HR, hazard ratio; IQR, inter-quartile range; NR, not reached; PFS, progression-free survival; PR, partial response; sCR, stringent CR; VGPR, very good partial response

Cavo M, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract 991), oral presentation.

EMN02 / HO95 MM Study: Single vs double ASCT PFS by high-risk cytogenetics

- Median PFS for overall population with VMP was 42.5 months
- Similar to median PFS with double ASCT in patients with high-risk cytogenetics



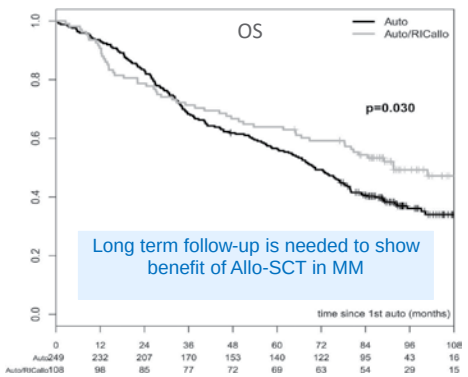
ASCT, autologous stem cell transplant; HDM-1, high-dose melphalan-1 (single transplant); HDM-2, high-dose melphalan-2 (double transplant); HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; VMP, bortezomib, melphalan, prednisone.

Cavo M, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract 673), oral presentation;
Cavo M, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract 991), oral presentation.

Would you consider allogeneic transplant?

- In which circumstances?

Long-term results of the EBMT-NMAM2000 study[1]



Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in MM

IMWG consensus[2]

Allogeneic SCT or tandem auto-allo-SCT may improve PFS in patients with t(4;14) or del(17p). Results are better in an early stage of the disease

The novel treatments may challenge the role of allo-SCT and its use should be restricted to clinical trials

1. Gahrton G et al. Blood 2013;121:5055-5063

2. Sonneveld P et al. Blood 2016; 127(24):2955-62

Is there a role for further consolidation treatment ?

- Which regimen?
- How many cycles?

- Would you change your approach if the patient has:
  - High-risk vs standard-risk cytogenetics or other high-risk features?

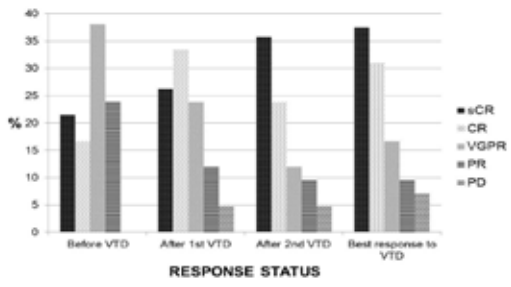
Phase 2: VTD consolidation (two blocks of VTD)

42 myeloma patients who underwent ASCT

VTD started on day 100 post-ASCT; patients received 4 cycles of VTD (first block), were followed without treatment for 100 days and then received another 4 VTD cycles (2nd block)

ORR: 92.8%
Best response included
sCR in 15 (35.7%) patients
CR in 13 (30.9%) (**66.6% ≥CR**)
vgPR in 7 (16.6%)
PR in 4 (9.5%) patients
while 3 (7.1%) patients developed progressive disease (PD)

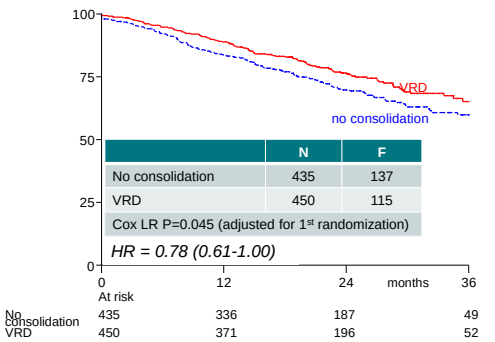
33.3% and 47.6% of patients improved their status of response after the 1st and 2nd VTD block



Terpos et al. Leukemia 2014;28:928-34.

EMN02 / HO95 MM study: VRD consolidation

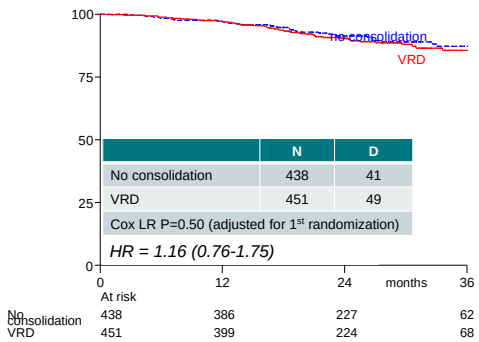
Progression-free survival



	N	F
No consolidation	435	137
VRD	450	115
Cox LR P=0.045 (adjusted for 1st randomization)		

HR = 0.78 (0.61-1.00)

Overall survival



	N	D
No consolidation	438	41
VRD	451	49
Cox LR P=0.50 (adjusted for 1st randomization)		

HR = 1.16 (0.76-1.75)

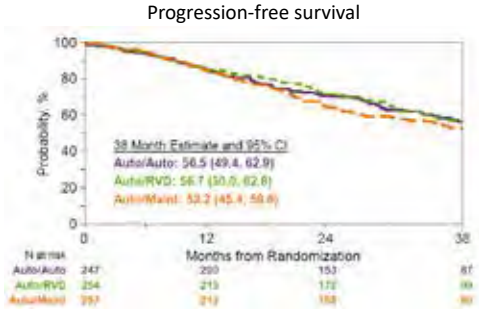
- Median follow-up 25 months
- Consolidation improves PFS and CR rate, but not OS

CR, complete response; HR, hazard ratio; LR, logistic regression; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; VRD, bortezomib + lenalidomide + dexamethasone

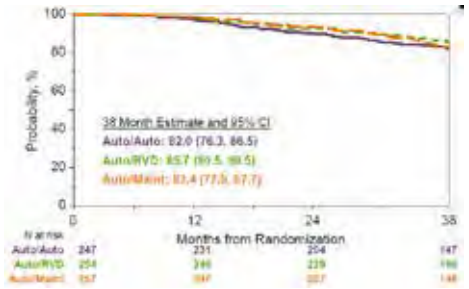
Sonneveld P, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract 242), oral presentation

StaMINA trial: VRd Consolidation

Progression-free survival



Overall Survival



Intent-to-treat analysis

- Median follow-up: 37.8 months
- At 38 months follow-up no difference in OS or PFS between treatment arms

OS, overall survival; PFS, progression-free survival; VRD, bortezomib + lenalidomide + dexamethasone

Stadtmauer E, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract LBA1), oral presentation.

EMN02 and STaMINA phase 3 studies: inconsistencies

	EMN02	STAMINA
Induction regimen (%)	VCD (100)	VCD (13.4) VRD (57)
Pre-planned induction therapy (months)	2–3	2–12
Failure to receive double ASCT (%)	19.8	32
Consolidation therapy (%)	NO (50)	NO (100)
Maintenance therapy	Len (10 mg)	Len (10–15 mg)
PFS at 36–38 months (%)		
-All patients	73.6	56.5
-Patients with high risk	64.9	42.2

Due to differences in the design of the studies, it is not possible to compare them

Cavo M, et al. Presented at IMW 2017, oral presentation

Is there a role for maintenance therapy?

- What is the best maintenance regimen/drug?
- Is maintenance suitable for all patients / do all patients benefit?
- Would you add something to lenalidomide (e.g. dexamethasone or a PI)?
  - If so, for how long?
- Would you use MRD to tailor your treatment?

- Would you change your approach if the patient has:
  - High-risk vs standard-risk cytogenetics?

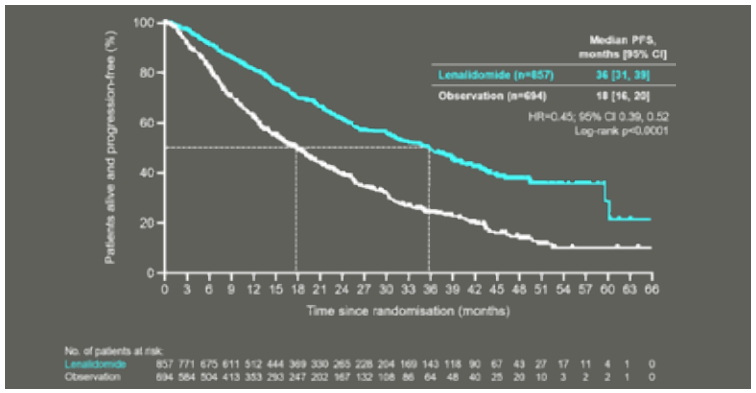
Lenalidomide maintenance therapy

Study details	n	Treatment	Outcome	
IFM 2005-02[1]			PFS	OS
	307	Lenalidomide	46 months	82 months
Median follow-up: 67 months (from random.)	307	Placebo	24 months p<0.001	81 months p=0.8
CALGB 100104[2]			TTP	Deaths
	231	Lenalidomide	50 months	not reached
Median follow-up: 48 months	229	Placebo	27 months p<0.001	73 months p=0.008

[1]Attal et al. ASH 2013 (Abstract 406), oral presentation
[2]McCarthy P. IMW 2013, oral presentation (S15 Consolidation / Maintenance)

Myeloma XI phase 3 study: lenalidomide maintenance until progression

PFS

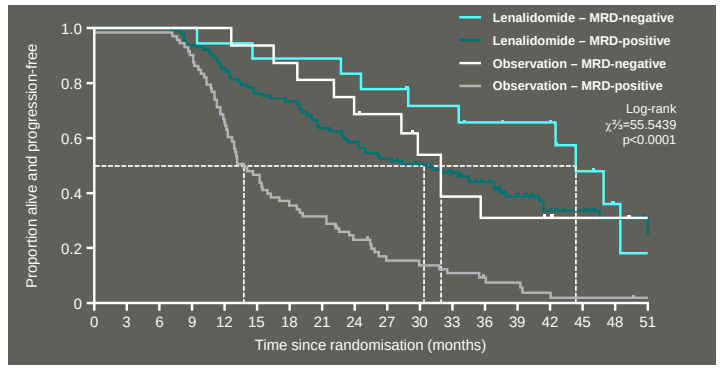


- Median follow-up: 27 months

Jackson G, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract 1143), oral presentation.

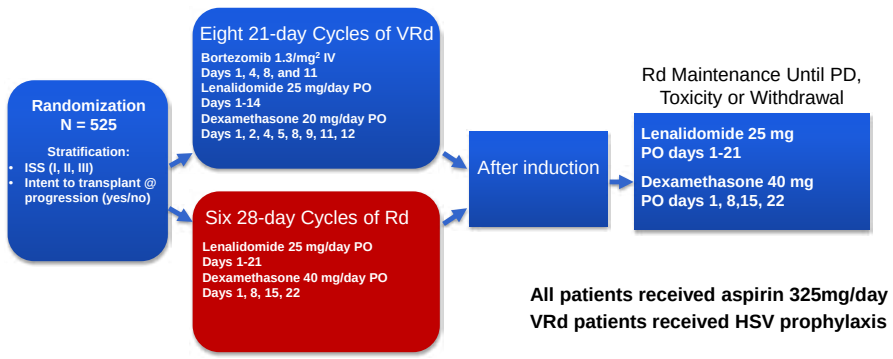
Myeloma XI phase 3 study: Impact of maintenance by MRD status

- Optimum outcomes are seen in the MRD-negative lenalidomide maintained group



Jackson G, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract 1143), oral presentation.

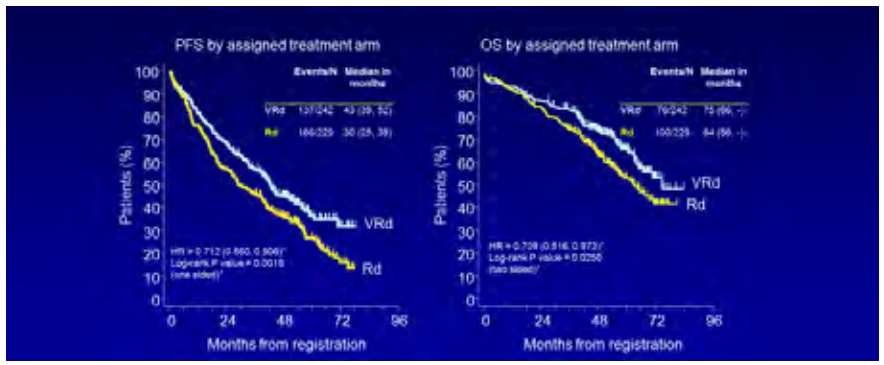
SWOG S0777: Study Design



All patients received aspirin 325mg/day
VRd patients received HSV prophylaxis

Durie et al. Lancet 2017;389:517-527

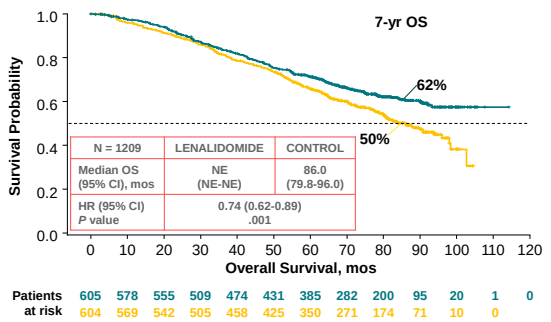
SWOG S0777: PFS and OS by Assigned Treatment Arm



Durie et al. Lancet 2017;389:517-527

Meta-analysis of Lenalidomide maintenance therapy:
Overall survival – median follow-up of 80 months

- 3 studies included in meta-analysis of overall survival
- 26% reduction in risk of death
- Estimated 2.5-year increase in median survival[a]
- SPM signal detected at end of 2010 in CALGB & IFM studies

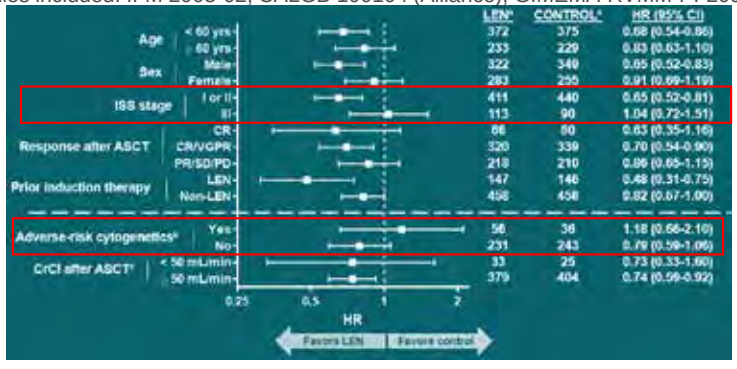


[a]Median for lenalidomide treatent arm was extrapolated to be 116 months based on the median of the control arm and HR (median. 86 months; HR = 0.74); SPM, second primary malignancy

Attal et al. Presented at ASCO 2016 (Abstract 8001), oral presentation

Meta-analysis of Lenalidomide maintenance therapy :
Overall survival – subgroup analysis

- 3 studies included: IFM 2005-02; CALGB 100104 (Alliance); GIMEMA-RVMM-PI-209



Attal et al. Presented at ASCO 2016 (Abstract 8001), oral presentation

Proteasome inhibitor maintenance therapy

Bortezomib

Study details*	n	Treatment	PFS	OS
HOVON 65 MM / GMMG-HD4[1] Median follow-up: 91.4 months (Overall trial)	413 414	PAD x 3 → HDM → Bortezomib every 2 weeks for 2 years VAD x 3 → HDM → Thalidomide daily for 2 years	34 m 28 m; p=0.001	48% 45%; p=0.22 RMST 8y: 4.8 m; p=0.04
PETHEMA/GEM[2] Median follow-up: 34.9 months (From maintenance start)	89 87 90	VT (1 cycle bortezomib every 3 m, thal daily) for 3 years Thal (daily for 3 years) Interferon-α2b (3 x week for 3 years)	Significant benefit for VT P=0.0009	Not significantly diffferent between arms

Ixazomib

Study details	n	Treatment	PFS
MLN9708[3] Median follow-up: 31.2 months (Overall trial)	21	Ixazomib + Rd → ASCT (eligible patients) → ixazomib maintenance	Not reached

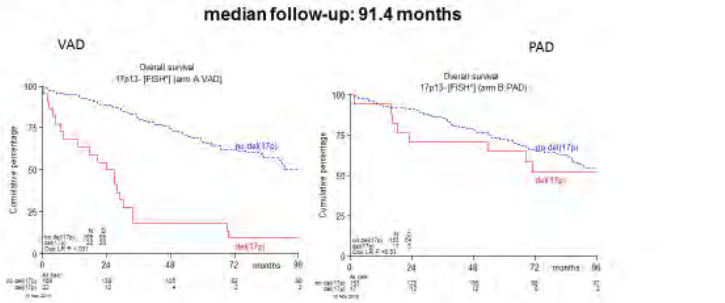
- Oral PI Ixazomib looks promising, although studies are still ongoing

*Bortezomib administered at 1.3mg/m2 IV in both studies

1. Sonneveld et al. ASH 2015 (Abstract 27), oral presentation;
2. Rosinol et al. ASH 2012 (Abstract 334), oral presentation;
3. Kumar et al. ASH 2014 (Abstract 82), oral presentation.

Bortezomib Maintenance Offers OS Advantage for del17p Patients

HOVON-65/GMMG-HD4: OS by treatment arm
Subgroup with del(17/17p) and double ASCT

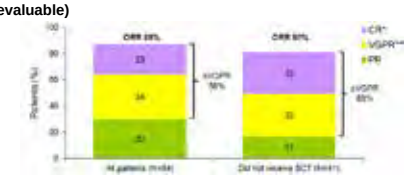


Sonneveld P, et al. ASH 2015 (data as of November 10, 2015)

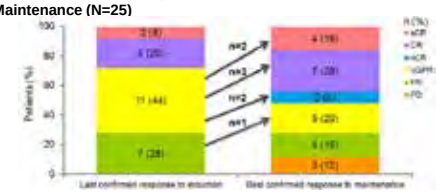
Ixazomib, Lenalidomide & dexamethasone: IRd Single-arm phase 1/2 study of weekly in NDMM

Response Rates:

Best confirmed response (evaluable)



Deeping of response in pts receiving ixazomib Maintenance (N=25)

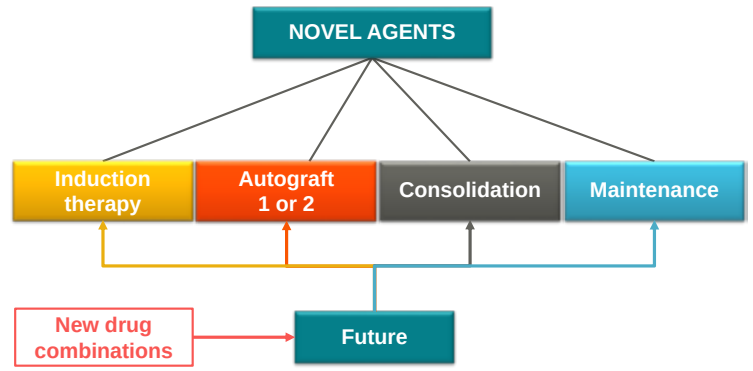


MRD evaluation (response-evaluable pts)

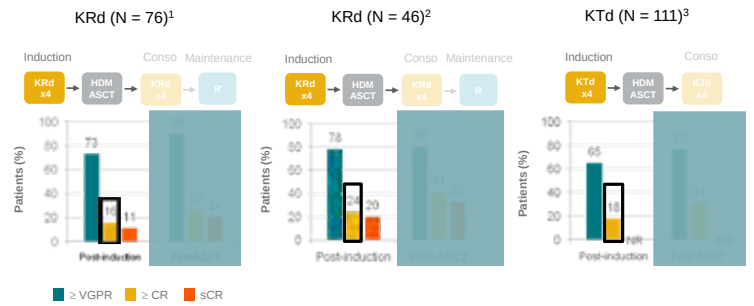
Patients	All patients (N=64)	Did not receive SCT (N=41)
MRD evaluation, n (%)	16 (25)	10 (24)
Best response of sCR/CR, n	9	7
Achieved MRD-negative status, n (% of patients with sCR/CR)	8 (89)	6 (86)

Kumar et al. EHA 2017

Improvements in frontline therapy for autotransplant-eligible patients

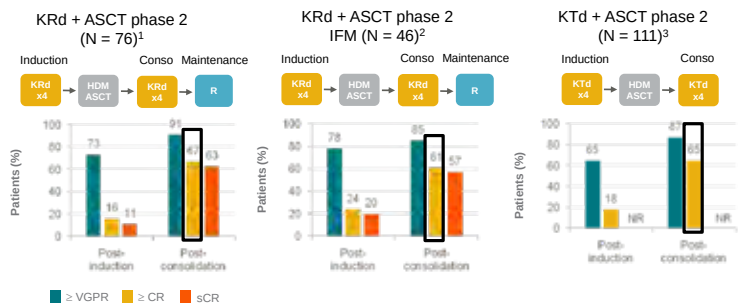


Phase 2 studies of carfilzomib plus IMiDs as induction before autotransplant



1. Zimmerman T, et al. Presented at ASH 2016. Blood. 2016;128:abstract 675;
2. Roussel M, et al. Presented at ASH 2016. Blood. 2016;128:abstract 1142;
3. Wester R, et al. Presented at ASH 2016. Blood. 2016;128:abstract 1141.

Phase 2 studies of carfilzomib plus IMiDs as consolidation after autotransplant



MFC (10 color) neg = 86%
NGS (10^{-6}) neg = 64%

MFC neg = 70%
NGS neg = 68%

KRd, carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone;
KTd, carfilzomib-thalidomide-dexamethasone

1. Zimmerman T, et al. Presented at ASH 2016. Blood. 2016;128:abstract 675;
2. Roussel M, et al. Presented at ASH 2016. Blood. 2016;128:abstract 1142;
3. Wester R, et al. Presented at ASH 2016. Blood. 2016;128:abstract 1141.

Randomized phase 2 study of KRd versus KCd induction before autotransplant

Design

Stratified by ISS, age

4 28-d cycles

Arm A: KCd Induction
Carfilzomib* + cyclophosphamide† + dexamethasone‡ (n=159)

Arm B: KRd Induction
Carfilzomib* + lenalidomide§ + dexamethasone‡

Arm C: KRd Induction
Carfilzomib* + lenalidomide§ + dexamethasone‡

PBSC Mobilization

Current report analysed Arm B + Arm C together (n=318)

- Endpoints: induction phase safety, PBSC mobilization, preliminary efficacy

Induction Phase Safety

Nonhematol. AEs, %	Grade 1-2		Grade 3/4 or SAE	
	KCd	KRd	KCd	KRd
≥ 1 AE	38**	55**	16**	32**
Dermatologic	3**	17**	1**	8**
Renal	3	3	2	1
Fever	11	17	1	4
Infections	6	10	3	5
GI	12**	28**	1	2
Hepatic	5	11	1*	8**
DVT	2***	8***	0	1
Hypertension	4	4	2	3
Cardiac	3	2	2	1

**P < .001 for comparison between arms.
***P = .01 for comparison between arms.

*Carfilzomib: 36 mg/m2 IV Days 1–2 (20 mg/m2 Days 1–2, cycle 1), 8–9, 15–16;
†Cyclophosphamide: 300 mg/m2 Days 1, 8, 15; ‡Dexamethasone: 20 mg Days 1–2, 8–9, 15–16, 22–23; §Lenalidomide: 25 mg Days 1–21.

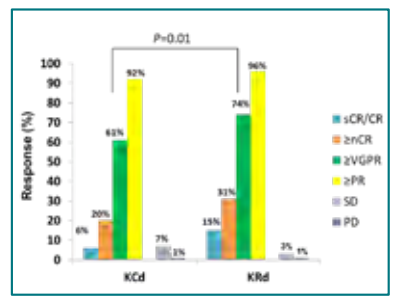
Gay FM, et al. Presented at ASCO 2017 (Abstract 8003) oral presentation;

Randomized phase 2 study of KRd versus KCd induction before autotransplant

PBSC Mobilization

Parameter	KCd	KRd	*P* Value
Median PBSC, 10^6/kg (IQR)	8.6 (7.0-11.3)	6.3 (4.5-8.8)	< .001
PBSC harvest, % ▪≥ 4 x 10^6/kg ▪≥ 2 and < 4 x 10^6/kg ▪< 2 x 10^6/kg (mobilization failure)	97 2 1	88 8 4	.002 .02 Ns
Pts requiring plerixafor, %	6	28	< .001

Preliminary Efficacy



Gay FM, et al. Presented at ASCO 2017 (Abstract 8003) oral presentation;.

Phase 1b study of Dara-KRd in newly-diagnosed MM

(N = 22)

Dosing Schedule (28-d cycles)

Daratumumab:
- **Split dose: 8 mg/kg Days 1-2 of Cycle 1**
- 16 mg/kg QW on Cycles 1-2, Q2W on Cycles 3-6, and Q4W thereafter

Carfilzomib:
- 20 mg/m^2 C1D1
- Escalated to 70 mg/m^2 C1D8+; **weekly (Days 1, 8, 15)**

Lenalidomide:
- 25 mg; Days 1-21 of each cycle

Dexamethasone: 40 mg/week[a]

Pre- and post-infusion medications:
Dexamethasone 20 mg[b]; Diphenhydramine 25-50 mg; paracetamol 650-1,000 mg; montelukast 10 mg[c]

- NDMM, transplant eligible and non-eligible; no clinically significant cardiac disease; echo required at screening
- Treatment duration: ≤13 cycles or until elective discontinuation for ASCT
- Primary endpoint: safety, tolerability
- Secondary endpoints: ORR, duration of response, time to response, IRR
- Exploratory endpoint: PFS

[a]20 mg if >75 y. [b]On daratumumab dosing days, dexamethasone 20 mg IV was administered as pre-medication on infusion day and 20 mg PO the day after infusion; for DARA, split first dose dexamethasone 20 mg IV was administered as a pre-medication on C1D1 and C1D2; on C1D3, administration of low-dose methylprednisolone (≤20 mg PO) was optional. [c]Required before first daratumumab dose, optional for subsequent doses.

Jakubowiak A, et al. Presented at ASCO 2017 (Abstract 8000) oral presentation

Phase 1b study of Dara-KRd in newly-diagnosed MM – Tolerability, IRR and PBSC collection

- Median cycles: 11.5 (range: 1.0–13.0)
- 19/22 patients escalated K to 70 mg/m^2 by cycle 2, D1
- 10/22 patients (46%) experienced serious TEAEs
- 8/22 patients (36%) discontinued treatment
  - ASCT: 6 (27%)
  - **AE: 1 (5%)**
  - PD: 1 (5%)

- Lower IRR rate with first dosing split over D 1–2

↓

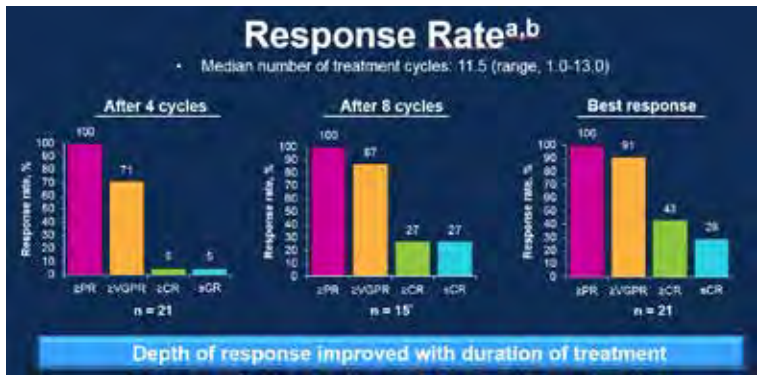
- **27% of patients experienced IRR**
  - No grade 3/4
  - With first infusion: 5 patients (23%)
  - With later infusions: 2 patients (9%)

- Median collected PBSC: 10.4 x 10^6/Kg

AE, adverse events; ASCT, autologous stem cell transplantation; IRR, infusion-related reaction; KRd, carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; PD, progressive disease.

Jakubowiak A, et al. Presented at ASCO 2017 (Abstract 8000) oral presentation

Phase 1b study of Dara-KRd in newly-diagnosed MM – Induction

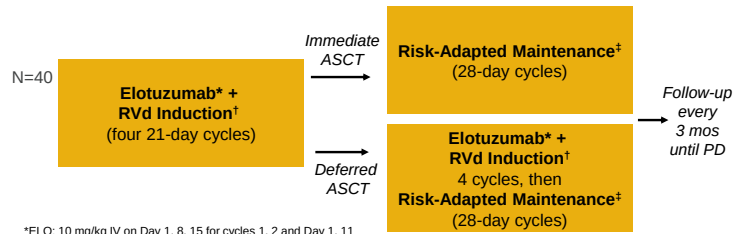


*5 patients who proceeded to ASCT before C8 and 1 patient who discontinued due to PD at C7 were excluded.

PR, partial response; CR, complete response.
[a]Response-evaluable population. [b]Response rate (≥PR) evaluated by IMWG criteria; M-protein measurements by central lab assessment.

Jakubowiak A, et al. Presented at ASCO 2017 (Abstract 8000) oral presentation

Phase IIa study of Elo-RVd in newly-diagnosed autotransplant-eligible MM patients



*ELO: 10 mg/kg IV on Day 1, 8, 15 for cycles 1, 2 and Day 1, 11 thereafter. †Len: 25 mg PO Days 1-14; Bort: 1.3 mg/m^2 SC on Day 1, 4, 8, 11; Dex: 20 mg PO Day 2, 4, 5. 9, 11, 12, and 28 mg PO before ELO infusion; 8 mg IV Day 1, 8, 15 before ELO infusion.

‡High risk (ISS stage III and/or high-risk cytogenetics): ELO + RVd; standard risk (ISS stage I/II w/o high-risk cytogenetics): ELO + Len/Dex.

- Primary objective: response rate after 4 cycles of ELO + RVd
- Secondary objectives: proportion of patients with SC mobilization after 4 cycles ELO + RVd; proportion with dose modification within 4 cycles ELO + RVd; safety; clinical activity

Laubach J, et al. Presented at ASCO 2017 (Abstract 8002) oral presentation

Elo-RVd: Phase IIa study in newly-diagnosed autotransplant-eligible patients

Response After 4 Cycles, %	All Patients (N = 40)	Patients With ASCT (n = 20)	Patients Deferring ASCT (n = 20)
ORR	82	95	70
PR	28	25	30
VGPR	40	45	35
CR	15	25	5

Laubach J, et al. Presented at ASCO 2017 (Abstract 8002) oral presentation

Elo-RVd in newly-diagnosed autotransplant-eligible MM patients – grade ≥3 AEs

- 6/40 patients (**15%**) **discontinued** treatment within 4 cycles
  - 50% of patients had infection, including grade ≥3 lung infection (10%); sepsis grade 4 (2%) and sepsis grade 5 (2%)
  - 2 patients died (sepsis, 1 on study, 1 > 30 days after discontinuation of treatment)

Nonhematologic AE, %	Pts (N = 40)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hypophosphatemia	12	0	0
Back pain	10	0	0
Fatigue	10	0	0
Lung infection	10	0	0
Hypertension	8	0	0
Syncope	8	0	0
Increased ALT	5	0	0
Fever	5	0	0
Hyperglycemia	2	2	0
Hypotension	5	0	0
Rash	5	0	0
Sepsis	0	2	2
Cardiac arrest	0	2	0
Respiratory failure	0	2	0

AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; ASCT, autologous stem cell transplantation; MM, multiple myeloma; ND, newly diagnosed; RVd, lenalidomide/bortezomib/dexamethasone.

Laubach J, et al. Presented at ASCO 2017 (Abstract 8002) oral presentation

Second generation proteasome inhibitor maintenance therapy

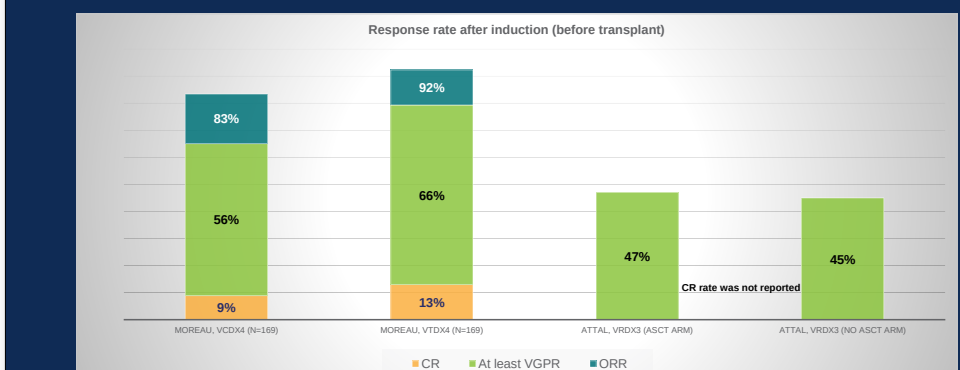
Ixazomib

Study details	n	Treatment	PFS
MLN9708[3] Median follow-up: 31.2 months (Overall trial)	21	Ixazomib + Rd → ASCT (eligible patients) → ixazomib maintenance	Not reached

- Oral PI Ixazomib looks promising, although studies are still ongoing

Kumar et al. ASH 2014 (Abstract 82), oral presentation.

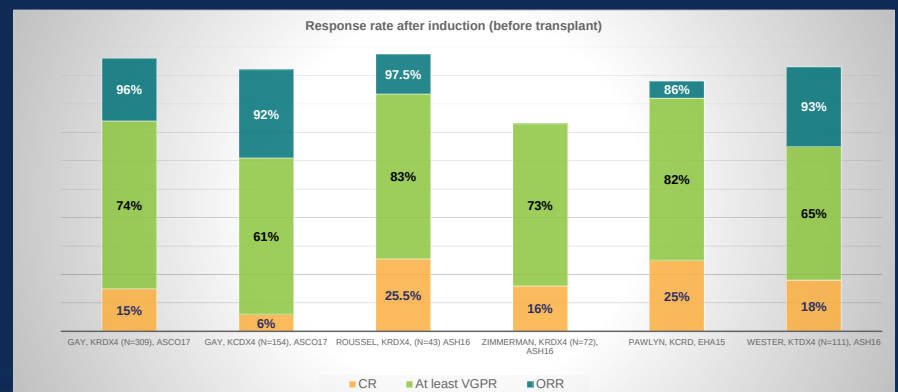
What is the optimal induction regimen?
Current standards of care: Response



ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

Morreau et al. Blood 2016;127:2569-74
Attal et al. N Engl J Med 2017;376:1311-20

Response rate after induction with carfilzomib based regimen in NDMM-TE patients



ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

MRD status in NDMM-TE patients

References	Regimens	MRD (-) by NGS	MRD (-) by MFC
Attal et al, NEJM 2016	VRd + ASCT vs VRd w/o ASCT		79% vs 65%
Zimmerman et al, ASH 2016	KRd + ASCT (end of cycle 8) (end of cycle 18)	66% (n=29) / 63% in high-risk 71% (n=16) / 80% in high-risk	82% (n=33) / 90% in high-risk 90% (n=20) / 100% in high-risk
Roussel et al, ASH 2016	KRd + ASCT	59% (13/22 pts)	89% (32/36 pts)
Kazandjian et al, ASH 2016	KRd w/o ASCT		8 induct. cycles: 45% 1-y maint: 54% 2-y maint: 46%

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

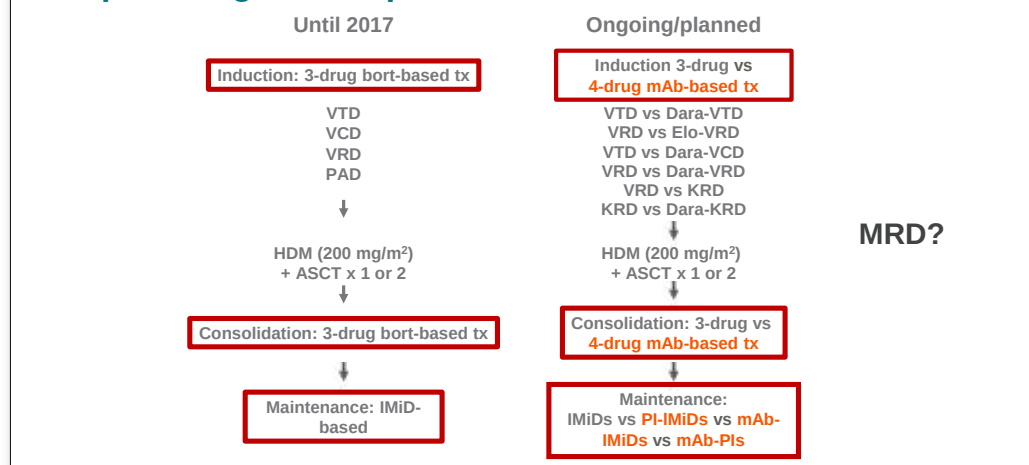
PFS and OS in NDMM-TE patients

References	Regimens	Median PFS (months)	2-y PFS rate	3-y PFS rate	3-y OS rate	4-y OS rate
Attal et al, NEJM 2016	VRd + ASCT vs VRd w/o ASCT	50 36		61% 48%	88% 88%	81% 82%
Zimmerman et al, ASH 2016	KRd + ASCT			86%	95%	
Roussel et al, ASH 2016	KRd + ASCT		91%			
Kazandjian et al, ASH 2016	KRd w/o ASCT			4y-PFS: 82%		58 months OS: 86%
Wester et al, ASH 2016	KTd + ASCT			68%	88%	

Data shown are from independent clinical studies in the newly diagnosed multiple myeloma setting. Eligibility, treatment duration/exposure and other important study design features may differ across the studies, therefore cross-study comparison must be interpreted with caution.

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

Summary current and future treatment algorithm for transplant-eligible MM patients



Moreau P, et al. Ann Oncol 2017;00:1–11; Cavo, personal communication; clinicaltrials.gov identifiers: NCT02874742; NCT02541383; NCT02495922; NCT01863550

THANK YOU

Sundar Jagannath, MD

Dr Jagannath is director of the multiple myeloma program at Tisch Cancer Institute, Mount Sinai Hospital, New York, New York. He is also professor of medicine at Mount Sinai School of Medicine.

A board-certified specialist in internal medicine and medical oncology, Dr Jagannath received his medical degree in 1974 at Maharaja Sayajirao University in Baroda, India, and continued his medical training with a fellowship in immunovirology at McMaster University Medical Center in Hamilton, Ontario, Canada. His residency was completed at the Bronx-Lebanon Hospital in New York City, and at Harper-Grace Hospital, Wayne State University, in Detroit, Michigan. Dr Jagannath also completed a medical oncology fellowship at University of Texas System Cancer Center – MD Anderson Hospital and Tumor Institute in Houston, Texas. He is a former professor of pathology and medicine at the University of Arkansas, where he served as chief of bone marrow transplantation from 1989 to 1997. Dr Jagannath was appointed chief of bone marrow and blood stem cell transplantation and chief of the multiple myeloma program at St Vincent's Comprehensive Cancer Center in New York City from 1998 to 2010.

A renowned expert in multiple myeloma and bone marrow transplantation, Dr Jagannath has published extensively on these topics and is often an invited presenter at professional organizations' annual meetings. He is editor-in-chief of *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* and a peer reviewer for many other journals. Dr Jagannath is a board member for the Society of Hematologic Oncology. He is an active member of the American Society of Clinical Oncology, the American Society of Hematology. In 2003, Dr Jagannath received the Humanitarian Award from the Multiple Myeloma Research Foundation, and in 2006, 2009, and 2010 he was the recipient of the Foundation's Laugh for Life Award.

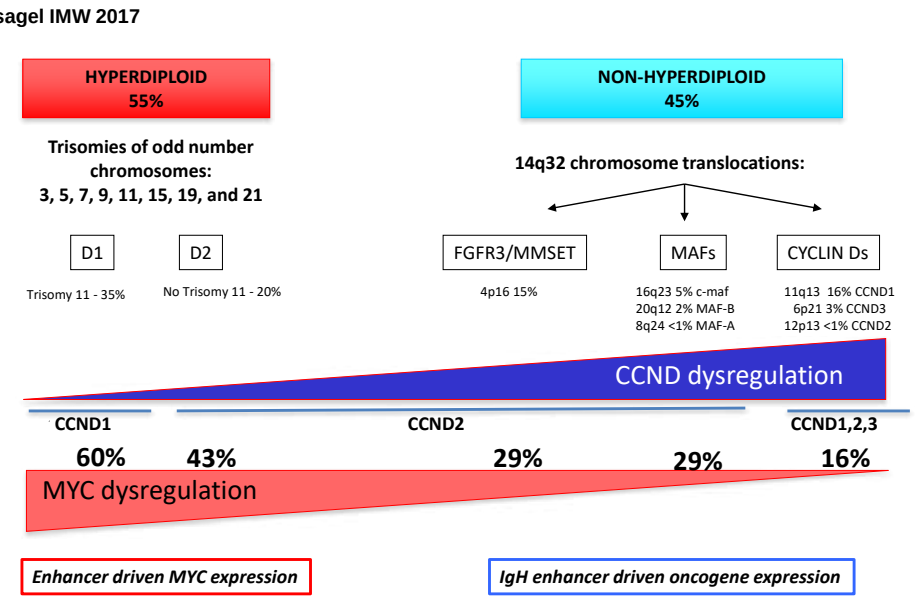
Mount Sinai

Treatment of Relapsed and Refractory Myeloma
Many New Therapies

Sundar Jagannath, MD
Professor of Medicine
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
Tisch Cancer Institute
New York, NY

Complimentary Activation of MYC and CCND in MM

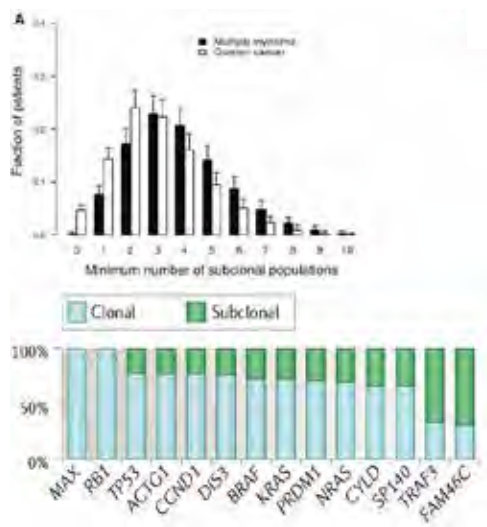
Bergsagel IMW 2017

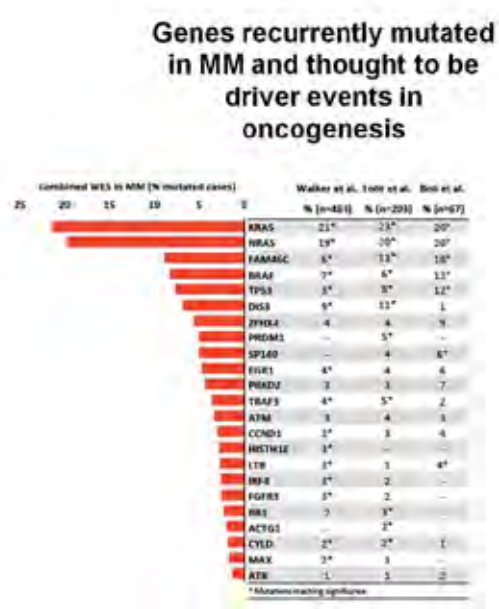


- Enhancer driven MYC dysregulation occurs in all subtypes of MM
- Often a secondary event associated with disease progression

Affer, Chesi...Bergsagel, Kuehl, Leukemia 2014
Misund, Asmann...Bergsagel, Unpublished

Genomic Complexity in Multiple Myeloma





Morgan et al. Nat Rev Cancer 2012
Kuehl et al. JCI 2012

Lohr et al. Cancer Cell 2014
Braggio et al. Cancer Cell 2015

Manier et al. Nat Rev Clin Oncol. 2016

Clinically Relevant Mutations

15 relevant Gene mutations identified

IRF4, KRAS, NRAS, MAX, HIST1H1E, RB1, EGR1, TP53, TRAF3, FAM46C, DIS3, BRAF, LTB, CYLD, and FGFR3

Negative Impact on Survival:

- **Mutations in CCND1**
- **DNA repair pathway: TP53, ATM, ATR, and ZNFHX4**

Favorable Impact on Survival:

- **Mutations in IRF4 and EGR1**

Terrible Outcome:

the biallelic events

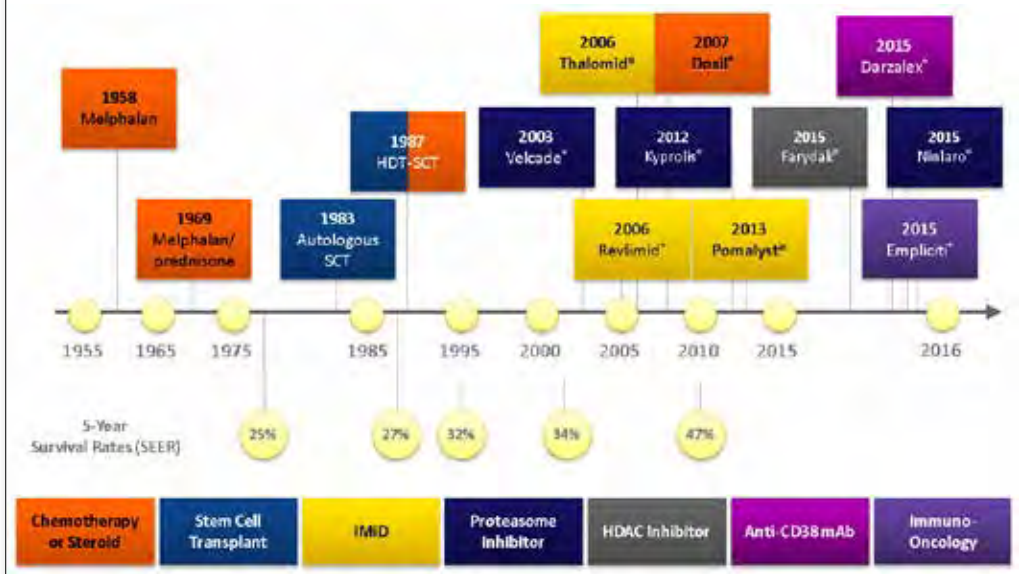
- **del(17p)/TP53mut or del(17p)/TP53del**
- **del 1(p12) FAM46C/mut FAM46C**

Genetic lesion	Treatment
RAS (usually KRAS or NRAS) activating mutation	Trametinib 2mg MWF *check Echo for EF
BRAF V600E+ RAS activating mutation	Dabrafenib 150mg BID PLUS Trametinib 2mg MWF *Rash/GI toxicity
t(11;14) or CD1(GEP) CD20+	Venetoclax 400 mg PO qD
AKT/MTOR activation by GEP	Nelfinavir (with Velcade) *LFT monitoring
ASXL1/SF3B1 Concurrent MDS	Azacytidine 75mg/m2 x 7 days
FGFR3 mutation	Dasatinib100mg PO qD

Walker J Clin Oncol. 2015

Weinhold Blood 2016;128:1735

Timeline of Advances in Multiple Myeloma Through 2015 (Approved Agents)



5

A Perspective on Recently Approved Drugs

Drug	N	ORR	DOR (mo.)	PFS (mo.)
Single Agent				
Daratumumab	106	30%	7.6	3.7
Pomalidomide	108	18%	8.3	2.7
Carfilzomib	266	24%	7.8	3.7
Lenalidomide	222	26%	12.6	4.9
Bortezomib	202	27%	12.5	7
Doublets				
Len/Dex (RD)	704	61%	15.8	11.1
Pom/Dex	221	33%	10.7	4.2
Triplets				
Panobinostat + VD	768	60%	13.1	12
Elo + RD	646	80%	21	19.4
Ixazomib + RD	65	80%	20.5	20.6
CRD	792	85%	28.6	26.3

6

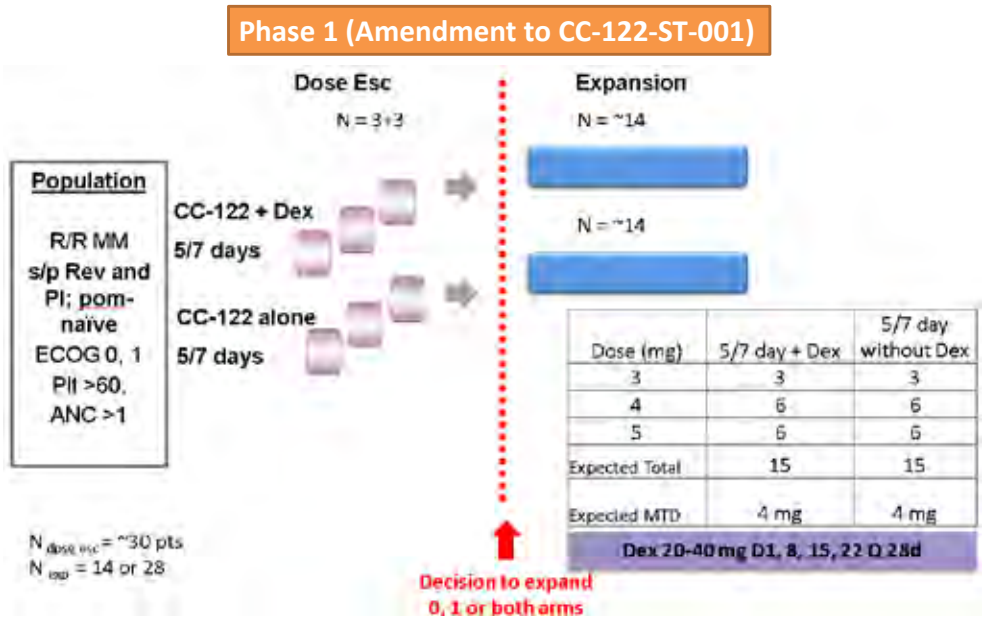
Selected Phase III Trials in Relapsed Disease

Name of trial	No. prior lines	Arm	N	PFS (months)	ORR	≥VGPR	≥CR
ENDEAVOR	1-3	Kd	464	18.7	77%	54%	13%
		Vd	465	9.4	63%	29%	6%
TOURMALINE-MM1	1-3	IRd	360	20.6	78%	48%	12%
		Rd	362	14.7	72%	39%	7%
ELOQUENT-2	1-3	Elo-Rd	321	19.4	79%	33%	4%
		Rd	325	14.9	66%	28%	7%
ASPIRE	1-3	KRd	396	26.3	87%	70%	32%
		Rd	396	17.6	67%	40%	9%
PANORAMA 1	1-3	Pano-Vd	387	11.99	61%		11%
		Vd	381	8.08	55%		6%
NIMBUS (MM-003)	≥2§	Pd	302	4.0	31%	6%	1%
		D	153	1.9	10%	1%	0%
CASTOR	≥1	Vd-dara	251	NE	82.9%	59.2%	19.2%
		Vd	247	7.2	63.2%	29.1%	9%
POLLUX	≥1	Rd-dara	286	NE	93%	76%	43%
		Rd	283	18.4	76%	44%	19%

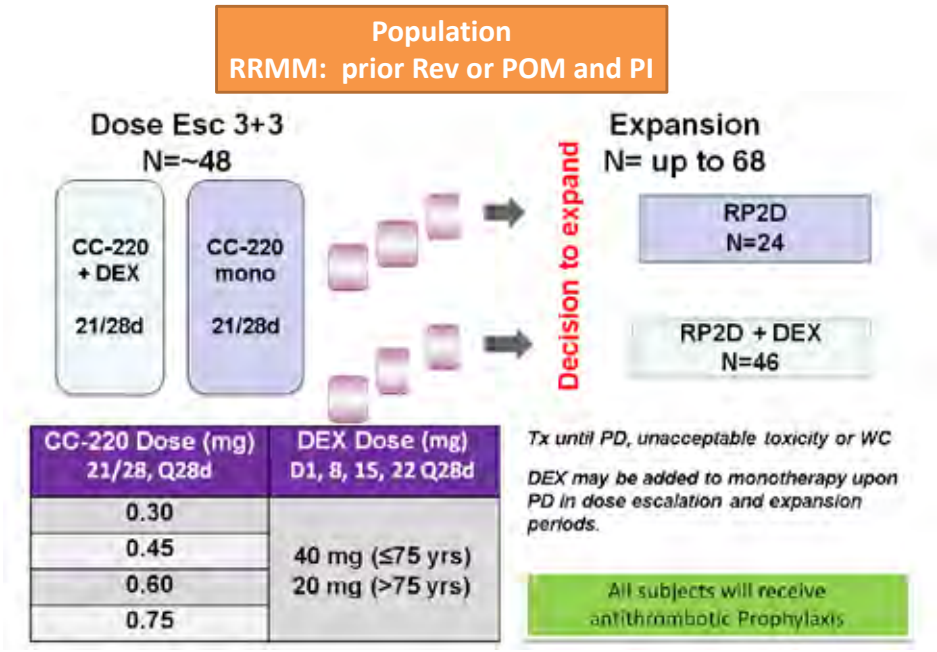
If your Cancer comes back… We have Choices

New IMiDs	HDACi	Kinase inhibitors	Novel mechanisms	Monoclonal antibodies	Immuno-therapies
• CC-122	• Panobinostat	• Vermurafenib	• Venetoclax	• Elotuzumab	• PDL-1/PD-1
• CC-220	• Ricolinostat	• Afuresertib	• Selinexor	• Daratumumab	• CAR-T
		• Dinaciclib	• Filanesib	• Isatuximab	• BITE
		• PIM (LGH447)			• Nelfinavir
		• Trametinib			

Phase 1 Dose Finding for CC-122 +/- Dex in R/R MM

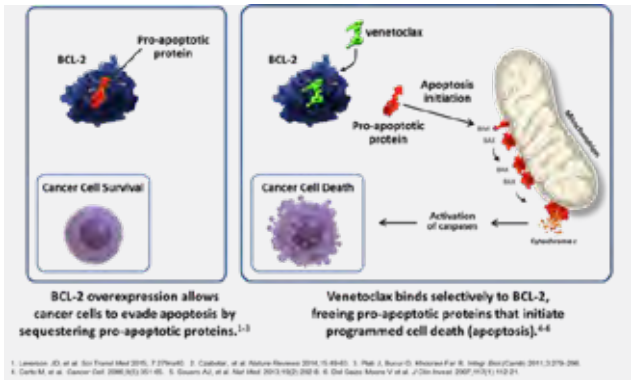


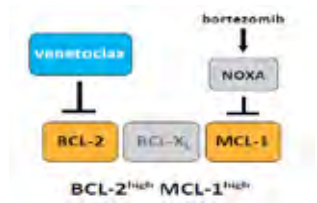
Overview



Venetoclax – Mechanism of Action

- Anti-apoptotic proteins BCL-2 and MCL-1 promote multiple myeloma (MM) cell survival
- Venetoclax is a selective, orally available small molecule BCL-2 inhibitor[1] and bortezomib can indirectly inhibit MCL-1
- Venetoclax enhanced bortezomib activity in vitro and in vivo[2]





Moreau P, et al. Blood. 2016;128(suppl). Abstract 975.

1. Roberts AW et al. NEJM 2015
2. Punnoose E et al. Mol Cancer Ther 2016

Venetoclax Monotherapy

- N = 68
- Median of 5 prior lines of therapy
- Study was enriched with patients with t(11;14) MM

	n	ORR, %
All patients	68	21
t(11;14)	**30**	**40**
No t(11;14)	36	6

- At 600 mg, 2 patients experienced DLT of abdominal pain, nausea
- Serious AEs (> 5%) included pneumonia (8%), sepsis (5%)
- No tumor lysis syndrome

Kumar S, et al. Blood. 2016;128(suppl). Abstract 488.

Venetoclax + Bortezomib + Dexamethasone

RRMM, Phase 1b

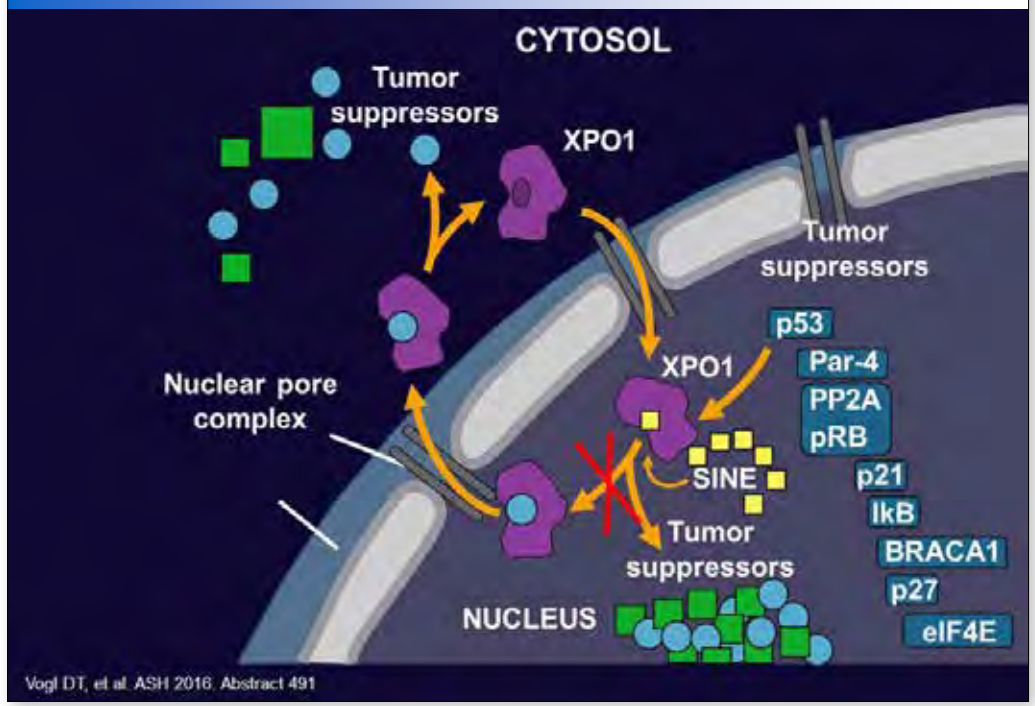
- N = 66
- Median age: 64 y
- Median of 3 prior lines of therapy

	n	ORR, %
All patients	66	67
Not refractory to bortezomib	39	90
Bortezomib-refractory	26	31
1 to 3 prior therapies	37	89
4 to 6 prior therapies	29	38
Bcl-2 high	18	94
Bcl-2 low	27	59

- Venetoclax/bortezomib/dexamethasone was well tolerated, with MTD not reached
- Clinical benefit was higher in patients with fewer lines of therapy, patients who were not bortezomib-refractory, and patients who had high Bcl-2 expression

Moreau P, et al. Blood. 2016;128(suppl). Abstract 975.

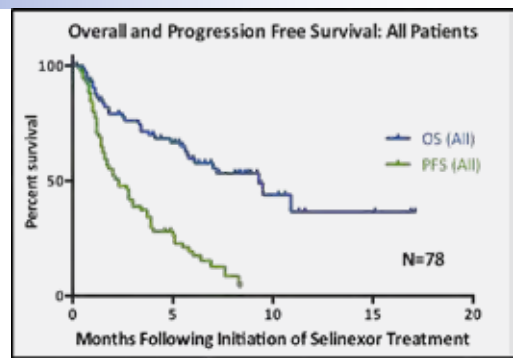
Selinexor: Need for a new class of drug



Selinexor – STORM Trial Quad and Penta Refractory

Storm – Quad and Penta Refractory

STORM Trial N=78	Response
VGPR	5 %
PR	15 %
MR	13 %

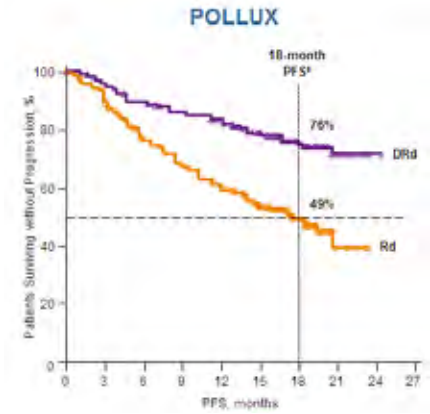


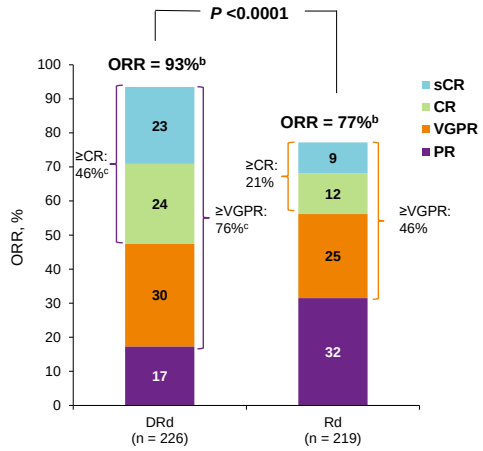
Patient Characteristics	Sel Dex Quad Refractory	Sel Dex Penta Refractory	Sel VD	Sel KD	Sel PomD
Patients Enrolled	48	31	33	22	20
Median Age (range)	62 (41 – 78)	68 (34 –78)	63 (43 – 74)	64 (55 – 74)	61 (43 – 83)
Median Priors (range)	7 (3 – 16)	7 (5 – 17)	4 (1 – 11)	4 (2 – 10)	5 (2 – 9)
ORR	21%	20%	77%	63%	60%
CBR	29%	40%	91%	84%	73%

Dan T. Vogl, et al ASH 2016

Lonial S IMW New Delhi 2017

Updated PFS: POLLUX





Median (range) follow-up:
17.3 (0-24.5) months

- **Median PFS**
  - DRd: not reached; Rd: 17.5 months
  - HR: 0.37 (95% CI, 0.28-0.50; *P* <0.0001)

Usmani, et al. ASH 2016; 653:1151

17

Filanesib in Refractory Multiple Myeloma

	Filanesib			Filanesib + Dex		
	All Pts[1]	AAG-High	AAG-Low	All Pts[2]	AAG-High	AAG-Low
n	32	6	21	55	15	36
ORR (≥ PR)	5 (16%)	0 (0%)	**5 (24%)**	8 (15%)	0 (0%)	7 (19%)
CBR (≥ MR)	7 (22%)	0 (0%)	**7 (33%)**	11 (20%)	0 (0%)	10 (28%)
Duration of Response (months)	8.6	-	**8.6**	5.1	-	5.1
Time to Next Treatment (months)	3.7	2.6	**5.3**	3.4	2.0	5.1
OS (months)	19.0	4.5	**23.3**	10.5	2.9	10.8

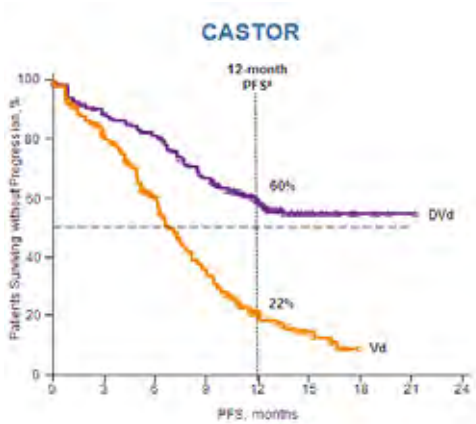
Filanesib + Carfilzomib

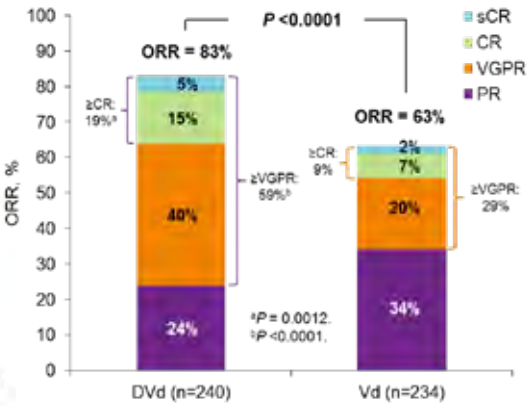
Response	CFZ 27 mg/msq		CFZ 36-56 mg/msq
	CFZ Naïve (n=34)	CFZ Refractory (n=11)	CFZ Refractory (n=13)
CR	2	--	--
VGPR	1	--	1
PR	12	--	3
MR	3	--	--
SD	11	6	6
PD	3	5	3
In-evaluable	2	--	--

Lonial ASH 2013

Shah ASH 2015

Updated PFS: CASTOR





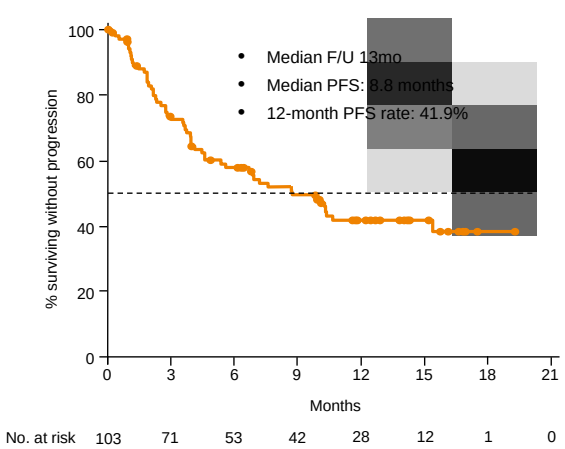
Median (range) follow-up:
13.0 (0-21.3) months

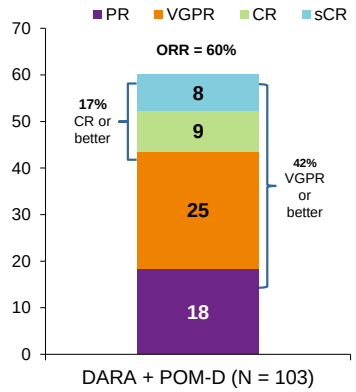
- **Median PFS**
  - DVd: not reached; Vd: 7.1 months
  - HR: 0.33 (95% CI, 0.26-0.43; *P* <0.0001)

Mateos, et al. ASH 2016; 653:1150

18

MMY1001: DARA + POM Dex Cohort - ORR





- Among patients with CR or better, MRD -ve rate:
  - 10^{-4} threshold = 6/17 (35%)
  - 10^{-5} threshold = 5/17 (29%)
  - 10^{-6} threshold = 1/17 (6%)

Chari A, et al. IMW 2017

Phase I Trial Isatuximab/Len/Dex (TCD11863)

Study Objectives

Primary Objective

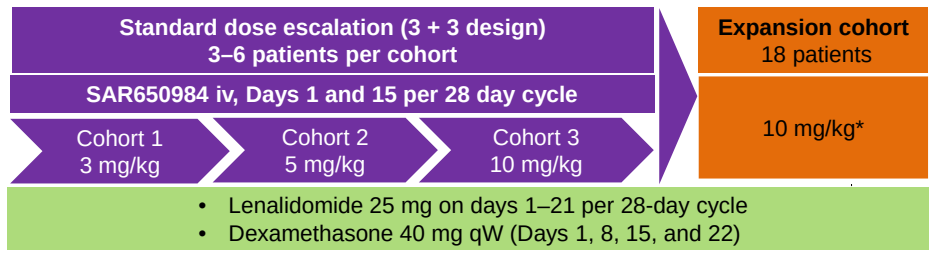
- Determine the maximum tolerated dose of SAR650984 in combination with lenalidomide and dexamethasone (Len/Dex) in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM)

Secondary objectives

- Evaluate the safety, including immunogenicity, of SAR650984 in combination with Len/Dex in RRMM
- Evaluate the pharmacokinetic (PK) profile of the combination
- Assess pharmacodynamics, disease response and progression free survival (PFS)

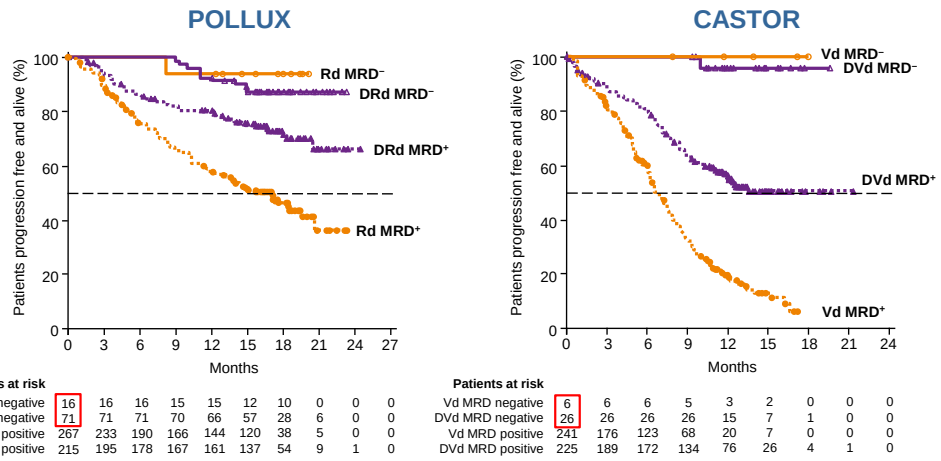
ELIGIBILITY

- Adults with RRMM
- Confirmed progression or refractory to salvage
- At least 2 prior therapies
  - Prior IMiD therapy permitted
  - Prior autologous transplant permitted
  - No upper limit on number of prior therapies
- Adequate bone marrow and organ function



Martin, T. et al. Blood 2015:126;509

PFS According to MRD Status at 10–5



- Lower risk of progression in MRD-negative patients
- PFS benefit in MRD-positive patients who received daratumumab-containing regimens versus standard of care

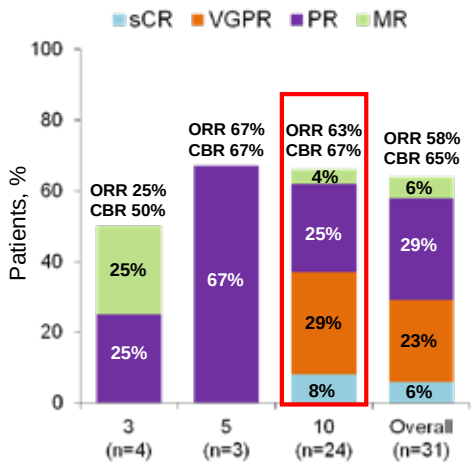
Usmani, et al. ASH 2016; 653:1151

Mateos, et al. ASH 2016; 653:1150

Response summary (IMWG criteria)

All treated patients (n=31)	% (n)
Overall response rate	**58** (18)
Stringent complete response	6 (2)
Very good partial response	23 (7)
Partial response	29 (9)
Clinical benefit rate	**65** (20)
Minimal response	6 (2)
Stable disease	19 (6)
Progressive disease	13 (4)
Not evaluable	3 (1)

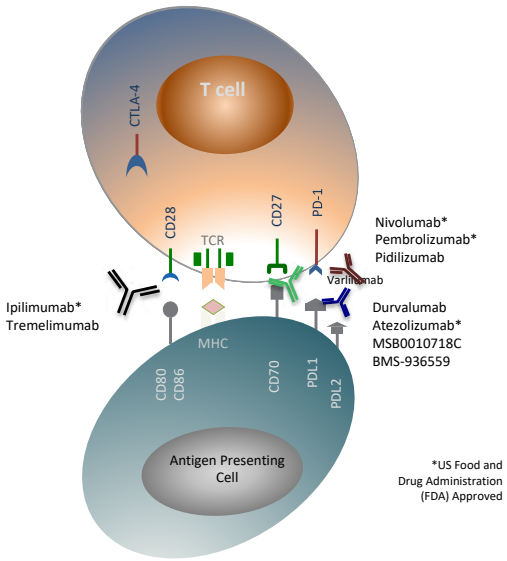
All responses were confirmed by a subsequent assessment



Martin, T. et al Blood 2015: 126;509

CBR, clinical benefit rate (MR or better); MR, minimal response; ORR, overall response rate (PR or better); PR, partial response; sCR, stringent complete response; VGPR, very good partial response

Checkpoints and Agonists



*US Food and Drug Administration (FDA) Approved

Predictors of Clinical Activity
(based on solid tumor experience)

- Tumor antigen–specific T cells (neoantigens,[1,2] shared antigens[3])
- Antigen presentation[1,5]
- Evidence of immune recognition
  - Adaptive resistance[5,6]
- “Target expression” [4-6]

1.Snyder A, et al. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2189-2199. 2. Rizvi NA, et al. *Science.* 2015;348(6230):124-128. 3. Yuan J, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(40):16723-16728. 4. Tumeh PC, et al. *Nature.* 2014;515(7528):568-571. 5. Herbst RS, et al. *Nature.* 2014;515(7528):563-567. 6. Topalian SL, et al. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-2454.

Leshokin IMW New Delhi 2017

Pembrolizumab + RD for Relapsed/ Refractory MM – Keynote 023

Final Efficacy and Safety Analysis

Best Overall Response n (%)	Efficacy Population† (n = 40)	Lenalidomide Refractory (n = 29)
ORR	**20 (50)**	**11 (38)**
Stringent CR (sCR)	1 (3)	1 (3)
Very good PR (VGPR)	5 (13)	3 (10)
PR	14 (35)	7 (24)
SD	19 (48)	17 (59)
Disease control rate (CR + PR + SD)	39 (98)	28 (97)
Progressive disease (PD)	1 (3)	1 (3)

†11 patients NE by central review
3 discontinued within cycle 1 for reasons other than PD (2 no treatment assessments and 1 SD by investigator)
8 inadequate myeloma data for response assessment (5 PD and 3 SD by investigator)

Mateos M-V, et al. J Clin Oncol 2016;34(suppl): Abstract 8010.

Pembrolizumab, Pomalidomide & Dexamethasone for Relapsed/ Refractory MM

Pem 200 mg D1, D14 / Pem 4 mg Cont / Dex 40 mg D1, D7, D14, D21
- After 24 months; responding patients continued on monthly Pembrolizumab with Pom/Dex

Summary of Responses

Response Category	Evaluable Patients (N=45)
Overall response – no. (%)	29 (65)
Clinical benefit – no. (%)	32 (72)
Best response – no. (%)	
sCR	3 (7)
CR	1 (2)
VGPR	9 (20)
PR	16 (36)
MR	3 (7)

Adverse Events	Grade > 3
Neutropenia	42
Anemia	21
Thrombocytopenia	13
Lymphopenia	15
Fatigue	15
Hyperglycemia	21
Dizziness	4
URT Infection	6
Dyspnea	2
Muscle Spasms	2
Rash	8
Infection	4
Pneumonia	15
Hypotension	2
Arrythmia	4
Pneumonitis	2
Hypothyroidism	4
Adrenal Insufficiency	2
Hepatitis	2

Conclusion:
- Pembrolizumab, Pomalidomide and Dexamethasone has impressive anti-myeloma activity.
- Side effects were manageable but high (50%; 10% discontinuation).
- Future studies to better understand the PD-1 pahtway in MM is needed.

Badros, et al. ASH

Future: Immuno-oncology: CTLA-4 and PD1 Antibodies

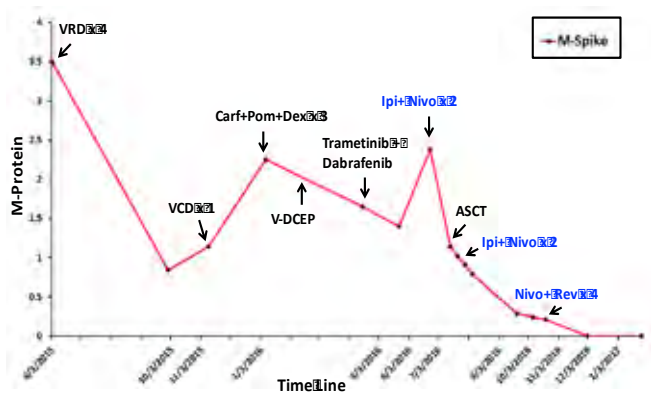


Figure 4. Clinical response of a MM patient showing complete response M-spike after double checkpoint inhibitor (anti-CTLA4 +anti-PD-1) therapy.

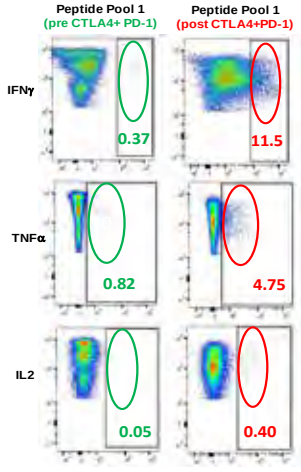


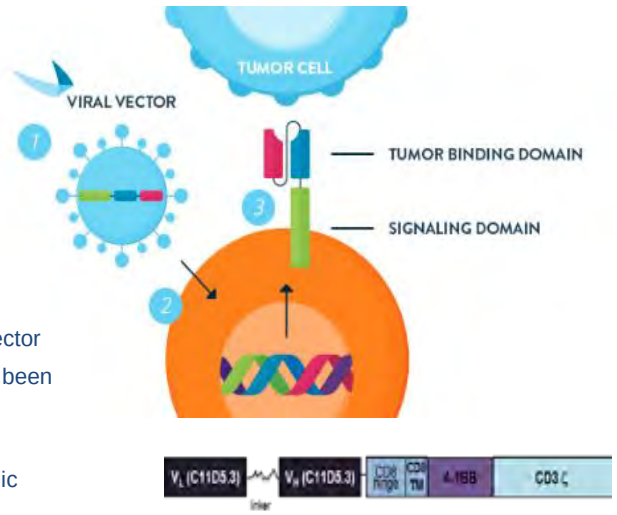
Figure 5. CD8+ T cell activation measured by IFN-γ, TNF-α and IL2 before and after double checkpoint inhibitor therapy

High Risk: complex karyotype (>5 abnormalities) with t(4;14) and del TP53
High recurrence score by gene expression profiling (MyPRS Score >67)

Parekh S, Cho HJ et al. IMW 2017

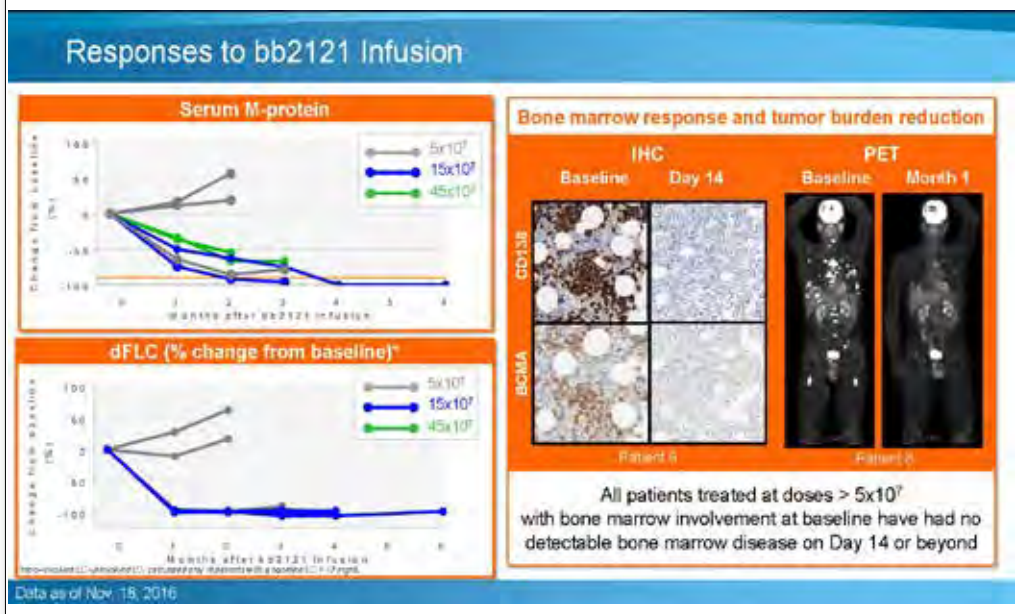
Future: Immuno-oncology

- Autologous T-cells engineered to express a T-cell receptor that specifically targets an antigen (BCMA) on the myeloma cells



- C11D5.3 scFv
- Transduced using a lenti-viral vector
- 4-1BB Co-signaling domain has been selected to promote CAR-T proliferation and survival
- Limited antigen-independent tonic activity

Future: Immuno-oncology: CAR-T Cell for Refractory MM



Lin et al. EORTC-NCI-AACR 2016

Future: Immuno-oncology

- Monoclonal antibodies:
  - Elotuzumab: NK-cell activation
  - Daratumumab: direct cytotoxicity and indirect immune mediated
- Immune checkpoint inhibitors: mAbs directed against inhibitory receptors on immune or tumor cells
- Ab-Drug conjugates (ADC): mAbs directed against tumor-associated surface targets conjugated to cytotoxic agents:
  - Anti-CS1 immunoconjugate (ABBV)
  - Anti-BCMA immunoconjugate (GSK2857916)
- Bispecific T-cell engager (BiTE) antibodies against BCMA
- CAR-T cells: autologous T cells transduced to express chimeric antigen receptor (CAR) for tumor-associated surface targets. Myeloma → BCMA, CS1

Conclusion

- Progress has been made
- New drugs have paved the way
- Immuno-oncology is promising
- Recurrent myeloma is still a challenge
- New drugs with novel mechanism of action is urgently needed
- Selinexor is a unique drug with a unique mechanism of action
  - Single agent activity in Quad and Pent refractory myeloma
- Need to understand the mechanism of action in myeloma and improve safety and tolerability

Jorge J. Castillo, MD

Dr. Castillo was born in Peru, received his medical degree in Mexico City, and completed his Internal Medicine and Hematology & Oncology training at the University of Massachusetts and Brown University, respectively. In 2013, Dr. Castillo was appointed Assistant Professor at Harvard Medical School and the Dana-Farber Cancer Institute. Dr. Castillo is the Clinical Director of the Bing Center for Waldenström Macroglobulinemia, and he sees approximately 750 patients per year in his Clinic. Dr. Castillo is also the principal investigator in a series of clinical trials evaluating highly effective non-chemotherapeutic approaches for patients with Waldenström macroglobulinemia. Dr. Castillo is a member of the NCCN Committee for Myeloma, Amyloidosis and Waldenström Macroglobulinemia. He has authored more than 150 peer-reviewed articles, and has published his research in the New England Journal of Medicine, Lancet Oncology, Journal of Clinical Oncology and Blood.

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE — HARVARD MEDICAL SCHOOL

How I treat Waldenström Macroglobulinemia in 2017

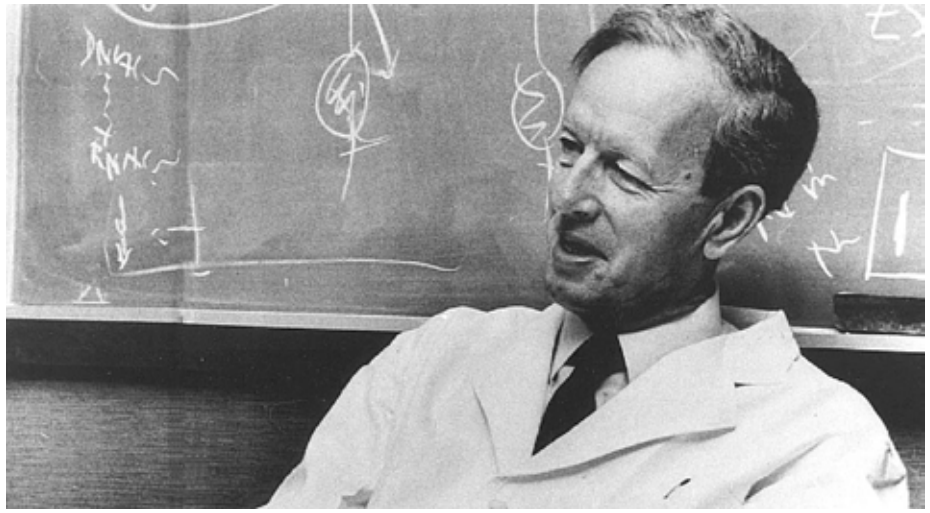
Jorge J. Castillo, MD
Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School
jorgej_castillo@dfci.harvard.edu

Disclosures

Consulting
- Biogen IDEC
- Janssen Pharmaceuticals
- Otsuka Pharmaceuticals

Research Funding
- Abbvie Inc.
- Gilead Sciences
- Janssen Pharmaceuticals
- Millennium Pharmaceuticals
- Pharmacyclics Inc.

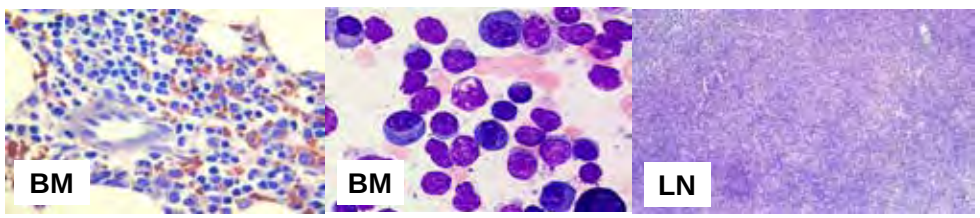
DANA-FARBER CANCER INSTITUTE — HARVARD MEDICAL SCHOOL



Waldenström’s Macroglobulinemia – first described by Jan Gosta Waldenström in 1944

Lymphoplasmacytic Lymphoma

- Cellular Morphology: lymphocytes, lymphoplasmacytic cells, plasma cells
- BM Pattern: interstitial with diffuse or nodular infiltrates with excess mast cells associated with lymphoid aggregates.
- LN/SP: diffuse pattern



Differential diagnosis

IgM myeloma

- Plasma cells with lymphoplasmacytic morphology
- Can be CD20+ and present with LAD
- No B-cell component
- Cyclin D1 expression
- FISH: t(11;14)
- No MYD88 L265P

MZL

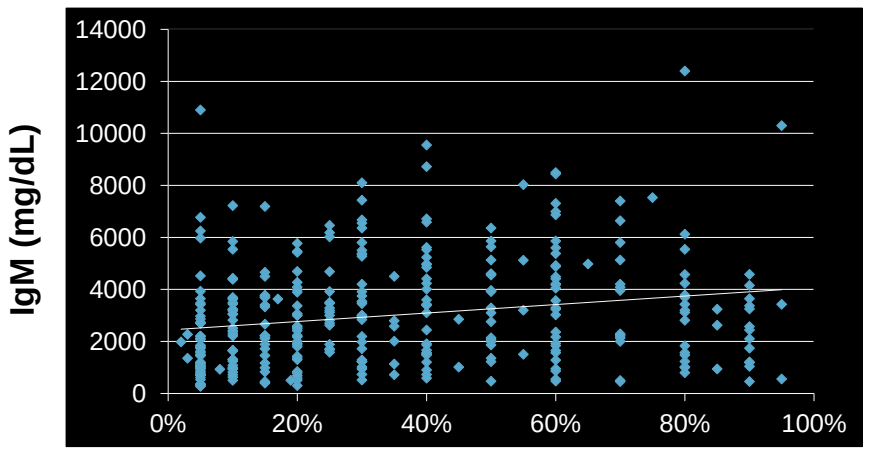
- No mast cells
- MYD88 L265P in 5-8%
- Nodal/extranodal with minimal BM involvement

CLL

- CD5+ expression
- No mast cells
- MYD88 L265P in <5%
- Lymphocytosis

Castillo et al. Am J Hematol 2017
Swerdlow et al. WHO Classification 2008

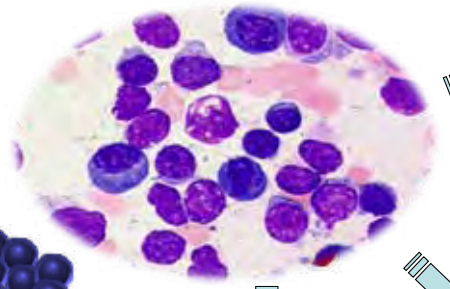
No relationship between serum IgM levels and BM involvement in WM



Treon et al. Blood 2009

Manifestations of WM Disease

↓HCT, ↓PLT, ↓WBC



Hyperviscosity Syndrome (15%): Nosebleeds, headache, Impaired vision >4.0 CP

Adenopathy, splenomegaly 10-20% (at Dx)

Hepcidin ↓Fe Anemia

IgM Neuropathy (20%)
Cryoglobulinemia (10%)
Cold Agglutinemia (5%)

Treon et al. Hematol Oncol 2013

Guidelines for Initiation of Therapy in WM

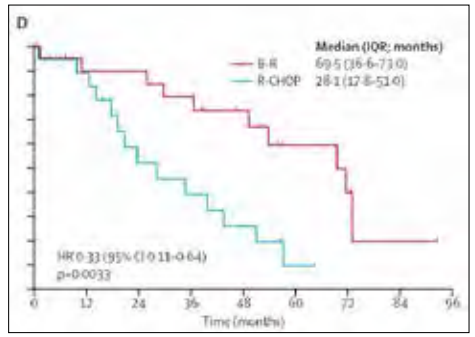
- Hemoglobin ≤10 g/dL on basis of disease
- Platelet <100,000 mm^3 on basis of disease
- Symptomatic hyperviscosity
- Moderate/severe peripheral neuropathy
- Symptomatic extramedullary disease (e.g. lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, renal involvement, pleural effusions, Bing-Neel syndrome, etc.)
- Symptomatic cryoglobulins, cold agglutinins, autoimmune-related events, amyloidosis.

Kyle et al. Semin Oncol 2003
Castillo et al. Br J Haematol 2016

Bendamustine and rituximab

Subset analysis RCT

- Bendamustine-R (N=22) vs. CHOP-R (N=19)
- Good option for patients with lymphadenopathy or enlarged liver/spleen
- ORR 80%; CR 20%
- PFS 69 months



Adverse events

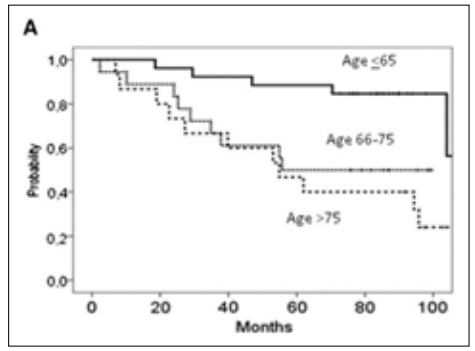
- Potential stem cell toxicity
- Cytopenias
- Infusion reactions
- 0.5-1% risk of secondary leukemia

Rummel et al. Lancet 2013

Cyclophosphamide-based therapy

Phase II studies

- Combined with rituximab and dexamethasone (CDR)
- Widely available
- Well tolerated
- ORR 83%; CR 7%
- Median PFS 3 years when given upfront



Adverse events

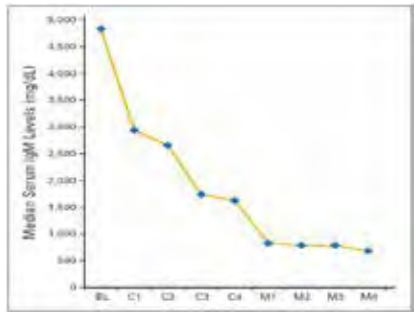
- Alopecia
- Cytopenias
- 1% risk of secondary leukemia

Buske et al. Leukemia 2009
Kastritis et al. Blood 2015

Bortezomib-based therapy

Advantages

- Combined with rituximab and dexamethasone (BDR)
- ORR 80-90%
- CR 10-20%
- Median TTR: 4-8 weeks
- No risk of secondary malignancies



Adverse events

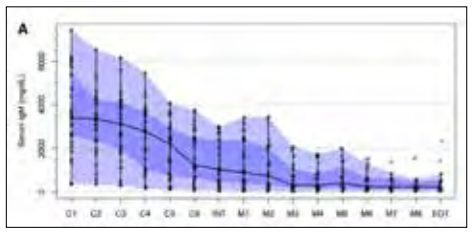
- Peripheral neuropathy – less with weekly or SQ
- Thrombocytopenia
- Steroids and zoster prophylaxis

Treon et al. J Clin Oncol 2009
Dimopoulos et al. Blood 2013

Carfilzomib-based therapy

Advantages

- Combined with rituximab and dexamethasone (CARD)
- ORR 87%
- CR 3%; VGPR 35%
- Less neuropathy (<5%)



Adverse events

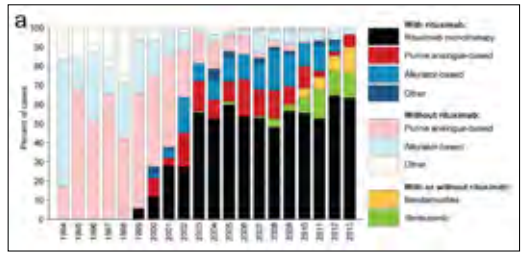
- Increases glucose and cholesterol
- Hypogammaglobulinemia
- Heart problems: HTN, CAD
- Steroids and zoster prophylaxis

Treon et al. Blood 2014

Rituximab single agent

Advantages

- Well tolerated
- ORR: 30-40%
- Median TTR 3-4 months
- Most commonly used regimen for Waldenström etin the US.

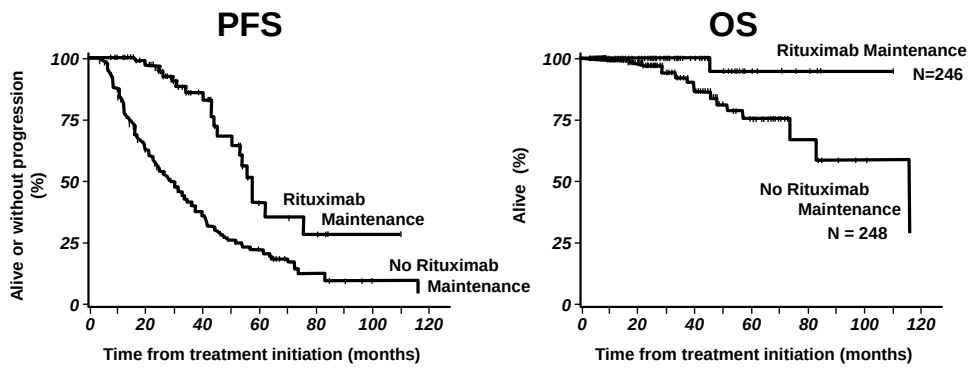


Adverse events

- Delayed responses
- Infusion reactions
- Avoid if IgM >4,000 mg/dL or HV
  - IgM flare: 40% of patients
- Rituximab Intolerance (7%)
  - Consider Ofatumumab

Treon et al. Clin Cancer Res 2001
Castillo et al. Br J Haematol 2016
Olszewski et al. Oncologist 2016

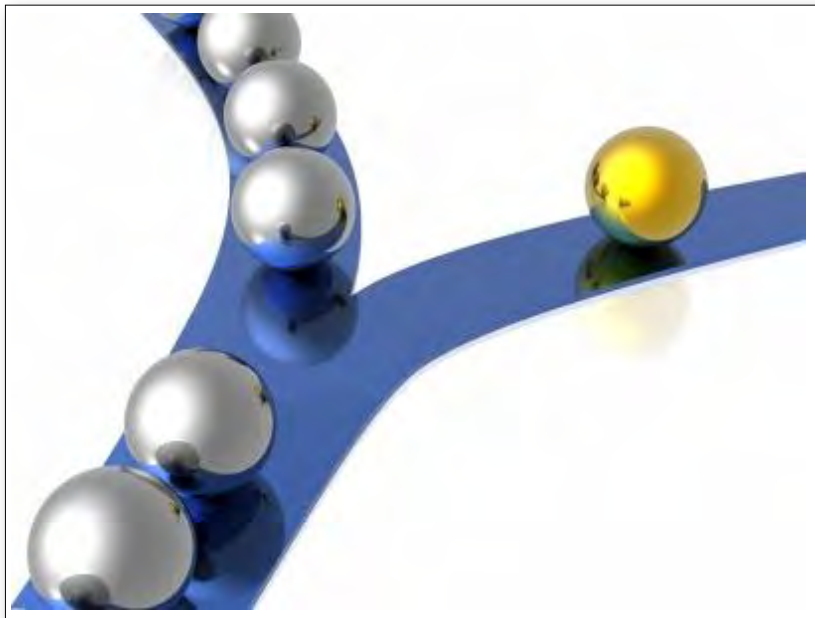
Observation vs. maintenance rituximab therapy



Adverse events

- Infusion reactions
- Increased risk of infections
- Hypogammaglobulinemia

Treon et al. Br J Haematol 2011

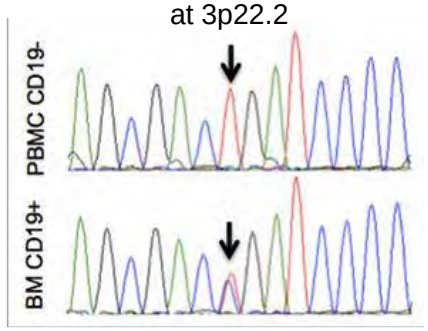


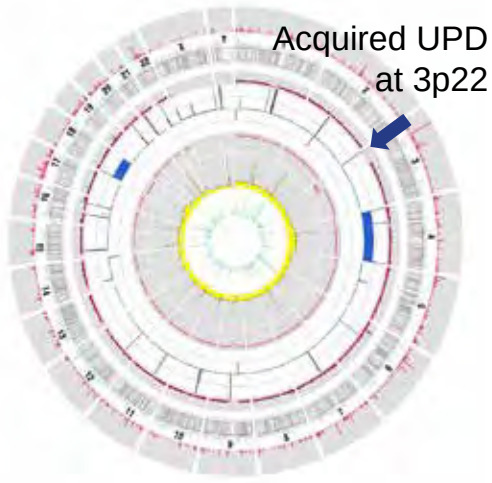
New Directions in WM

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE — HARVARD MEDICAL SCHOOL

MYD88 L265P Somatic Mutation

C to G at position 38186241
at 3p22.2





- 91% of WM patients
- 10% IGM MGUS

Treon et al. New Engl J Med 2012

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE — HARVARD MEDICAL SCHOOL

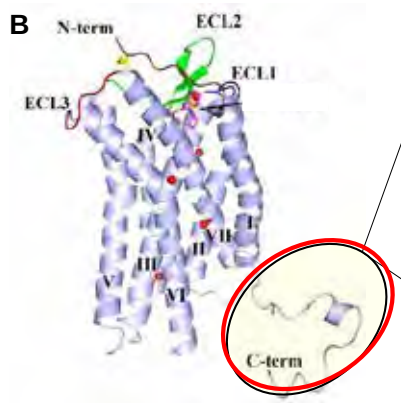
MYD88 L265P in WM/IGM MGUS

	METHOD	TISSUE	WM	IGM MGUS
Xu	AS-PCR	BM CD19+	93%	54%
Gachard	PCR	BM	70%	
Varettoni	AS-PCR	BM	100%	47%
Landgren	Sanger	BM		54%
Jimenez	AS-PCR	BM	86%	87%
Poulain	PCR	BM CD19+	80%	
Argentou	PCR-RFLP	BM	92%	1/1 MGUS
Willenbacher	Sanger	BM	86%	
Mori	AS-PCR/BSiE1	BM	80%	
Ondrejka	AS-PCR	BM	100%	
Ansell	WES/AS-PCR	BM	97%	
Patkar	AS-PCR	BM	85%	

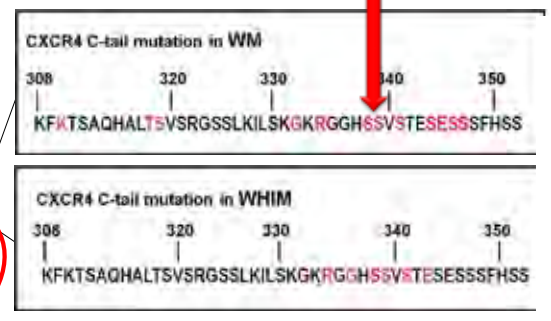
DANA-FARBER CANCER INSTITUTE — HARVARD MEDICAL SCHOOL

WHIM-like CXCR4 C-tail mutations in WM

Warts, Hypogammaglobulinemia, Infection, and Myelokathexis



Most common: CXCR4^{C1013G} (S338X)



Somatic WHIM-CXCR4 Mutations were detected in 21/63 patients (34%) on ibrutinib study.

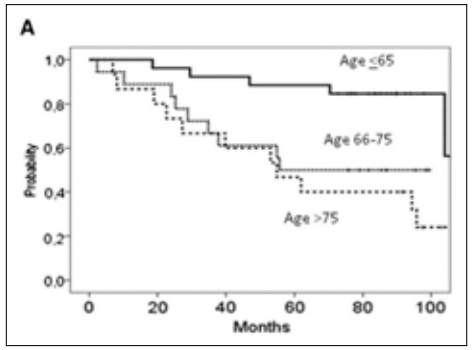
Hunter et al. Blood 2014

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE — HARVARD MEDICAL SCHOOL

Cyclophosphamide-based therapy

Phase II studies

- Combined with rituximab and dexamethasone (CDR)
- Widely available
- Well tolerated
- ORR 83%; CR 7%
- Median PFS 3 years when given upfront



Adverse events

- Alopecia
- Cytopenias
- 1% risk of secondary leukemia

Buske et al. Leukemia 2009
Kastritis et al. Blood 2015

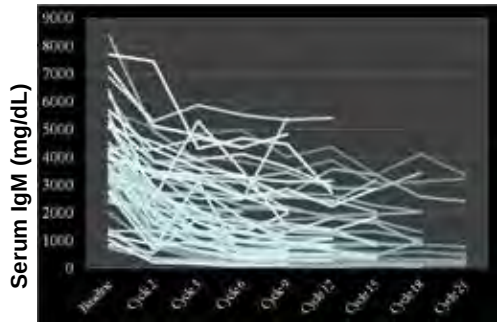
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

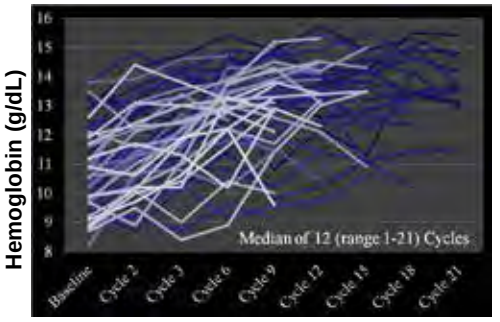
Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia

Steven P. Treon, M.D., Ph.D, Christina K. Tripsas, M.A., Kirsten Meid, M.P.H., Diane Warren, B.S., Gaurav Varma, M.S.P.H., Rebecca Green, B.S., Kimon V. Argyropoulos, M.D., Guang Yang, Ph.D., Yang Cao, M.D., Lian Xu, M.S., Christopher J. Patterson, M.S., Scott Rodig, M.D., Ph.D., James L. Zehnder, M.D., Jon C. Aster, M.D., Ph.D., Nancy Lee Harris, M.D., Sandra Kanan, M.S., Irene Ghobrial, M.D., Jorge J. Castillo, M.D., Jacob P. Laubach, M.D., Zachary R. Hunter, Ph.D., Zeena Salman, B.A., Jianling Li, M.S., Mei Cheng, Ph.D., Fong Clow, Sc.D., Thorsten Graef, M.D., M. Lia Palomba, M.D., and Ranjana H. Advani, M.D.

Serum IgM and hemoglobin levels on ibrutinib



Best IgM Response:
3,610 to 915 mg/dL; p<0.0001



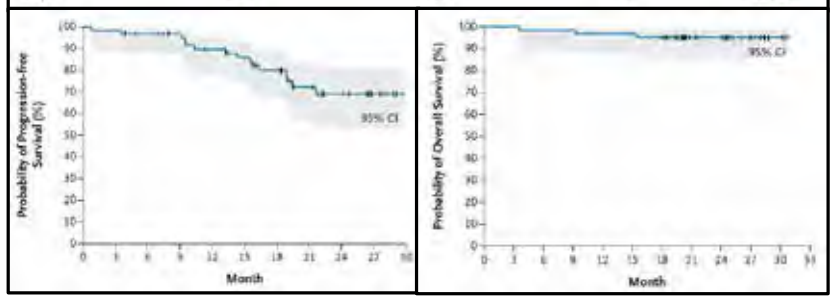
Best Hemoglobin Response:
10.5 to 13.5 g/dl; p<0.0001

Treon et al. N Engl J Med 2015

Response and survival outcomes

Table 1. Rate of Response to Ibrutinib in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia, According to Mutation Status.*

Response Rate	Mutated *MYD88* and Wild-Type *CXCR4* (N=36)	Mutated *MYD88* and *CXCR4* WHIM (N=21)	Wild-Type *MYD88* and *CXCR4* (N=5)	P Value†
		percent		
Overall	100	85.7	60	0.005
Major	91.7	61.9	0	<0.001



Treon et al. N Engl J Med 2015

Ibrutinib: Adverse Events

Early

- Anemia
- Neutropenia
- Thrombocytopenia
- Rash
- Nausea
- Diarrhea
- Arthralgia

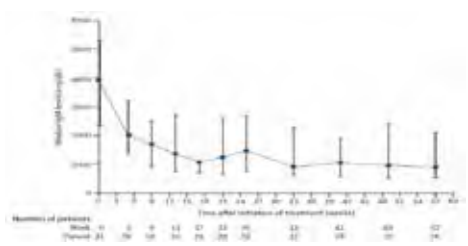
Delayed

- Increased risk of bleeding
- Atrial fibrillation
- Hypertension

FDA News Release
FDA expands approved use of Imbruvica for rare form of non-Hodgkin lymphoma
First drug approved to treat Waldenström's macroglobulinemia
For Immediate Release
January 29, 2015

Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial

*Meletios A Dimopoulos, Judith Tedeschi, Alessandra Tedeschi, Jeffrey V Matous, David Macdonald, Constantine Tam, Olivier Tournilhac, Shaw Ma, Albert Oriol, Leonard T Heffner, Chaim Shustik, Ramón García-Sanz, Robert F Cornell, Carlos Fernández de Larrea, Jorge J Castillo, Miguel Granell, Marie-Christine Kyrtsonis, Veronique Leblond, Argiris Symeonidis, Efstathios Kastritis, Priyanka Singh, Jianling Li, Thorsten Graef, Elizabeth Bilotti, Steven Treon, Christian Buske, on behalf of the iNNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia**



	All* (N=31)	MYD88 (Leu265Pro) CXCR4 (wild-type) (n=27)†	MYD88 (Leu265Pro) CXCR4 (WHIM; n=7)†
Very good partial response	4 (13%)	3 (11%)	0
Partial response	18 (58%)	11 (41%)	5 (71%)
Minor response	6 (19%)	3 (11%)	2 (29%)
Overall response (%)	28 (90%)	25 (93%)	7 (100%)
Major response (%)	22 (71%)	14 (52%)	5 (71%)
18 month progression-free survival (%, 95% CI)	85% (66–94)	94% (51–99)	86% (33–98)
18 months overall survival (%, 95% CI)	97% (79–100)	100% (100–100)	100% (100–100)

Dimopoulos et al. Lancet Oncol 2017

Resistance to ibrutinib

CXCR4 mutations

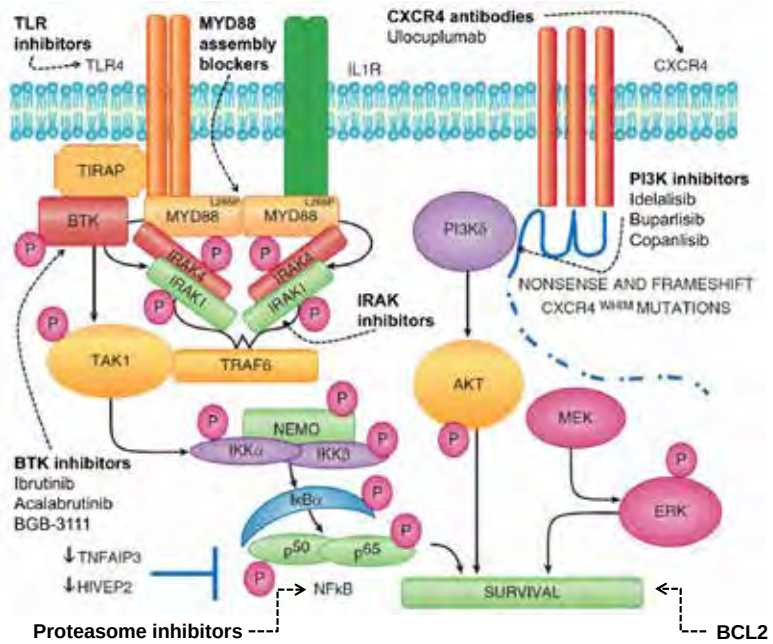
- Slower responses
- More superficial responses
- Maybe shorter duration of response
- Non-sense mutations worse than frameshift mutations

BTK mutations

- Have been described in CLL and MCL
- Usually in BTK C481S
- In WM patients, BTK mutations have developed only in CXCR4 mutated patients

TP53 mutations

- 5% of patients
- CXCR4 mutant only



Idelalisib in Waldenström macroglobulinemia: high incidence of hepatotoxicity

- In a previous phase II study: 7/10 WM patients responded
- N=5/30
- Accrual terminated due to severe LFT abnormalities
- No response seen in any patient

Castillo et al. Leuk Lymphoma 2017

Ixazomib, dexamethasone and rituximab in previously Untreated Waldenström Macroglobulinemia

Characteristic	Patients (N=26)
Age at WM diagnosis – yr	63 (46-81)
Age of treatment initiation – yr	65 (46-82)
Hemoglobin – g/dL	10.2 (6.9-13.2)
Serum IgM – mg/dL	5,068 (653-7,650)
Bone marrow involvement - %	55 (5-95)
Lymphadenopathy – no. (%)	46 (12)
Splenomegaly	12 (3)
MYD88 L265P	100 (26)
CXCR4 WHIM	58 (15)
Nonsense	67 (10)
Frameshift	33 (5)

Castillo et al. ASH 2016

Ixazomib, dexamethasone and rituximab in previously Untreated Waldenström Macroglobulinemia

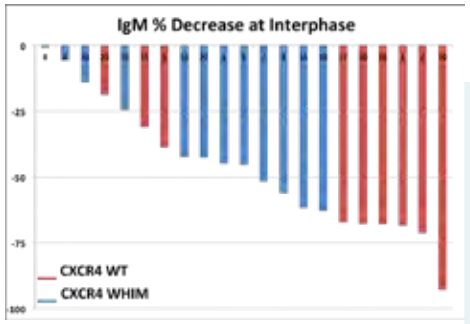
Parameter	Baseline	Interim	P-value
Median IgM	5068 mg/dl	2318 mg/dl	P<0.001
Median hemoglobin	10.2 g/dl	12.8 g/dl	P<0.001
Median BM involvement	55%	18%	P<0.001

Response	
Complete response	0%
Very good partial response	5%
Partial response	45%
Minor response	30%
No response	20%
Overall response	80%
Major response	50%

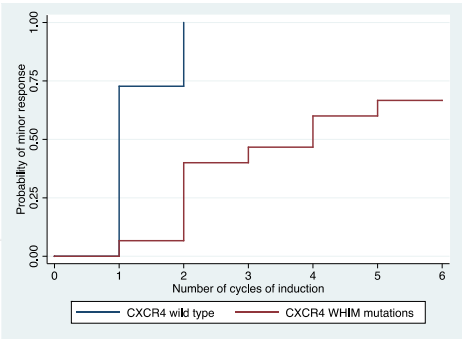
Castillo et al. ASH 2016

Ixazomib, dexamethasone and rituximab in previously Untreated Waldenström Macroglobulinemia

Depth of response based on CXCR4 mutational status



Time to response based on CXCR4 mutational status



Castillo et al. ASH 2016

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE
HARVARD MEDICAL SCHOOL

Ongoing trials at DFCI

Previously untreated

- Ibrutinib 420 mg PO QD for 4 years
- 30/30 patients enrolled
- WGS every year
- Efficacy and safety profile similar to previously treated patients
- Data to be presented at ASH 2017

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE
HARVARD MEDICAL SCHOOL

Ongoing trials at DFCI

Previously treated

- Venetoclax
  - 200 mg PO QD x 1 week
  - 400 mg PO QD x 1 week
  - 800 mg PO QD x 2 years
- 30/30 patients enrolled
- Neutropenia
- 1 laboratory TLS
- ORR 100%
- VGPR 25%
- BM depletion at 6 months
- Data to be presented in 2018

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE
HARVARD MEDICAL SCHOOL

Planned clinical trials at DFCI

BGB-3111 vs. ibrutinib

- Randomized phase III
- Multi-national
- N=160 patients
- Arm C: MYD88 WT

Daratumumab

- Anti-CD38 antibody (IV)
- 1.5 years of treatment
- N=30 patients

Ulocuplumab

- Anti-CXCR4 antibody (IV)
- In combo with ibrutinib
- N=20 patients

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE
HARVARD MEDICAL SCHOOL

Summary

- MYD88 L265P is present >90% of WM patients and triggers activation of BTK in WM cells.
- CXCR4 mutations are present in 30-40% of WM patients, and might confer resistance to ibrutinib.
- The oral BTK inhibitor ibrutinib is safe, effective and approved to treat patients with symptomatic WM.
- PI3K inhibitors, CXCR4 inhibitors, BCL2 antagonists and anti-CD38 monoclonal antibodies to enter clinical trials.

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE

HARVARD MEDICAL SCHOOL

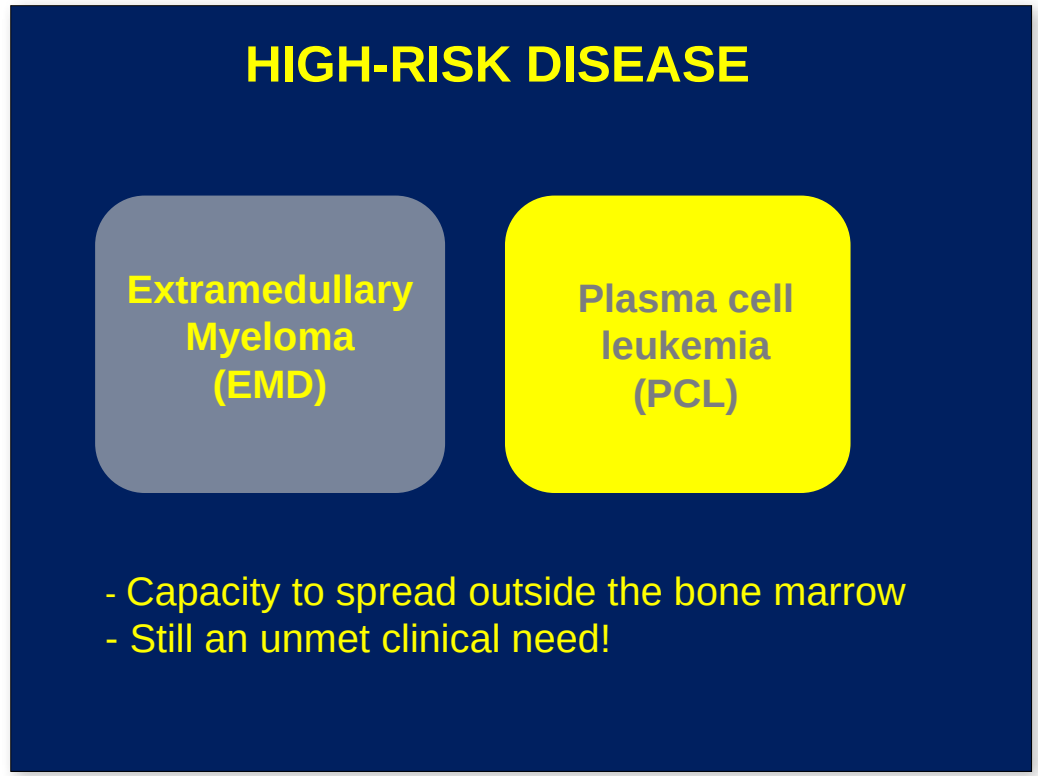
How I treat Waldenström Macroglobulinemia in 2017

Jorge J. Castillo, MD
Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School
jorgej_castillo@dfci.harvard.edu

Alessandro Gozzetti, MD, PhD

Dr Alessandro Gozzetti gained his medical degree in 1993 and hematology fellowship in 1997 from Bologna University, Italy. He was a fellow under the supervision of Prof Michele Cavo, and worked on several multiple myeloma projects. He completed at the same University a PhD in oncology in 2001. He begun also to be interested In molecular cytogenetics at that time and worked as research fellow 3 years at University of Chicago at the Molecular Cytogenetic Cancer Center lab led by Dr Janet Rowley and Michelle Le Beau. Dr Gozzetti was involved in several studies on cytogenetics and FISH on non-Hodgkin lymphomas and multiple myeloma that led to the discovery of novel traslocations and ultimately led to publications. He is actually staff physician at the Division of Hematology of University of Siena, Italy.

He is also Multiple Myeloma program Director and Director of the Molecular Cytogenetic Lab at the same division since 2001. His interest is mainly in myeloma clinical trials, novel drugs and extramedullary localization of the disease. He participated in several multiple myeloma trials as PI and was in the writing committee in many. He recently led a national research on CNS myeloma that was published In Cancer. He is within the founders of the Multiple Myeloma Tuscan Group. He Publisher over 140 papers in hematology mostly in the field of Multiple Myeloma.



MECHANISMS OF HAEMATOGENOUS SPREAD

•Alteration of the expression of adhesion molecules and chemokine receptors by MM cells (CD44, VLA-4, CD54, CD56, CXCR4)

•Aberrant expression of chemokine receptors involved in homing in different tissues

•Molecular aberrations

⇩

•Bone marrow microenvironment-independent tumor growth

•Inhibition of apoptosis

•Escape from immune surveillance

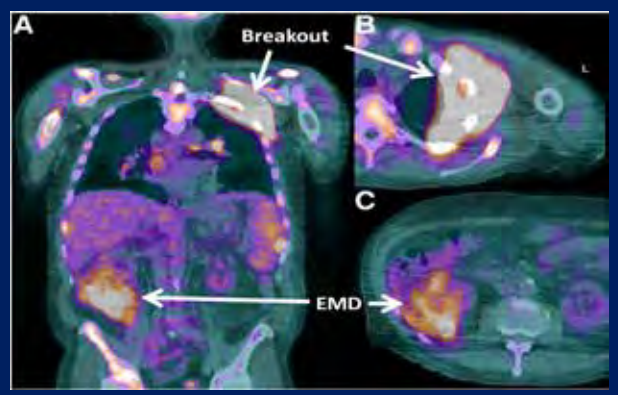
EXTRAMEDULLARY DISEASE

Soft-tissue plasma cell tumors in patients with MM

•Para-skeletal/Para-medullary/Breakout lesions: local growth

•Triggered by invasive surgical procedures: local spread

•EXTRAMEDULLARY: HEMATOGENOUS SPREAD



Rosinol L and Bladè J, IMWG consensus, in preparation

Bladè J. et al, JCO 2011

EXTRAMEDULLARY DISEASE

•Incidence ranging from 1,7% to 4,5% at diagnosis and from 3,4% to 24% at relapse [1,2,3]. Higher risk at relapse if EMD at diagnosis, possible higher incidence after allo-SCT [4]

•Increased incidence in the last years due to the availability of more sensitive imaging techniques and the prolongation of survival [1,2,3]

•Assessment: physical examination, **PET/CT** and whole body techniques; in a recent meta-analysis higher sensitivity and diagnostic accuracy of PET/CT for EMD [5]

•Associated with **high LDH**, plasmablastic morphology, light-chain escape and **unfavorable cytogenetic abnormalities/GEP defined high-risk MM** [6,7]

[1] Varettoni M. et al, Annals of Oncology 2010
[2] Bladè J. et al, JCO 2011
[3] Touzeau C et al, Blood 2016
[4] Fernandez de Larrea C et al, BMT 2014
[5] Lu Y.Y. et al, Clinical Nuclear Med 2012
[6] Usmani S.Z. et al, Haematologica 2012
[7] Billecke L et al, BJH 2012

EMD: SITES OF INVOLVEMENT

Table 1. Sites of extramedullary disease.

Anatomic site	EMD-1 (n=66) % of affected patients	EMD-2 (n=35) % of affected patients
	DIAGNOSIS	RELAPSE
Head & neck		
Central nervous system	3%	3%
Oral Cavity	1.5%	-
Lymph Nodes	6%	6%
Chest		
Chest wall	14%	-
Breast	9%	3%
Lung	3%	3%
Pleura	3%	6%
Abdomen & pelvis		
Liver	21%	34%
Spleen	9%	11.5%
Pancreas	-	3%
Gastrointestinal tract	-	6%
Kidney	6%	6%
Testes	4.5%	3%
Lymph nodes	10.5%	12%
Skin/soft tissue	30%	14%
Skeletal muscle	4.5%	-
Paraspinal area	25%	23%
Lymphadenopathy (>2 sites)	21%	11%

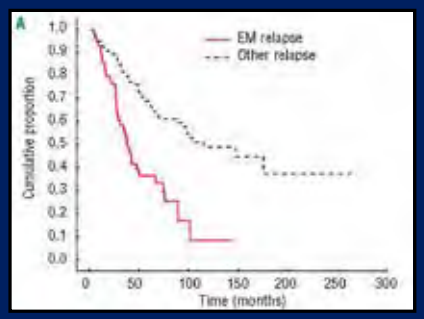
Perform a biopsy when possible!

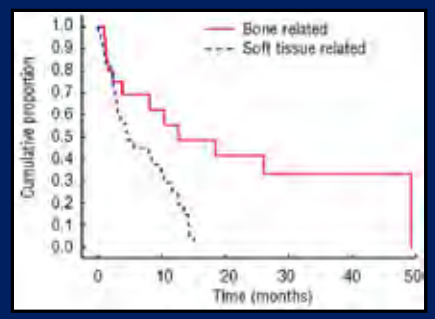
Usmani S.Z. et al, Haematologica 2012

PROGNOSIS OF EMD AND PARA-SKELETAL

226 relapsed patients (2005-2008)

- 24% of EM relapse
  - 14% extramedullary
  - 10% paraskeletal
- No differences in the treatment regimens prior to relapse

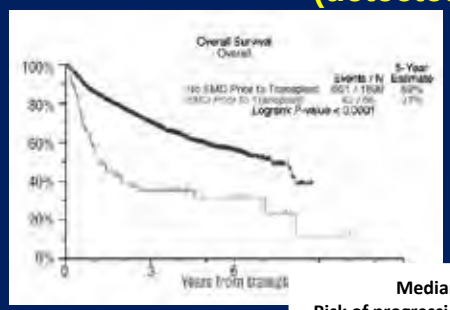


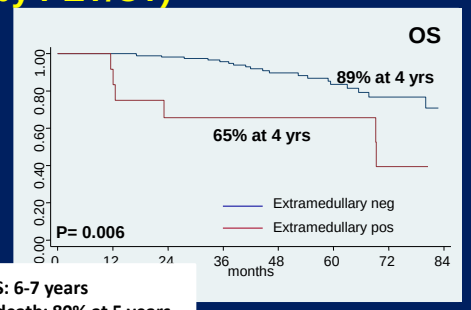


Median OS of EMD at relapse: 6 months

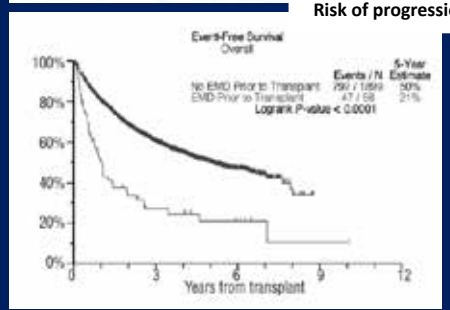
Pour L *et al*. Haematologica 2014

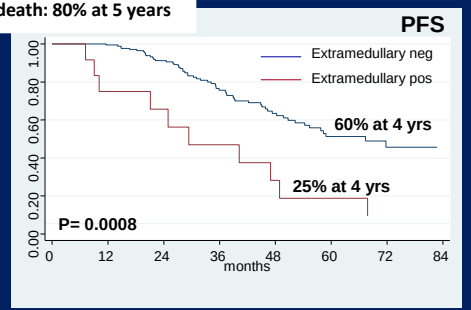
PROGNOSIS OF NEWLY DIAGNOSED MM WITH EMD RECEIVING UP-FRONT NOVEL AGENTS + ASCT (detected by PET/CT)





Median OS: 6-7 years
Risk of progression/death: 80% at 5 years





Usmani SZ *et al*. Haematologica 2012

Zamagni E. et al, Blood 2011
Lu Y.Y. et al, Clinical Nuclear Med 2012

EMD: HDT/ASCT

- HDT overcomes the negative impact of paraskeletal disease (PFS and OS), but only slightly improves the bad prognosis of extramedullary involvement

Wu *et al*, Leuk Lymphoma 2009; Varettoni *et al*, Ann Oncol 2010;
Rosiñol *et al*, Blood 2012; Kim *et al*, Ann Hematol 2014

EMD: Proteasome inhibitors

- Bortezomib
  - Efficacy in paraskeletal disease
  - Less evidence for extramedullary involvement even if trend for improvement
- Carfilzomib / Ixazomib: unknown

Touzeau C. et al, Blood 2016
Blade J et al, BJH 2015
Rosinol L et al, Blood 2012
Usmani SZ et al, Haematologica 2012

EMD: IMiDs

Potential plus: demonstration of penetration of the blood-brain barrier in nonhuman models[1,2,3]

- Thalidomide
  - No efficacy
- Lenalidomide: no reports
- Pomalidomide
  - 24-31% responses, including CR

1.Muscal Ja et al, Cancer Chem Pharma 2012
2. Yutaka H et al, Eur J Haematol 2006
3.Li Z et al, PLoS One 2013

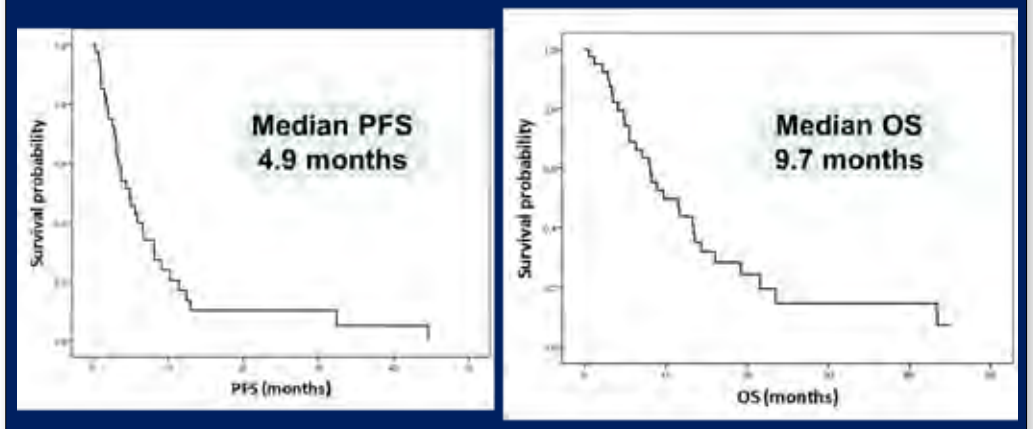
Touzeau C. et al, Blood 2016
Blade J et al, BJH 2015
Rosiñol *et al*, Haematologica 2004
Short *et al*, Leukemia 2011
Jiménez-Segura *et al*. SEHH 2016
Mussetti A et al, Leuk Lymphoma 2013

RECOMMENDATION FOR THERAPY (Available drugs)

- Elderly: MPV, VRD. Maintenance if possible
- Transplant-eligible:
  - Best induction (VTD-PACE, VRD, KRD)
  - tandem ASCT followed by consolidation or tandem ASCT + Allo-RIC or MAC allo. Maintenance if possible
- Radiotherapy (local disease control and analgesia) +/- IT therapy

Rosinol L and Bladè J, IMWG consensus, in preparation
Bladè J. et al, JCO 2011
Touzeau C et al, Blood 2016

PACE Regimen at Relapse



Significant effect on OS: ASCT prior to PACE vs. none (13.3 vs. 6.9 months, p=0.027) and **extramedullary involvement at PACE** (7.9 vs. 21.2 months, p=0.016)

Isola *et al*, IMW 2015

INNOVATIVE APPROACHES

- TARGET THERAPIES:
  - BRAF mutations: Vemurafenib
  - RAS or RAF mutations: Trametinib (MEK inhibitor)
- CAR-T
- Monoclonal antibodies

Andrulis M et al, Cancer Discover 2013
Heuck C. et al, ASH 2014
Garfall AL et al, NEJM 2015
Rapoport AP et al, Nat Med 2015

Intracranial myeloma

- 1-5% of all myelomas
  - cranial base
  - meningis/parenchima

(Cerase A et al. Neuroradiology 2008)

Intracranial myeloma

- Osteodural (OD): plasmacells invade subdural space through dura fibrosa
- Central nervous system (CNS): intraparenchymal/ meningis

Intracranial myeloma

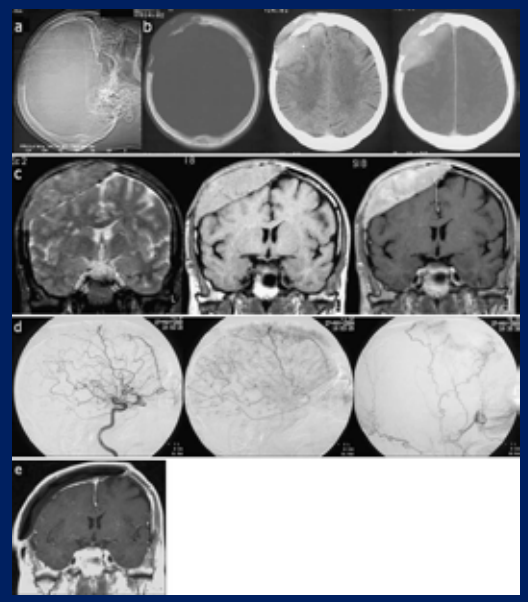
Symptoms:

Confusion
Visus disturbance
Parestesias
Paraparesis
Cranial nerves paralisis
Convulsions
headache

Osteodural MM

- Intracranial growth
- Mostly case reports
- Dismal prognosis<12 months until few years ago

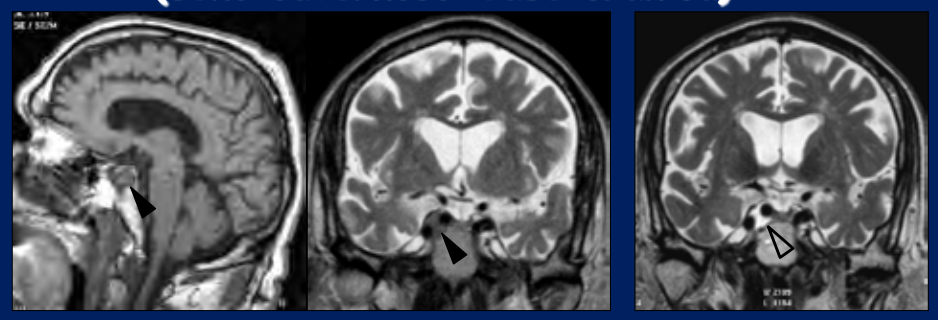
Osteodural MM (cranial vault)



(Cerase A et al. Neuroradiology 2008)

Osteodural MM (seno cavernoso-base cranica)

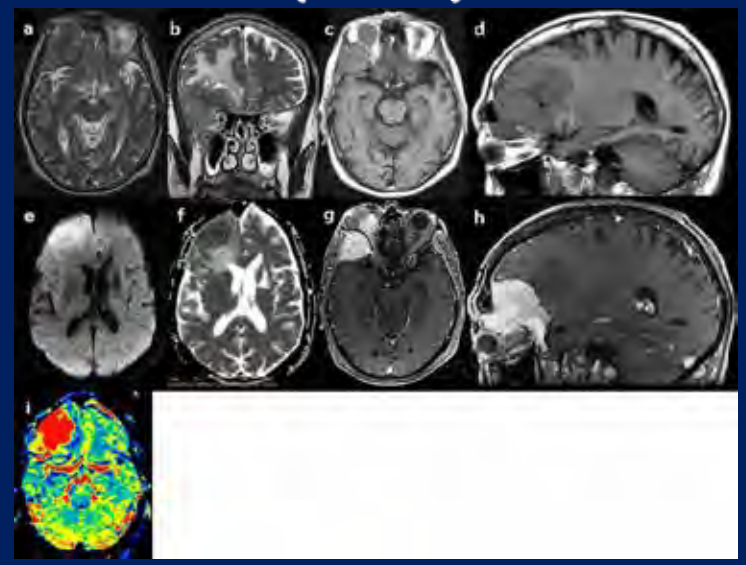
T1w T2w T2w



Diagnosis

After therapy

Osteodural MM (orbital)



(Cerase A et al. Neuroradiology 2008)

CNS Myeloma

- <1% of MM
- leptomeningeal: more often in plasma cell leukemia
- Few series of patients reported few years ago

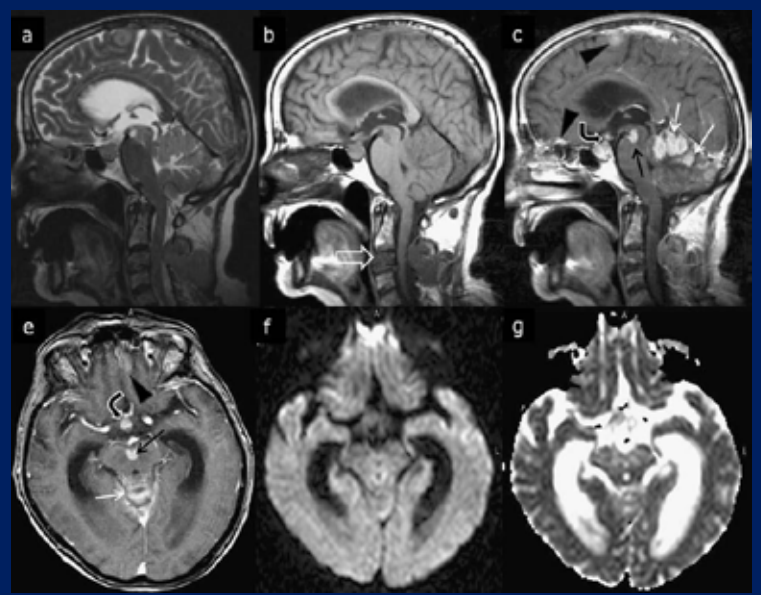
CNS Myeloma

- Median time to cns appearance : 17 months
- Status at DX: CR in 30%
- Plasmablastic features ,CD56-, 18% PCL
- Citogenetics: 17p-in 90% of cases
- Survivals < 1 months

(Fassas et al.,British Journal of Hematology, 2002;
Nieuwenhulzen et al. European Journal Hematology, 2007)

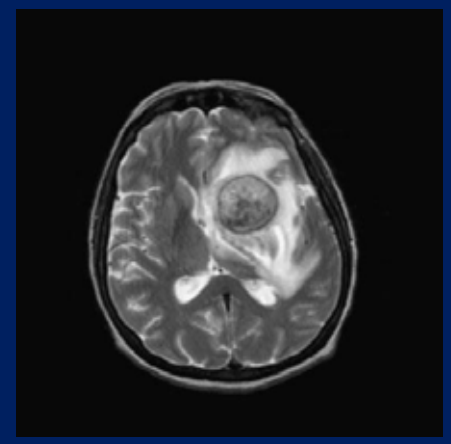
Ematologia Siena

CNS MM
(parenchimal)



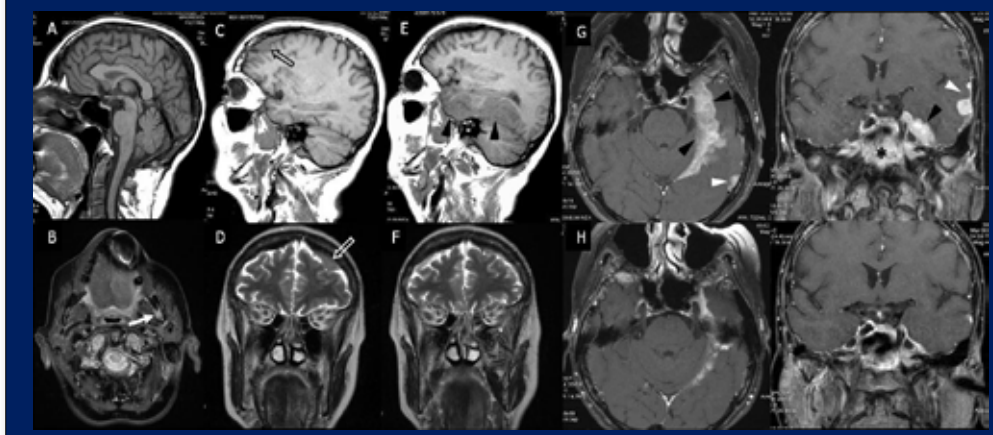
Ematologia Siena

CNS Mieloma
(parenchimal)



Ematologia Siena

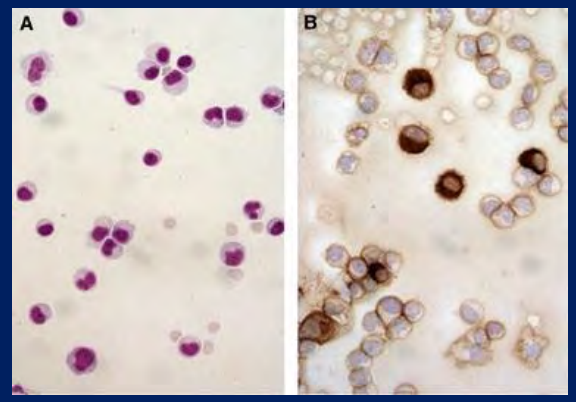
CNS Mieloma
(parenchimal + meningis)



Ematologia Siena

CNS MM

liquor K



Ematologia Siena

Intracranial MM
Italian retrospective study
Aims

Original Article

Extramedullary Intracranial Localization of Multiple Myeloma and Treatment With Novel Agents: A Retrospective Survey of 50 Patients

Alessandro Gozzetti, MD, PhD[1]; Alfonso Cerase, MD[2]; Flavia Lotti, MD[3]; Davide Rossi, MD, PhD[4]; Antonio Palumbo, MD, Professor[5]; Maria Teresa Petrucci, MD[6]; Francesca Patriarca, MD[7]; Chiara Nozzoli, MD[8]; Michele Cavo, MD, Professor[9]; Massimo Offidani, MD[10]; Michele Floridia, MD[11]; Salvatore Berretta, MD[12]; Roberto Vallone, MD[13]; Pellegrino Musto, MD[14]; and Francesco Lauria, MD, Professor[1] for the GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Myeloma Working Party

1. To define outcome
2. Prognostic factors
3. Impact of novel drugs

Gozzetti A, et al. Cancer 2012

Intracranial MM
Italian retrospective study

• Study:	Jan 2000-Jan 2012
• N :	50 (100%)
• Age:	64 (39-82)
• M:F	24:26
• CNS MM	12 (24%)
• OD MM	38 (76%)
• Stage II-III A:	37 (75%)
• Months MM to CNS/OD:	14 (1-104)
• At DX:	18/50 (36%)
CNS	5/12 (42%)
OD	13/38 (34%)

Gozzetti A, et al. Cancer 2012

Intracranial MM
Italian retrospective study

• Type:		
IgG (k/λ)	23 (20/3)	
IgA (k/λ)	15 (9/6)	
BJ (k/λ)	7 (3/4)	
NS	4	
PS	1	
• β2 m (range)	3.2 (1.1-25.7)	
		N= 40 (100%)
	<3.5	18 (45%)
	≥3.5 <5.5	13 (32%)
	≥5.5	9 (23%)
• FISH		N= 19
	del13q	10
	t(4;14)	2
	t(11;14)	2
	del17p	1

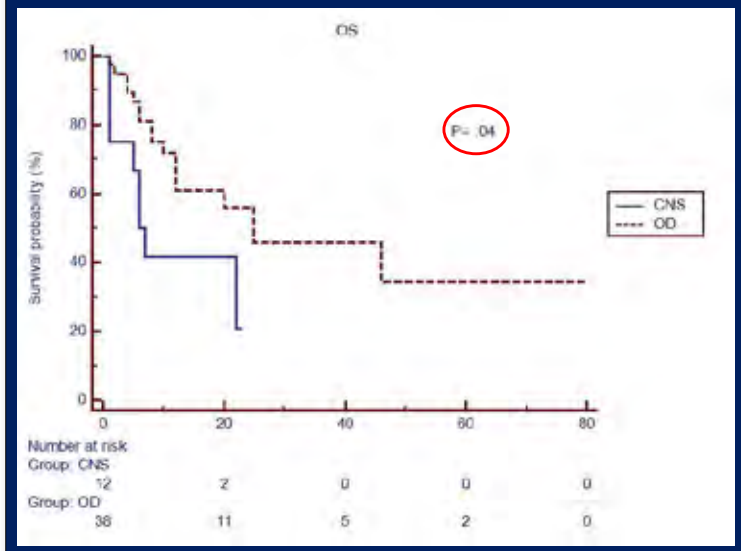
Ematologia Siena

TREATMENT	N	CR+VGPR	PR+NR
IC	*50 (100%)*	*25 (50%)*	*25 (50%)*
CNS	12	5/12 (41%)	7/12 (59%)
OD	38	20/38 (52%)	18/38 (48%)
CHT	45	24	21
New Agents:	*35 (100%)*	*22 (62%)*	*13 (38%)*
Bortezomib-based	29	18	11
-V-dex	9	5	4
-VMP	9	4	5
-PAD	5	5	0
-VCD	1	1	0
-VTD	4	3	1
-VMPT	1	0	1
IMiDs -based	6	4	2
-MPT	2	1	1
-Thal-Dex	1	1	0
-RD	2	1	1
-RCD	1	1	0
(SCT)	(10)	(7)	(3)
Old Agents:	*10 (100%)*	*2 (20%)*	*8 (80%)*
VAD/ MP/EDX	8	1	7
MTX+ ARA-C	1	1	0
Temozol-Topotecan	1	0	1
(SCT)	(2)	(1)	(1)
RT only	4	1 (25%)	3 (75%)
NCH	1	0 (0%)	1 (100%)

Univariate analysis

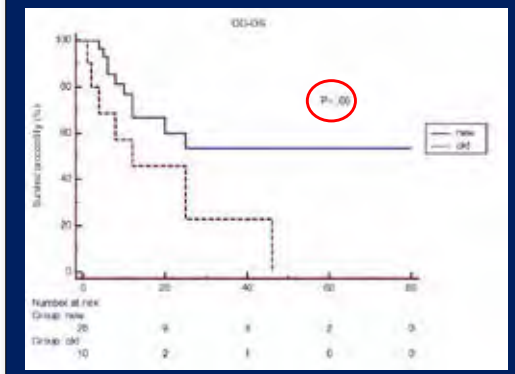
Variable	N	OS (months)	P	PFS (months)	P
Age					
≥65 y.o.	21	19	.3	9	.1
<65 y.o.	29	20		10	
CNS	12	6		4.5	
OD	38	25	**.04**	19	.2
CNS	12				
New Agents	7	7	.7	6	.3
Old Agents	5	6		4	
OD	38				
New Agents	28	n.r.	**.06**	n.r.	**.05**
Old Agents	10	12		4	
IC B_2-microglobulin	40				
≥5.5	28	6	**.002**	3	**.004**
<5.5	12	n.r		n.r.	
IC	50				
SCT	12	46	**.03**	34	**.06**
CHT	38	12		5	
IC	50				
RT	25	25	.6	12	.8
No RT	25	12		7	
IC	50				
RT+New agents	16	n.r.	**.001**	n.r.	**.02**
Other treatments	34	20		9	
CNS	12				
CR+VGPR	5	n.r.	**.008**	n.r.	**.01**
PR+NR	7	5		4	
OD	38				
CR+VGPR	20	n.r.	**.03**	n.r.	**.02**
PR+NR	18	20		15	

Overall Survival IC N=50



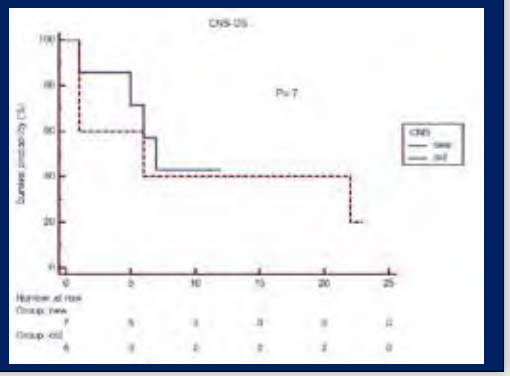
CNS: 6 Months
OD: 25 Months

Mieloma Multiplo
Localizzazione intracranica
Overall Survival

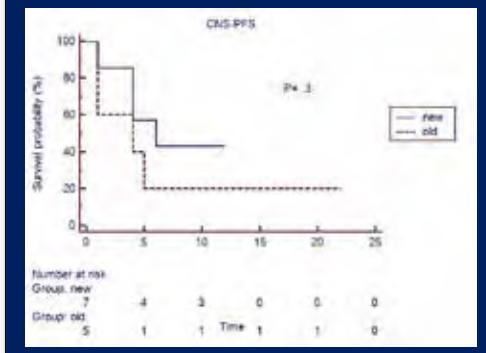


OD N=38
New: 25 mesi
Old: 8 mesi

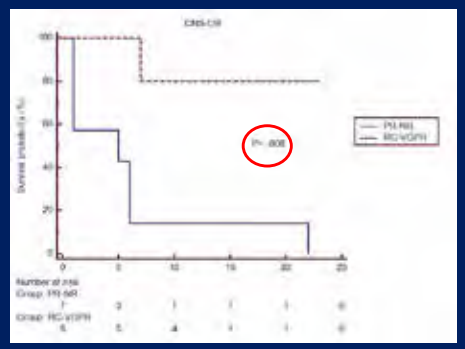
CNS N=12
New: 7 mesi
Old: 6 mesi



MM Intracranial MM



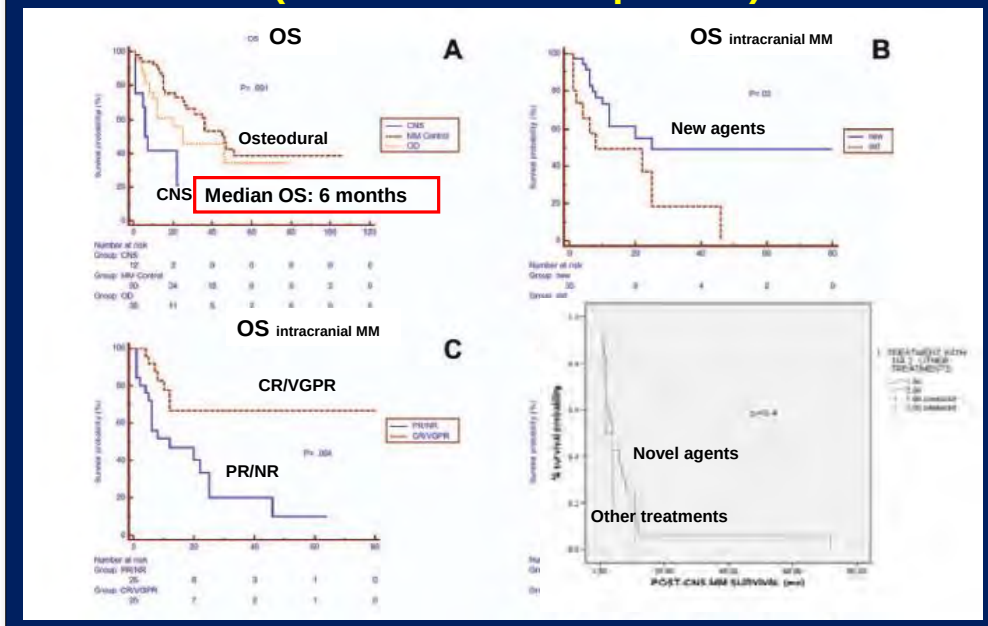
CNS PFS N=12
New:6 months
Old: 4 months



CNS OS N=12
CR+VGPR:n.r.
PR+NR: 5 months

Ematologia Siena

PROGNOSIS OF EMD: CNS INVOLVEMENT (different disease phases)



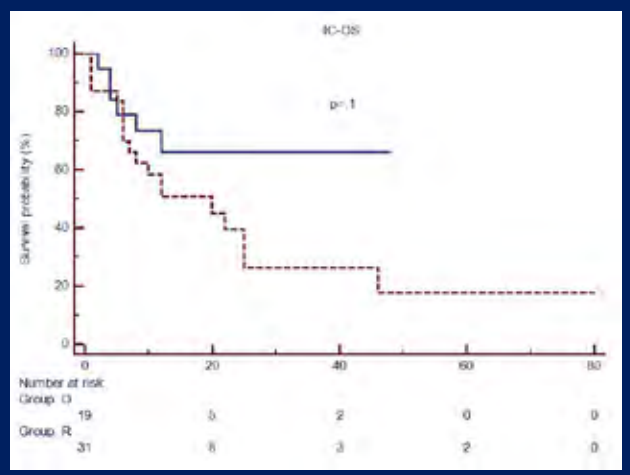
Gozzetti A et al, Cancer 2012

Katodritou E et al, Annals Hematol 2015

Overall survival

Diagnosis vs relapse

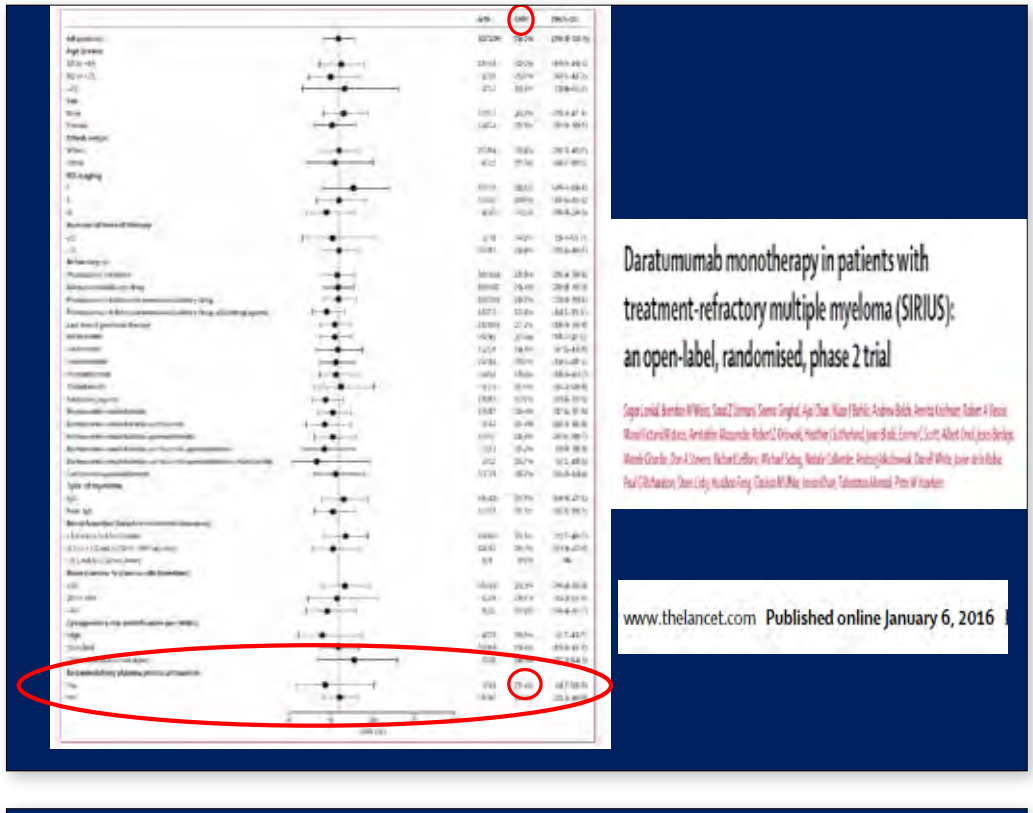
Dx
Relapse



Ematologia Siena

CNS-MM

AUTHOR	YEARS	N	MM-CNSdx (M)	FISH-high risk	PI-IMID'S/ASCT	OD	OS (mesi)	Parenchimal /meningis	OS (mesi)
Gozzetti , 2012 (Italia)	'00-'12	50	14	47%	70%/20%	38	25	12	**6**
Jurczyszyn, 2016 (Internaz. 20 centri)	'00-'15	173	25	35%	57%/NR	NO	NA	103	**7**
Paludo, 2016 (Mayo)	'98-'14	29	10	72%	44%/0	NO	NA	29	**3**
Katodritou, 2015 (Grecia)	'00-'13	31	29	NR	60%/0,5%	24	11	7	**3**
Chen,2013 (Toronto)	'99-'10	37	15	NR	70%/5%	NO	NA	37	**5**
Abdallah, 2013 (Little Rock)	NR	35	15	45%	NR/42%	NO	NA	35	**4**
Gangatharan, 2012 (Australia)	'01-'10	7	24	NR	NR	NO	NA	7	**2**
Lee, 2013 (Australia)	'00-'11	17	36	NR	41%/0	NR	NR	11	**4**



Conclusions

- New drugs are more efficacious vs the past
- Different response and survivals for CNS e OD
- New drugs, SCT, RT+ seem best
- CR+VGPR is still surrogate of OS
- Largest studies needed

Sponsorzy

VI Międzynarodowej Konferencji „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2017 roku”

Alvogen Poland Sp. z o.o.

Adamed Sp. z o.o.

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Biokom Baka Olszewski Sp. jawna

Celgene Sp. z o.o.

CSL Behring Sp. z o.o.

Karyopharm

Takeda Polska Sp. z o.o.

Roche Polska Sp. z o.o.

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Konsensus Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG) dotyczący kryteriów oceny odpowiedzi i MRD w szpiczaku mnogim[1]

„Testy **Hevylite®** są użyteczne u pacjentów z chorobą skąpowydzielającą i są rozwiązaniem dla ograniczeń elektroforezy związanych z **monitorowaniem monoklonalnych IgA migrujących do regionu β”**

„Jest prawdopodobne, że test **Hevylite®** nie tylko pozwala na wykrycie pozostałych, wydzielających klonów komórek plazmatycznych, ale jest także **wskaźnikiem normalizacji stanu** układu immunologicznego”

„W większości przypadków ocena odpowiedzi uzyskana przy pomocy testów **Hevylite®** okazała się być równoważna z oceną otrzymaną w oparciu o wyniki metod konwencjonalnych (SPE, IFE, nefelometria). Jednakże w niektórych przypadkach, **stosunek par łańcuchów ciężki/lekki dostarczał dodatkowej czułości.”**

Oczywiście, prawidłowy stosunek **Freelite®** jest niezbędny dla zdefiniowania **sCR**

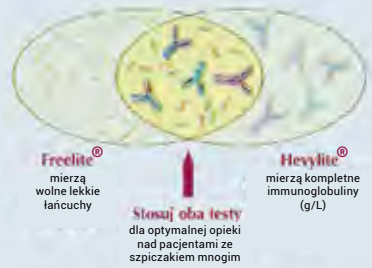
Negatywne wyniki kryteriów IMWG MRD + Prawidłowy stosunek **Hevylite®** = Złożony punkt końcowy, odzwierciedlający eradykację komórek nowotworowych i odtworzenie populacji prawidłowych komórek plazmatycznych do aktualnie osiągalnego poziomu detekcji”

Zainteresowanie **szpiczakiem mnogim** znacznie wzrosło w ciągu minionej dekady, dzięki powstaniu licznych nowatorskich leków. Kryteria IMWG dotyczące kryteriów diagnostycznych i odpowiedzi uległy zmianom, by odzwierciedlać rosnący poziom wiedzy o chorobie.

Obecnie, po raz pierwszy testy **Hevylite®** zostały uwzględnione w wytycznych **IMWG**[1], według których **Hevylite®** pozwolą pokonać trudności związane z **IgA migrującymi z innymi białkami.** Test ten znajduje również zastosowanie w monitorowaniu szpiczaka skąpowydzielającego oraz przy **ocenie minimalnej choroby resztkowej.**

Monoklonalne białka IgA są często **trudne do ilościowego oznaczenia** przy pomocy SPE, a treść obecnych wytycznych mówi, że „W przypadku szpiczaków IgA oraz IgM, ilościowy pomiar immunoglobulin jest **preferowany** dla oceny choroby".

Testy immunologiczne **Freelite®** i **Hevylite®** są oznaczeniami **ilościowymi, łatwymi do wykonania**, łączą dokładność otrzymanych wyników z **wysoką czułością** oraz pozwalają na szybkie wykrycie zmiany aktywnych klonów w czasie wznowy.



Freelite® i Hevylite®
są niezależnymi biomarkerami
w szpiczaku mnogim

HLC Izotypy par łańcuchów ciężki+lekki	**PC** Komórka plazmatyczna
IFE Immunofiksacja	**sCR** trwała kompletna odpowiedź
MRD Minimalna choroba resztkowa	**SPE** Elektroforeza białek surowicy

BIOKOM Sp. z o.o.
05-090 Janki, ul. Wspólna 3
Tel.: +48 22 720 71 40,
Fax: +48 22 720 54 43
e-mail: info@biokom.com.pl
www.biokom.com.pl

Bibliografia:
1 Kumar S, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17:e328-46

Napisz do nas na adres info@biokom.com.pl, aby otrzymywać reprint publikacji.

Lipiec 2017

Freelite® & Hevylite® są znakami zarejestrowanymi przez The Binding Site Group Ltd (Birmingham, UK)

janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

NOWY WYMIAR TERAPII
SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Znacząca **odpowiedź**

szybka i trwała odpowiedź na leczenie[1,2,3]

92.9% ORR dla DRd[1] | **82.9%** ORR dla DVd[2]

Podwojenie odsetka **odpowiedzi całkowitej** w porównaniu z leczeniem standardowym[1,2]

Dłuższe **przeżycie**

>60% **redukcja**

ryzyka progresji choroby lub zgonu przy stosowaniu z leczeniem standarowym*[1,2]

PFS HR: 0.37 dla DRd vs. Rd (p<0.001)[1]
PFS HR: 0.39 dla DVd vs. Vd (p<0.001)[2]

Nowa **nadzieja**

3-5x

zwiększenie częstości występowania negatywizacji MRD w porównaniu z leczeniem standardowym[1,4]

Negatywizacja MRD (minimalnej choroby resztkowej) jest ważnym wskaźnikiem przeżycia w szpiczaku plazmocytowym[5-7]

Profil bezpieczeństwa farmakoterapii zgodny z oczekiwaniami, nie odnotowano nowych działań niepożądanych[1,2]

Niski, odpowiadający grupie kontrolnej odsetek chorych przedwcześnie przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych, dające się kontrolować reakcje związane z infuzją (IRR)[1,2]

DARZALEX® jest zarejestrowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię[8].

▽ Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Wszelkie podejrzewane działania niepożądane powinny być zgłaszane.

Informacje dotyczące stosowania leku na kolejnej stronie.
*Leczenie standardowe: lenalidomid + deksametazon lub Velcade® (bortezomib) + deksametazon.
DRd: DARZALEX® + lenalidomid + deksametazon; DVd: DARZALEX® + Velcade® + deksametazon; mAb: przeciwciało monoklonalne
ORR: całkowity odsetek odpowiedzi; PFS: przeżycie wolne od progresji; HR: hazard względny; MRD: choroba resztkowa; AE: zdarzenia niepożądane; IRR; reakcje okołoinfuzyjne
Data przygotowania: lipiec 2017. PHPL/DAR/0717/0002

Referencje: **1.** Dimopoulos MA, et al. N Eng J Med. 2016;375:1319–1331. **2.** Palumbo A, et al. N Eng J Med. 2016;375:754–766. **3.** Dimopoulos MA, et al. N Eng J Med. 2016;375:1319–1331. Supplementary appendix. **4.** Avet-Loiseau H, et al. Blood. 2016;128:246. **5.** Kumar S, et al. Lancet Oncol. 2016;17:e328–e346. **6.** Paiva B, et al. Blood 2015;125:3059–3068. **7.** Munshi NC, et al. JAMA Oncol. 2017;3:28–35. **8.** DARZALEX® (daratumumab): Charakterystyka Produktu Leczniczego z dn. 16.06.2017.

DARZALEX® (daratumumab), 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. **Skład i postać farmaceutyczna:** DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiolka 5 ml zawiera 100 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml). Każda fiolka 20 ml zawiera 400 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml). Daratumumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem IgG1K przeciw antygenowi CD 38, produkowanym w linii komórkowej ssaków (jajnika chomika chińskiego [CHO]) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda fiolka 5 ml i 20 ml produktu leczniczego DARZALEX zawiera odpowiednio 0,4 mmol i 1,6 mmol (9,3 mg i 37,3 mg) sodu. Roztwór jest bezbarwny do koloru żółtego. **Wskazania:** Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany: 1) w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, 2) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. **Dawkowanie:** Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających zdrowotnej, w warunkach umożliwiających resuscytacji. Dawkowanie: Przed i po infuzji daratumumabu należy podać leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR). Dawka: Standardowe dawkowanie w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego): zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała podawana w dożylnym wlewie zgodnie z następującym schematem dawkowania podanym w tabeli 1:

Tabela 1: Standardowe dawkowanie produktu DARZALEX w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego)

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1 do 8	Raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
Tygodnie 9 do 24[a]	Co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od tygodnia 25 do progresji choroby[b]	Co 4 tygodnie

a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9 tygodniu,**b** Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25 tygodniu. Zmodyfikowany schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego): zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała podawana we wlewie dożylnym zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 2: **Tabela 2: Zmodyfikowany schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego)**

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1 do 9	Raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)
Tygodnie 10 do 24[a]	Co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)
Od tygodnia 25 do progresji choroby[b]	Co 4 tygodnie

a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 10 tygodniu, **b** Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25 tygodniu. Szybkość infuzji: Po rozcieńczeniu produkt leczniczy DARZALEX należy podać w infuzji dożylnej z szybkością początkową przedstawioną w tabeli nr 3. Można rozważyć stopniowe zwiększanie szybkości infuzji tylko przy braku reakcji związanych z infuzją.

Tabela 3: Szybkości infuzji produktu leczniczego DARZALEX

Objętość rozcieńczenia		Wstępna szybkość infuzji (pierwsza godzina)	Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji[a]	Maksymalna szybkość infuzji
Pierwsza infuzja	1000 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę
Druga infuzja[b]	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę
Kolejne infuzje[c]	500 ml	100 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę

a Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji można rozważyć tylko przy braku reakcji związanych z infuzją. **b** Rozcieńczenie w 500 ml można zastosować tylko przy braku IRR ≥ 1 stopnia podczas pierwszych 3 godzin pierwszej infuzji. W przeciwnym razie, należy kontynuować stosowanie rozcieńczenia w 1000 ml i zaleceń jak dla pierwszej infuzji. **c** Zmodyfikowane początkowe szybkości kolejnych infuzji (tj. od trzeciej infuzji) można stosować tylko przy braku IRR ≥ 1 stopnia podczas końcowej szybkości infuzji ≥ 100 ml/godz. w pierwszych dwóch infuzjach. W przeciwnym razie, należy postępować według zaleceń jak dla drugiej infuzji. Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją: Przed infuzją produktu leczniczego DARZALEX należy podać leki mające zmniejszyć ryzyko wystąpienia IRR. W razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek stopniu/nasileniu, należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX i podjąć leczenie objawów. W postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR może być niezbędne zmniejszenie szybkości infuzji lub przerwanie leczenia produktem leczniczym DARZALEX. Stopień 1-2 (łagodny do umiarkowanego): Gdy objawy ustąpią można wznowić infuzję z szybkością nie większą niż połowa szybkości podawania przy której wystąpiła IRR. Jeśli u pacjenta nie wystąpią żadne dalsze objawy IRR, można stopniowo zwiększać szybkość wg odpowiednich stopni i przedziałów czasowych, uzasadnionych klinicznie, do maksymalnej szybkości 200 ml/h (Tabela 3). Stopień 3 (ciężki): Gdy objawy ustąpią, można rozważyć wznowienie infuzji z szybkością nie większą niż połowa szybkości podawania przy której wystąpiła IRR. Jeśli u pacjenta nie wystąpią żadne dalsze objawy, można stopniowo zwiększać szybkość wg odpowiednich stopni i przedziałów czasowych (Tabela 3). Powyższą procedurę należy powtórzyć w razie powrotu objawów stopnia 3. W razie wystąpienia po raz trzeci objawów związanych z infuzją o nasileniu ≥ 3 stopnia należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX. Stopień 4 (zagrażający życiu): Należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX. Pominięcie dawki (dawek): W razie pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego DARZALEX, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami. Zalecane leczenie towarzyszące: Leki podawane przed infuzją: W celu zmniejszenia ryzyka IRR należy wszystkim pacjentom na 1-3 godzin przed każdą infuzją produktu leczniczego DARZALEX podać: • Kortykosteroid (długodziałający lub średnio-długodziałający) Monoterapia: • Metyloprednizolon 100 mg, lub równoważną dawkę, podawaną dożylnie. Po drugiej infuzji można zmniejszyć dawkę kortykosteroidu (60 mg metyloprednizolonu podawanego doustnie lub dożylnie). Terapia skojarzona: • Deksametazon 20 mg, podawany przed każdą infuzją produktu leczniczego DARZALEX. • Deksametazon podaje się dożylnie przed pierwszą infuzją produktu leczniczego DARZALEX, a przed kolejnymi infuzjami można rozważyć podanie doustne. • Leki przeciwgorączkowe (doustny paracetamol 650 do 1000 mg) • Leki przeciwhistaminowe (doustnie lub dożylnie difenhydramina 25 do 50 mg lub lek równoważny). Leki podawane po infuzji. W celu zmniejszenia ryzyka późnych IRR należy podać: Monoterapia: Przez dwa dni po każdej infuzji (zaczynając od dnia po infuzji) należy podawać doustny kortykosteroid (20 mg metyloprednizolonu, lub równoważną dawkę kortykosteroidu o średnim czasie działania lub długo-działającego , zgodnie z lokalnymi standardami). Terapia skojarzona: Należy rozważyć podanie małej dawki doustnej metyloprednizolonu (≤ 20 mg) lub odpowiednika dzień po infuzji produktu leczniczego DARZALEX. Jednakże, jeśli dzień po infuzji produktu leczniczego DARZALEX podawany jest kortykosteroid wchodzący w skład schematu podstawowego (np. deksametazon), podawanie dodatkowych leków po infuzji może nie być konieczne. Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie po infuzji krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela oraz wziewnych kortykosteroidów. Według uznania lekarza, po pierwszych czterech infuzjach, jeśli pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można rozważyć odstawienie leków wziewnych. **Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca:** Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca. **Szczególne grupy pacjentów:** Zaburzenia czynności nerek: Nie przeprowadzano badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki (PK) nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności wątroby: Nie przeprowadzano badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki (PK) nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci w podeszłym wieku: Nie ma potrzeby dostosowania dawki. Dzieci i młodzież: Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego DARZALEX u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Sposób podawania: DARZALEX jest do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylnej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Reakcje związane z infuzją: U około połowy pacjentów leczonych produktem leczniczym DARZALEX zgłaszano reakcje związane z infuzją (IRR). Należy dokładnie obserwować takich pacjentów w trakcie oraz po infuzji. Większość IRR wystąpiło podczas pierwszej infuzji. Cztery procent wszystkich pacjentów miało IRR podczas więcej niż jednej infuzji. Występowały ciężkie reakcje obejmujące skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie tętnicze, obrzęk krtani i płuc. Objawy głównie obejmowały zatkanie nosa, kaszel, podrażnienie gardła, dreszcze, wymioty i nudności. Rzadziej występowały: świszczący oddech, alergiczny nieżyt nosa, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, świąd i nadciśnienie tętnicze. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia IRR należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym DARZALEX premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów. Należy przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX w razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek nasileniu. W razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne/leczenie wspomagające w celu zminimalizowania IRR. Szybkość infuzji należy zmniejszyć przy jej wznowieniu. By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po infuzjach produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy. Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, aby zapobiec ewentualnym powikłaniom oddechowym, należy rozważyć zastosowanie po infuzji wziewnych kortykosteroidów, krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela. Należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX w razie wystąpienia IRR zagrażających życiu. Neutropenia/Trombocytopenia: DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii..Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu. przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu. Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (test pośredni Coombs'a): Daratumumab wiąże się z CD38 występującym w małych ilościach na erytrocytach (RBCs), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniej infuzji daratumumabu. Należy wspomnieć, że daratumumab związany z RBCs może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczanie grupy krwi pacjenta – ABO i Rh nie jest zaburzone. Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skrining pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie. W razie planowanego przetoczenia krwi należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych. W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty ABO/RhD- zgodnie z lokalną praktyką. Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi: Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE) stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennej M-proteiny. Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa. Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja: Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące od zakończenia stosowania daratumumabu. Ciąża: Brak danych u ludzi i zwierząt określających ryzyko stosowania daratumumabu w czasie ciąży. Wiadomo, że przeciwciała monoklonalne IgG1 przechodzą przez łożysko po pierwszym trymestrze ciąży. Dlatego daratumumabu nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że korzyści z leczenia dla kobiety przewyższają ryzyko dla płodu. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku, należy poinformować ją o możliwym ryzyku dla płodu. Karmienie piersią: Nie wiadomo, czy daratumumab przenika do mleka ludzkiego czy mleka zwierząt. Matczyne IgG przenikają do mleka ludzkiego, lecz nie przedostają się do krążenia noworodka lub niemowlęcia w znaczących ilościach, gdyż są rozkładane w przewodzie pokarmowym i nie wchłaniają się. Nieznany jest wpływ daratumumabu na noworodki/niemowlęta. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy też przerwać podawanie produktu leczniczego DARZALEX biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Płodność: Brak dostępnych danych by określić możliwy wpływ daratumumabu na płodność mężczyzn lub kobiet. Substancje pomocnicze: Każda fiolka 5 ml i 20 ml produktu leczniczego DARZALEX zawiera odpowiednio 0,4 mmol i 1,6 mmol (9,3 mg i 37,3 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. **Działania niepożądane. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy DARZALEX (16 mg/kg) u 820 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 526 pacjentów w dwóch badaniach fazy 3 z aktywną kontrolą, którzy otrzymywali produkt leczniczy DARZALEX w skojarzeniu z lenalidomidem (DRd; n = 283; badanie MMY3003) lub bortezomibem (DVd; n = 243; badanie MMY3004) i w pięciu otwartych badaniach klinicznych, w których pacjenci otrzymywali produkt leczniczy DARZALEX w skojarzeniu z pomalidomidem (DPd; n = 103) lub w skojarzeniu z lenalidomidem (n = 35) lub w monoterapii (n = 156). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 20%) w indywidualnych randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, skurcze mięśni, gorączka, kaszel, duszność, neutropenia, trombocytopenia i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ponadto w skojarzeniu z bortezomibem często zgłaszano: obrzęk obwodowy i obwodową czuciową neuropatię. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, gorączka, biegunka i migotanie przedsionków. Tabela 4 przedstawia działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000) i bardzo rzadko (< 1/10000). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 4: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym DARZALEX 16 mg/kg

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc +	Bardzo często	16	10
	Zakażenie górnych dróg oddechowych +		52	5
	Grypa	Często	5	1*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	44	37
	Trombocytopenia		37	23
	Niedokrwistość		31	16
	Limfopenia		10	8
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa czuciowa neuropatia	Bardzo często	20	2*
	Ból głowy		13	<1*
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często	3	1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel+	Bardzo często	31	<1*
	Duszność+		22	3
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	34	4
	Nudności		22	1*
	Wymioty		15	1*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Bardzo często	18	<1*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często	34	5
	Gorączka		20	1*
	Obrzęk obwodowy+		19	1*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją#	Bardzo często	48	6*

+ Wskazuje zbiorczy termin ***** Brak stopnia 4 **#** Reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją, patrz poniżej.

Reakcje związane z infuzją: W badaniach klinicznych (monoterapia i terapie skojarzone; N = 820) częstość występowania reakcji związanych z infuzją każdego stopnia wynosiła 46% podczas pierwszej infuzji produktu leczniczego DARZALEX, 2% podczas 2. infuzji, i 3% podczas następnych infuzji. Mniej niż 1% pacjentów miało reakcje stopnia 3 związane z infuzją podczas drugiej i następnych. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,4 godzin (zakres: 0,02 do 72,8 godzin). Częstość przerwania infuzji z powodu reakcji wyniosła 42%. Medianty czasów trwania infuzji dla pierwszej, drugiej i kolejnych infuzji wynosiły odpowiednio 7; 4,3 i 3,5 godzin. Ciężkie reakcje związane z infuzją (stopień 3) obejmowały skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk krtani, obrzęk płuc, niedotlenienie i nadciśnienie tętnicze. Inne niepożądane reakcje związane z infuzją (każdego stopnia, ≥ 5%) to: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, podrażnienie gardła, wymioty i nudności. Zakażenia: U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w terapii skojarzonej i w schematach podstawowych stwierdzano zakażenia stopnia 3 lub 4 (DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%). Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym w badaniach ciężkim zakażeniem (stopień 3 lub 4). Przerwanie leczenia stwierdzono u 2% do 5% pacjentów. Zakażenia zakończone zgonem, głównie z powodu zapalenia płuc i posoczniczy, stwierdzono w badaniach u 0,8% do 2% pacjentów. Hemoliza: Istnieje teoretyczne ryzyko hemolizy. W badaniach klinicznych i obserwacjach postmarketingowych będzie prowadzone ciągłe monitorowanie tego zagrożenia. **Podmiot odpowiedzialny**: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego**: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., ul. Iłżecka 24, 02-135 Warszawa tel: (022) 2376000, fax: (022) 2376031. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**: Wydane przez EMA; DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. EU/1/16/1101/001, EU/1/16/1101/002. Przed podaniem należy zapoznać się z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

DARZALEX®▽
daratumumab
concentrate for solution for infusion

Kyprolis®
(karfilzomib)
Proszek
do sporządzania
roztworu do infuzji

Kyprolis® zarejestrowany w Polsce

Nawrót szpiczaka plazmocytowego?

ODPOWIEDZ siłą* leku Kyprolis®

Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem,
albo tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim,
u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.[1]

ASPIRE - randomizowane badanie III fazy z lekiem Kyprolis® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazało:

- **Głęboką odpowiedź na leczenie** [2]
- **Całkowitą odpowiedź na leczenie u blisko 1 na 3 pacjentów** [2]
- **Długotrwałą skuteczność** [2]
- **Ponad 2 lata (mediana 26,3 miesiąca) bez progresji choroby** [2]
- **Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka** [2]
- **Korzystny profil bezpieczeństwa** [2]

- Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności**[1]

Skrócona informacja o leku (na podstawie ChPL z grudnia 2016)

Kyprolis® proszek do sporządzania roztworu do infuzji. **Skład jakościowy i ilościowy**: Każda fiolka zawiera 10, 30 lub 60 mg karfilzomibu. Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 2 mg karfilzomibu. **Postać farmaceutyczna**: Proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek barwy białej lub białawej. **Wskazania**: Kyprolis w skojarzeniu albo z lenalidomidem i deksametazonem, albo tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia. **Dawkowanie i sposób podawania**: Leczenie produktem Kyprolis powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Pacjenci, u których pc. jest większe niż 2,2 m^2 powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego 2,2 m^2. Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. W przypadku użycia w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m^2 pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m^2 pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia, dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominąć. Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności. Decyzję o prowadzeniu leczenia produktem Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłużej niż przez 18 cykli należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności karfilzomibu podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone. W ramach leczenia skojarzonego z produktem Kyprolis podawany jest doustnie lenalidomid w dawce wynoszącej 25 mg w dniach 1.–21. oraz doustnie lub dożylnie deksametazon w dawce wynoszącej 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie początkowej dawki lenalidomidu zgodnie z zaleceniami podanymi w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid, na przykład u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia. Deksametazon należy podać w okresie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis. W przypadku użycia w skojarzeniu z deksametazonem, Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dwa kolejne dni w każdym tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m^2 pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m^2 pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 123 mg). Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Podczas leczenia skojarzonego produktu Kyprolis z deksametazonem, deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis. U pacjentów leczonych produktem Kyprolis należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa wywołującego półpasiec. Profilaktykę antywirusową stosowano u większości pacjentów włączonych do badań produktu Kyprolis; ze względu na to nie można wyliczyć rzeczywistej częstości występowania zakażeń wirusem półpaśca u pacjentów leczonych produktem Kyprolis. U pacjentów leczonych produktem Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem albo z lenalidomidem i deksametazonem zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Podstawą do niej powinna być ocena czynników ryzyka i stanu klinicznego pacjenta. W razie konieczności jednoczesnego podania innych produktów, na przykład profilaktycznego zastosowania środków zobojętniających, należy zapoznać się z informacjami podanymi w aktualnych wersjach charakterystyk produktów leczniczych zawierających lenalidomid i deksametazon. Przed podaniem leku w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta. Dotyczy to zwłaszcza osób, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza lub nefrotoksyczności. Wszystkich pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przeciążenia objętościowego, a podaż płynów należy dostosować indywidualnie do zapotrzebowania pacjenta. U pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia występuje niewydolność serca lub istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca, całkowitą objętość płynów można zmodyfikować odpowiednio do wskazań klinicznych. Zaleca się nawodnienie pacjenta zarówno płynami podawanymi doustnie (30 ml/kg mc. na dobę przez 48 godzin przed pierwszym dniem cyklu 1.), jak i drogą dożylną (250 ml do 500 ml odpowiedniego płynu dożylnego przed podaniem każdej dawki w cyklu 1.). W razie potrzeby, po podaniu produktu Kyprolis w 1. cyklu leczenia, należy dodatkowo podać od 250 ml do 500 ml płynów dożylnych. W następnych cyklach należy kontynuować nawadnianie pacjenta płynami podawanymi doustnie i (lub) dożylnie, stosownie do potrzeb. W czasie leczenia produktem Kyprolis stężenie potasu w surowicy krwi należy kontrolować raz w miesiącu lub częściej w zależności od wskazań klinicznych, jak również w zależności od stężenia potasu oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia, a także od leczenia skojarzonego (np. produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko wystąpienia hipopotasemii) i chorób towarzyszących. Dawkę należy modyfikować w zależności od występowania toksyczności produktu Kyprolis. Szczególne grupy pacjentów. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do badań nad produktem Kyprolis stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem, ale byli wykluczeni z badań nad produktem Kyprolis stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem. Z tego względu dane dotyczące stosowania produktu Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z klirensem kreatyniny (ang. creatinine clearance, CrCL) < 50 ml/min. są ograniczone. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawki początkowej lenalidomidu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid. Modyfikacja dawki początkowej produktu Kyprolis, w oparciu o dostępne dane farmakokinetyczne, nie jest zalecana u pacjentów ze stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów przewlekle dializowanych (patrz punkt 5.2). Jednak w badaniach klinicznych fazy 3, częstość występowania zdarzeń niepożądanych z powodu ostrej niewydolności nerek była wyższa u pacjentów z niższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia niż wśród pacjentów z wyższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia. Czynność nerek należy ocenić na początku leczenia i kontrolować przynajmniej raz w miesiącu lub według uznanych zaleceń postępowania terapeutycznego, zwłaszcza u pacjentów z niską wartością klirensu kreatyniny (CrCL < 30 ml/min.). Odpowiednie modyfikacje dawki należy wprowadzić w zależności od występującej toksyczności. W przypadku pacjentów z klirensem kreatyniny < 30 ml/min. na początku leczenia, dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania są ograniczone. Ze względu na to, że klirens produktu Kyprolis podczas dializy nie był badany, produkt leczniczy należy podawać po procedurze dializy. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zostali wyłączeni z badań nad produktem Kyprolis stosowanym w skojarzeniu albo z lenalidomidem i deksametazonem, albo z samym deksametazonem. Nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki produktu Kyprolis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie dostępnych farmakokinetycznych danych modyfikacja dawki początkowej nie jest zalecana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże większa częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, zdarzeń niepożądanych ≥ 3. stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była zgłaszana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby na początku leczenia w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Enzymy wątrobowe i bilirubinę należy oznaczyć na początku leczenia, a następnie kontrolować raz w miesiącu w trakcie leczenia karfilzomibem, niezależnie od wartości początkowych, oraz należy wprowadzić odpowiednie modyfikacje dawki w zależności od występującej toksyczności. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania w tej populacji. Ogólnie pewne działania niepożądane (w tym niewydolność serca) występowały w badaniach klinicznych z większą częstością u pacjentów w wieku ≥ 75 lat niż u osób w wieku < 75 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kyprolis u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych. Sposób podawania. Kyprolis należy podawać w postaci dożylnej infuzji. Dawka 20/27 mg/m^2 pc. jest podawana przez 10 minut. Dawka 20/56 mg/m^2 pc. musi być podawana przez 30 minut. Produktu Kyprolis nie należy podawać w bolusie. Linię naczyniową do podawania wlewów dożylnych należy przepłukać fizjologicznym roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań bezpośrednio przed i po podaniu produktu Kyprolis. Nie należy mieszać produktu Kyprolis ani nie podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. **Przeciwwskazania**: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią. Ponieważ Kyprolis jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w charakterystykach produktu leczniczego tych produktów. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**: Ponieważ Kyprolis jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kyprolis należy skonsultować charakterystyki produktu leczniczego tych produktów. W związku z tym, że Kyprolis może być stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem należy zwrócić szczególną uwagę na informacje o testach ciążowych i wymaganiach dotyczących zapobiegania ciąży. Zaburzenia serca. Po podaniu produktu Kyprolis występowały nowe przypadki niewydolności serca lub nasilenia niewydolności serca (np. zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, zmniejszenie frakcji wyrzutowej), niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału mięśnia sercowego. Stwierdzono zgon pacjenta z powodu zatrzymania akcji serca następnego dnia po podaniu produktu Kyprolis i odnotowano śmiertelne przypadki niewydolności serca oraz zawału mięśnia sercowego. Chociaż przed podaniem produktu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, wszystkich chorych należy obserwować w celu wykrycia przeciążenia objętościowego serca. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca. U pacjentów, w których w momencie rozpoczęcia leczenia występuje niewydolność serca lub istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca, całkowitą objętość płynów można zmodyfikować odpowiednio do wskazań klinicznych. W przypadku wystąpienia incydentów sercowych stopnia 3. lub 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu ich ustąpienia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka. Ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat). Do udziału w badaniach klinicznych nie kwalifikowano pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA (ang. New York Heart Association), po niedawno przebytym zawale mięśnia sercowego i z niekontrolowanymi farmakologicznie nieprawidłowymi zmianami przewodzenia impulsów w sercu. U tych pacjentów ryzyko rozwoju powikłań kardiologicznych jest zwiększone. U pacjentów z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami niewydolności serca stopnia III lub IV wg klasyfikacji NYHA, po niedawno przebytym zawale mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 4 miesięcy) i z niekontrolowaną dławicą piersiową lub zaburzeniami rytmu serca, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kyprolis należy przeprowadzić wszechstronną ocenę stanu zdrowia pacjenta. Ocena ta powinna być skoncentrowana na optymalizacji stanu pacjenta, a w szczególności uregulowaniu ciśnienia krwi i przywróceniu równowagi płynów. Następnie należy zachować ostrożność w trakcie leczenia pacjentów i objąć ich ścisłym nadzorem. Zmiany w zapisie elektrokardiografii. Podczas badań klinicznych odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie można wykluczyć wpływu produktu Kyprolis na wydłużenie odstępu QT. Toksyczny wpływ na układ oddechowy. U pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis występowały przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), ostra niewydolność oddechowa i ostre rozlane naciekowe zapalenie płuc, takie jak zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie płuc. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę i przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu ustąpienia objawów, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka. Nadciśnienie płucne. U pacjentów leczonych produktem Kyprolis zgłaszano przypadki nadciśnienia płucnego. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę pacjenta zależnie od okoliczności. W przypadku stwierdzenia nadciśnienia płucnego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka. Duszność U pacjentów leczonych produktem Kyprolis często zgłaszano występowanie duszności. Należy ocenić duszność, aby wykluczyć zaburzenia układu krążenia i oddechowego, w tym niewydolność serca i zespoły płucne. W przypadku stwierdzenia duszności stopnia 3. i 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jej ustąpienia lub powrotu do stanu początkowego, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka. Nadciśnienie. Podczas stosowania produktu Kyprolis obserwowano występowanie nadciśnienia, w tym przełomu nadciśnieniowego i stanu zagrożenia w przebiegu nadciśnienia. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. U wszystkich pacjentów należy rutynowo przeprowadzać ocenę w celu wykrycia nadciśnienia i w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. Jeśli nadciśnienia nie można kontrolować, należy zmniejszyć dawkę produktu Kyprolis. W przypadku stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka. Ostra niewydolność nerek. U osób otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek. Przypadki ostrej niewydolności nerek zgłaszano częściej u chorych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego stosujących produkt Kyprolis w monoterapii. W badaniach klinicznych fazy 3., częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących ostrej niewydolności nerek była większa u pacjentów z niższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia niż wśród pacjentów z wyższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia. U większości pacjentów wartość klirensu kreatyniny była niezmienna w czasie. Przynajmniej raz w miesiącu lub według uznanych zaleceń postępowania terapeutycznego, należy kontrolować czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z niską wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku. Zespół rozpadu guza. Wśród pacjentów otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome, TLS), w tym ze skutkiem śmiertelnym. Pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi należy uważać za osoby, u których ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza jest zwiększone. Przed podaniem produktu Kyprolis w cyklu 1., a w razie potrzeby także w kolejnych cyklach, należy upewnić się, że pacjenci są dobrze nawodnieni (patrz punkt 4.2). U pacjentów, u których stwierdza się duże ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza, należy rozważyć podanie produktów obniżających stężenie kwasu moczowego. W trakcie leczenia pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zespołu rozpadu guza (w tym oznaczaniem stężeń elektrolitów w surowicy krwi w regularnych odstępach) i w razie ich wystąpienia bezzwłocznie zastosować odpowiednie postępowanie. Podawanie produktu Kyprolis należy przerwać do czasu ustąpienia objawów zespołu rozpadu guza. Reakcje na wlew. U osób otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano występowanie reakcji na wlew, w tym reakcji groźnych dla życia. Do ich objawów można zaliczyć gorączkę, dreszcze, bóle stawów, bóle mięśni, zaczerwienienie twarzy, obrzęk twarzy, wymioty, osłabienie, duszność, niedociśnienie, omdlenie, uczucie ucisku w klatce piersiowej lub dławicę piersiową. Reakcje te mogą wystąpić bezpośrednio po podaniu lub przed upływem 24 godzin po podaniu produktu Kyprolis. Przed podaniem produktu Kyprolis należy zastosować deksametazon w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na *wlew*. Krwotok i małopłytkowość. U pacjentów leczonych produktem Kyprolis zgłaszano przypadki krwotoków (np. krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok płucny i krwotok wewnątrzczaszkowy), które były często związane z małopłytkowością. Niektóre z tych zdarzeń były zakończone zgonem. Kyprolis powoduje małopłytkowość, przy czym liczba płytek krwi jest najmniejsza w 8. lub 15. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni, a przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia zwiększa się ponownie do wartości na początku leczenia. W trakcie leczenia produktem Kyprolis należy często kontrolować liczbę płytek krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać dawkowanie leku. Zakrzepica żylna. U pacjentów otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, obejmujących zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej zakończony zgonem. Należy ściśle monitorować pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka występowania choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy (np. leki pobudzające erytropoezę lub hormonalna terapia zastępcza). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów jak zadyszka, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, obrzęk lub ból kończyn górnych lub dolnych. W zależności od indywidualnej oceny korzyści i ryzyka należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Hepatotoksyczność. Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne. Kyprolis może spowodować zwiększenie aktywności aminotranferaz w surowicy krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku. Aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny należy oznaczyć na początku leczenia, a następnie kontrolować raz w miesiącu w trakcie leczenia karfilzomibem, niezależnie od wartości na początku leczenia. Mikroangiopatia zakrzepowa. Wśród pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. haemolytic uraemic syndrome, HUS). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów TTP/HUS. W razie podejrzenia TTP/HUS należy przerwać podawanie produktu Kyprolis i przeprowadzić ocenę pacjentów w celu ewentualnego występowania TTP/HUS. Po wykluczeniu TTP/HUS można wznowić leczenie produktem Kyprolis. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis jest bezpieczne u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano TTP/HUS. Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii. Wśród osób otrzymujących Kyprolis zgłasano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). PRES, nazywany wcześniej zespołem odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), jest rzadkim zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się pod postacią drgawek, bólu głowy, letargu, splątania, utraty widzenia, zaburzeń świadomości oraz innych zaburzeń widzenia i neurologicznych z towarzyszącym nadciśnieniem. Rozpoznanie zespołu potwierdza się na podstawie wyników obrazowych badań neuroradiologicznych. W razie podejrzenia PRES należy przerwać podawanie produktu Kyprolis. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis jest bezpieczne u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano PRES. Antykoncepcja. Kobiety w wieku rozrodczym (i (lub) ich partnerzy) muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po jego zakończeniu. Mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu, jeśli ich partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji. Karfilzomib może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Zawartość sodu. Ten produkt leczniczy zawiera 0,3 mmol (7 mg) sodu w mililitrze jego roztworu po rekonstytucji. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów wymagających diety niskosodowej. **Działania niepożądane**: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Do najcięższych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Kyprolis, zalicza się: działania kardiotoksyczne, toksyczny wpływ na układ oddechowy, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie włączone z przełomem nadciśnieniowym, ostrą niewydolność nerek, zespół rozpadu guza, reakcje na infuzje, małopłytkowość, działania hepatotoksyczne, PRES i TTP/HUS. W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis działania kardiotoksyczne i duszność występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia. Najczęściej występujące działania niepożądane (odnotowane u > 20% osób) to: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, małopłytkowość, nudności, gorączka, duszność, infekcje górnych dróg oddechowych, kaszel i obrzęki obwodowe. Po dawce początkowej karfilzomibu wynoszącej 20 mg/m^2 pc., dawka ta została zwiększona do 27 mg/m^2 pc. w badaniu PX 171 009 i do 56 mg/m^2 pc. w badaniu 2011 003. Porównanie krzyżowe działań niepożądanych mających miejsce w ramieniu z produktem Kyprolis i deksametazonem (Kd) badania 2011-003 z działaniami niepożądanymi z ramienia z produktem Kyprolis, lenalidomidem i deksametazonem (KRd) badania PX-171-009 sugeruje potencjalny związek z wielkością dawki następujących działań niepożądanych: niewydolność serca (Kd 8,2%; KRd 6,4%), duszność (Kd 30,9%; KRd 22,7%), nadciśnienie tętnicze krwi (Kd 25,9%; KRd 15,8%), oraz nadciśnienie płucne (Kd 1,3%; KRd 0,8%). Zgłoszone działania niepożądane. Bardzo często: zapalenie płuc, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, limfopenia, hipokaliemia, hiperglikemia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, bóle głowy, nadciśnienie, duszność, kaszel, wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności, ból pleców, bóle stawów, ból kończyny, skurcze mięśni, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, reakcja na infuzję gorączka, obrzęk obwodowy, osłabienie, zmęczenie; często: posocznica, grypa, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie wirusowe, zapalenie błony śluzowej nosa, gorączka neutropeniczna, leukopenia, odwodnienie, hiperkaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hiperkalcemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hipoalbuminemia, zaburzenia lękowe, parestezje, niedoczulica, zaćma, niewyraźne widzenie, niewydolność serca, migotanie przedsionków, tachykardia, kołatanie serca, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie, zaczerwienienie twarzy, zatorowość płucna, obrzęk płuc, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, dysfonia, świszczący oddech, nadciśnienie płucne, niestrawność, ból zęba, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, hiperbilirubinemia wysypka świąd, rumień, nadmierna potliwość, ból kostno-mięśniowy, ból kostno-mięśniowy w obrębie klatki piersiowej, ból kości, ból mięśni, osłabienie siły mięśni, ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny, ból w klatce piersiowej, ból, odczyn w miejscu podania infuzji, dreszcze, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi; niezbyt często: zakażenie płuc, nadwrażliwość na lek, HUS, TLS, krwotok wewnątrzczaszkowy, incydenty naczyniowo-mózgowe, zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, przełom nadciśnieniowy, krwotok, ARDS, ostra niewydolność oddechowa, krwotok płucny, choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc, krwotok z przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego, niewydolność wątroby, cholestaza, niewydolność wielonarządowa; rzadko: TTP, mikroangiopatia zakrzepowa, PRES, stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia. **Podmiot odpowiedzialny**: Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL 4817 ZK Breda, Holandia. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**: EU/1/15/1060.

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Kyprolis® – kategoria dostępności Rpz (recepta zastrzeżona) na podstawie Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

* Znacząca poprawa mediany czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentów leczonych KRd[1]

** Decyzję o prowadzeniu leczenia lekiem Kyprolis® w schemacie KRd dłużej niż przez 18 cykli należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności karfilzomibu podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone[1]

KRd - Kyprolis, Revlimid, deksametazon

REFERENCJE:

1. Kyprolis® (karfilzomib) Charakterystyka Produktu Leczniczego
2. Stewart A i wsp. *N Engl J Med.* 2015; 372:142-152.

AMGEN®
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50, 02-672 Warszawa
tel. (22) 581 30 00, fax (22) 581 30 01
www.amgen.pl

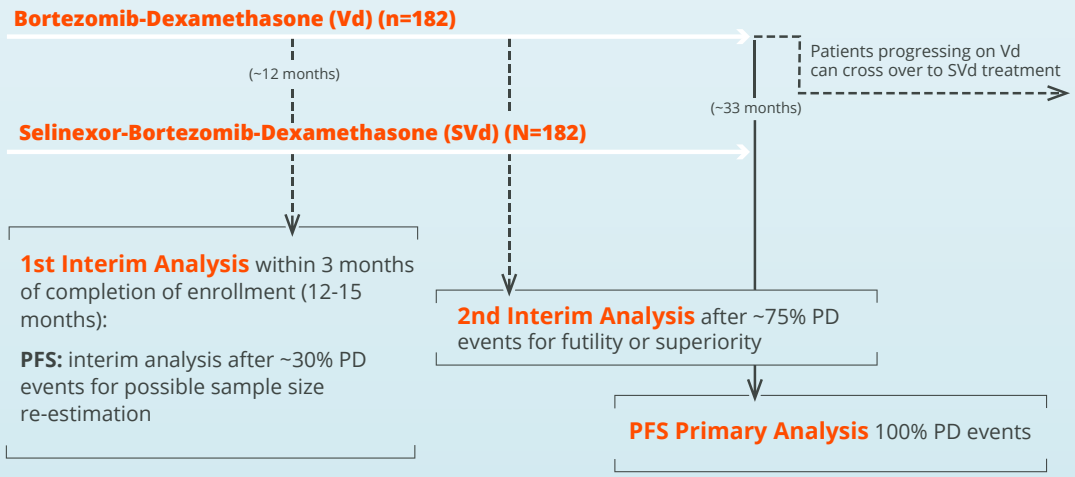
PL-P-CARF-0517-050474

The BOSTON Trial

A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)

Overall Study with Crossover Design: This open-label study will compare the efficacy and assess the safety of oral selinexor plus bortezomib (Velcade® or generic equivalent once weekly) plus low-dose dexamethasone (SVd) versus bortezomib (twice weekly) plus low-dose dexamethasone (Vd) in patients with RRMM who have received 1 to 3 prior anti-multiple myeloma regimens.

STUDY OVERVIEW



- ~360 patients with 1-3 prior lines of therapy
- Both bortezomib-exposed and bortezomib-naïve pts allowed
- SVd Arm: weekly subcutaneous bortezomib dosing QW 4/5 weeks throughout
- Vd Arm: bortezomib subcutaneous BIW 2/3 weeks x 8 cycles then QW 4/5 weeks
- For Vd arm, crossover to SVd permitted at confirmed objective progression
- Interim PFS analysis after 75% of the PFS events
- Global trial

Karyopharm Therapeutics

To learn more contact: **BOSTON@karyopharm.com**

Now Enrolling

NINLARO™ iksazomib, kapsułki

WYSOKA SKUTECZNOŚĆ[2,4] WIĘCEJ MOŻLIWOŚCI DZIĘKI FORMIE DOUSTNEJ

NINLARO™ iksazomib, kapsułki

NINLARO (iksazomib): pierwszy i jedyny doustny inhibitor proteasomu[1]

NINLARO+lenalidomid i deksametazon (len/dex): wykazano poprawę mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z placebo+len/dex[2,3]

WSKAZANIE: NINLARO w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazane do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia[3]

PIŚMIENNICTWO:
1. Shirley, M., Ixazomib. First global approval. Drugs, 2016, 76, 405–411.
2. Moreau P., Maszi T., Grzasko N. i wsp., Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. NEJM, 2016, 374, 1621-34.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego NINLARO 7.12.2016.
4. EPAR NINLARO 15.09.2016.

Takeda

NINLARO™
iksazomib, kapsułki

SKRÓCONA INFORMACJA O LEKU

NINLARO Skład jakościowy i ilościowy: NINLARO 2,3 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 2,3 mg iksazomibu (w postaci 3,3 mg cytrynianu iksazomibu). NINLARO 3 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 3 mg iksazomibu (w postaci 4,3 mg cytrynianu iksazomibu). NINLARO 4 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 4 mg iksazomibu (w postaci 5,7 mg cytrynianu iksazomibu). **Postać farmaceutyczna:** NINLARO 2, 3 mg kapsułki twarde: twarde kapsułki żelatynowe o barwie jasnoróżowej w rozmiarze 4, z czarnym nadrukiem „Takeda" na wieczku i „2.3 mg" na korpusie kapsułki. NINLARO 3 mg kapsułki twarde: twarde kapsułki żelatynowe o barwie jasnoszarej w rozmiarze 4, z czarnym nadrukiem „Takeda" na wieczku i „3.0 mg" na korpusie kapsułki. NINLARO 4 mg kapsułki twarde: Twarde kapsułki żelatynowe o barwie jasnopomarańczowej w rozmiarze 3, z czarnym nadrukiem „Takeda" na wieczku i „4.0 mg" na korpusie kapsułki. **Wskazania:** Produkt leczniczy NINLARO w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem NINLARO powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu szpiczaka mnogiego. Dawkowanie: zalecana dawka początkowa produktu NINLARO wynosi 4 mg doustnie i jest podawana raz w tygodniu w dniach 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu leczenia. Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg raz na dobę i jest podawana w dniach od 1. do 21. 28-dniowego cyklu leczenia. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg i jest podawana w dniach 1., 8., 15. i 22. 28-dniowego cyklu leczenia. **Schemat dawkowania: NINLARO w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem**

28-dniowy cykl (4-tygodniowy cykl)								
	Tydzień 1		Tydzień 2		Tydzień 3		Tydzień 4	
	Dzień 1	Dni 2-7	Dzień 8	Dni 9-14	Dzień 15	Dni 16-21	Dzień 22	Dni 23-28
NINLARO	v		v		v			
Lenalidomid	v	v raz na dobę	v	v raz na dobę	v	v raz na dobę		
Deksametazon	v		v		v		v	

v = podanie produktu leczniczego

Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące lenalidomidu i deksametazonu należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL) tych leków.
Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia: • Bezwzględna liczba neutrofili powinna wynosić ≥ 1000/mm3, • Liczba płytek krwi powinna wynosić ≥ 75 000/mm^3, • Według oceny lekarza, objawy toksyczności niehematologicznej powinny powrócić do stanu początkowego lub zmniejszyć się co najmniej do stopnia ≤ 1. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. Podstawą leczenia produktem leczniczym NINLARO w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone. Opóźnione podanie lub pominięcie dawki: W przypadku opóźnionego podania lub pominięcia dawki produktu leczniczego NINLARO pacjent może zażyć tę dawkę, jeżeli do kolejnej planowanej dawki pozostają co najmniej 72 godziny. Nie należy uzupełniać pominiętej dawki, jeżeli do kolejnej planowanej dawki pozostaje mniej niż 72 godziny. Nie należy zażywać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeżeli po zażyciu dawki u pacjenta wystąpią wymioty, nie należy powtarzać dawki, lecz wznowić dawkowanie w terminie kolejnej planowanej dawki. Dostosowanie dawki: Schemat zmniejszania dawki produktu NINLARO przedstawiono w Tabeli 1, zaś wytyczne dotyczące dostosowania dawki tego produktu leczniczego opisano w Tabeli 2.

Tabela 1: Schemat zmniejszania dawki produktu leczniczego NINLARO

Zalecana dawka początkowa*	Pierwsze zmniejszenie dawki do	Drugie zmniejszenie dawki do	Zakończenie leczenia
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*W przypadku występowania umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby, ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy zalecana zmniejszona dawka wynosi 3 mg.
W przypadku współwystępujących objawów toksyczności w postaci trombocytopenii, neutropenii i wysypki zaleca się stosowanie schematu naprzemiennego dostosowywania dawek produktu NINLARO i lenalidomidu. W przypadku wystąpienia wymienionych wyżej objawów toksyczności pierwszym krokiem do zmiany dawki jest ograniczenie lub przerwanie stosowania lenalidomidu. Schemat zmniejszania dawki lenalidomidu w przypadku wystąpienia wymienionych wyżej objawów toksyczności - patrz punkt 4.2 ChPL lenalidomidu.

Tabela 2: Zalecane dostosowanie dawki produktu leczniczego NINLARO stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Objawy toksyczności hematologicznej	Zalecane postępowanie
Trombocytopenia (liczba płytek krwi)	
Liczba płytek krwi < 30 000/mm^3	• Należy wstrzymać leczenie produktem NINLARO i lenalidomidem dopóki liczba płytek krwi nie powróci do ≥ 30 000/mm^3. • W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce podanej w ChPL tego produktu oraz wznowić leczenie produktem NINLARO w dawce ostatnio stosowanej. • W przypadku ponownego zmniejszenia liczby płytek krwi < 30 000/mm3 należy wstrzymać leczenie produktem NINLARO i lenalidomidem dopóki liczba płytek krwi nie powróci do ≥ 30 000/mm^3. • W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie produktem NINLARO w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*
Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofili)	
Bezwzględna liczba neutrofili < 500/mm^3	• Należy wstrzymać leczenie produktem NINLARO i lenalidomidem dopóki bezwzględna liczba neutrofili nie powróci do poziomu ≥ 500/mm3. Należy rozważyć uzupełnienie leczenia o czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zgodnie z wytycznymi klinicznymi. • W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z informacjami dotyczącymi stosowania tego produktu i wznowić leczenie produktem leczniczym NINLARO w dawce ostatnio stosowanej. • W przypadku ponownego spadku bezwzględnej liczby neutrofili do poziomu < 500/mm3 należy wstrzymać leczeniem produktem NINLARO i lenalidomidem dopóki bezwzględna liczba neutrofili nie powróci do poziomu ≥ 500/mm3. • W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie produktem leczniczym NINLARO w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*
Wysypka	
Stopień† 2. lub 3.	• Należy wstrzymać leczenie lenalidomidem dopóki nasilenie wysypki nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. • Po uzyskaniu poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z ChPL tego produktu. • W przypadku powtórnego wystąpienia wysypki w stopniu 2. lub 3. należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym NINLARO i lenalidomidem dopóki nasilenie wysypki nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. • W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie produktem NINLARO w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*
Stopień† 4.	Należy przerwać leczenie.
Neuropatia obwodowa	
Neuropatia obwodowa stopnia 1. ze współwystępującym bólem lub neuropatia obwodowa stopnia 2.	• Należy wstrzymać leczenie produktem NINLARO dopóki nasilenie neuropatii obwodowej nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. bez współwystępującego bólu lub stan pacjenta nie powróci do stanu początkowego. • W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie produktem NINLARO w dawce ostatnio stosowanej.
Neuropatia obwodowa stopnia 2. ze współwystępującym bólem lub neuropatia obwodowa stopnia 3.	• Należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym NINLARO. Należy wznowić leczenie produktem NINLARO dopiero wtedy, gdy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. lub stan pacjenta powróci do stanu początkowego, według oceny lekarza. • W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie produktem leczniczym NINLARO w kolejnej mniejszej dawce.
Neuropatia obwodowa stopnia 4.	Należy przerwać leczenie.
Inne objawy toksyczności niehematologicznej	
Inne objawy toksyczności niehematologicznej stopnia 3. lub 4.	• Należy wstrzymać leczenie produktem NINLARO. Należy wznowić leczenie produktem NINLARO dopiero wtedy, gdy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. lub stan pacjenta powróci do stanu początkowego, według uznania lekarza. • Jeżeli objawy mają związek z produktem leczniczym NINLARO, w przypadku oceny poprawy należy wznowić leczenie tym produktem w kolejnej mniejszej dawce.

*W przypadku wystąpienia dodatkowych objawów należy zastosować schemat naprzemiennego dostosowania dawki lenalidomidu i produktu leczniczego NINLARO.
†Nasilenie objawów oceniane na podstawie wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych instytutu National Cancer Institute (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) w wersji 4.03.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze U pacjentów leczonych produktem NINLARO należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa wywołującego półpaśca. U pacjentów włączonych do badań klinicznych produktu NINLARO, u których zastosowano profilaktykę przeciwwirusową, częstość występowania zakażeń wirusem półpaśca była niższa w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano leczenia profilaktycznego.U pacjentów leczonych produktem NINLARO w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej, a decyzję w tej kwestii należy podjąć na podstawie oceny czynników ryzyka występujących u pacjenta i jego stanu klinicznego. W razie konieczności jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych, należy zapoznać się z informacjami podanymi w aktualnych wersjach ChPL lenalidomidu i deksametazonu. **Szczególne grupy pacjentów** *Pacjenci w podeszłym wieku* U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego NINLARO. W grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat przerwanie leczenia zgłoszono u 13 pacjentów (28%) otrzymujących produkt NINLARO i u 10 pacjentów (16%) otrzymujących placebo. W grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat zaburzenia rytmu serca zaobserwowano u 10 pacjentów (21%) otrzymujących produkt leczniczy NINLARO i u 9 pacjentów (15%) otrzymujących placebo. *Zaburzenia czynności wątroby* U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita ≤ górna granica normy [GGN] i aminotransferaza asparaginowa [AspAT] > GGN lub bilirubina całkowita > 1-1,5 x GGN i dowolna wartość AspAT) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego NINLARO. U pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita > 1,53 x GGN) lub ciężkimi (bilirubina całkowita > 3 x GGN) zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki wynoszącej 3 mg. *Zaburzenia czynności nerek* U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego NINLARO. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializy zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki wynoszącej 3 mg. Produkt leczniczy NINLARO nie jest usuwany w procesie dializy, dlatego może być stosowany niezależnie od harmonogramu dializ. Zalecenia dotyczące dawkowania lenalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek opisano w ChPL lenalidomidu. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego NINLARO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. *Sposób podawania* Produkt NINLARO jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt NINLARO należy zażywać mniej więcej o tej samej porze w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu leczenia, co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub co najmniej 2 godziny po posiłku (patrz punkt 5.2). Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Nie należy jej łamać, rozgryzać ani otwierać (patrz punkt 6.6). *Przeciwwskazania* Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ponieważ produkt leczniczy NINLARO jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL tych produktów leczniczych.*Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania* Ponieważ produkt leczniczy NINLARO jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi specjalnymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi stosowania wymienionymi w ChPL tych produktów leczniczych. *Małopłytkowość* U pacjentów leczonych produktem NINLARO zgłaszano małopłytkowość, przy czym liczba płytek krwi była zwykle najmniejsza między 14. a 21. dniem każdego 28-dniowego cyklu leczenia, a przed rozpoczęciem kolejnego cyklu zwiększała się ponownie do wartości początkowej. W trakcie leczenia produktem NINLARO należy monitorować liczbę płytek krwi co najmniej raz w miesiącu. Częstsze monitorowanie liczby płytek krwi należy rozważyć w pierwszych trzech cyklach zgodnie z ChPL lenalidomidu. Małopłytkowość można kontrolować przez dostosowywanie dawkowania i przetoczenia płytek krwi zgodnie ze standardowymi wskazaniami medycznymi. *Objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego* U pacjentów leczonych produktem NINLARO obserwowano biegunkę, zaparcie, nudności i wymioty, które sporadycznie wymagały zastosowania leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych oraz leczenia podtrzymującego. W przypadku występowania ciężkich objawów toksyczności (stopnia 3. lub 4.) należy odpowiednio dostosować dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi. *Neuropatia obwodowa* U pacjentów leczonych produktem NINLARO obserwowano objawy neuropatii obwodowej. Należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia objawów neuropatii obwodowej. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia lub nasilenia objawów neuropatii obwodowej, może być konieczna modyfikacja dawki. ***Obrzęk obwodowy*** U pacjentów leczonych produktem NINLARO obserwowano objawy obrzęku obwodowego. Należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia przyczyn i, w razie konieczności, zastosować leczenie objawowe. Należy dostosować dawkę deksametazonu zgodnie z informacjami dotyczącymi stosowania lub według dawki produktu leczniczego NINLARO zalecanej w przypadku występowania objawów stopnia 3. lub 4. *Reakcje skórne* U pacjentów leczonych produktem NINLARO obserwowano występowanie wysypki (patrz punkt 4.8). Należy wówczas zastosować leczenie objawowe lub zmodyfikować dawkę w przypadku wystąpienia objawów stopnia 2. lub wyższego. *Hepatotoksyczność* U pacjentów leczonych produktem NINLARO rzadko obserwowano uszkodzenie wątroby wywołane lekami, uszkodzenie komórek wątroby, stłuszczenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i hepatotoksyczność. Należy regularnie monitorować enzymy wątrobowe i dostosować dawkę w przypadku wystąpienia objawów stopnia 3. lub 4. *Ciąża* Należy unikać zajścia w ciążę podczas leczenia produktem NINLARO. Jeżeli produkt NINLARO stosowany jest u kobiety w ciąży lub jeżeli podczas jego stosowania pacjentka zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem NINLARO i w okresie 90 dni po zakończeniu leczenia. W przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy dodatkowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji. *Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii* U pacjentów otrzymujących produkt NINLARO wystąpiły przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). Zespół PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, który może objawiać się napadami drgawkowymi, nadciśnieniem, bólami głowy, zaburzeniami świadomości i zaburzeniami widzenia. Rozpoznanie zespołu PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, najlepiej techniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia PRES, należy przerwać stosowanie produktu NINLARO. *Silne induktory CYP3A* Silne induktory mogą zmniejszać skuteczność produktu leczniczego NINLARO, dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania produktu z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna i ziele dziurawca (Hypericum perforatum). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu NINLARO w skojarzeniu z silnym induktorem CYP3A, należy ściśle monitorować stan pacjenta w celu kontrolowania objawów choroby. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji** *Działania niepożądane* Ponieważ produkt NINLARO jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi informacjami o działaniach niepożądanych wymienionymi w ChPL tych produktów. **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa** W zasadniczym badaniu klinicznym w grupie 360 pacjentów leczonych produktem NINLARO lub otrzymujących placebo najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane (≥ 20%): biegunka (odpowiednio 42% i 36%), zaparcia (odpowiednio 34% i 25%), trombocytopenia (odpowiednio 28% i 14%), neuropatia obwodowa (odpowiednio 28% i 21%), nudności (26% i 21%), obrzęki obwodowe (odpowiednio 25% i 18%), wymioty (odpowiednio 22% i 11%) oraz ból pleców (odpowiednio 21% i 16%). Ciężkie działania niepożądane zaobserwowane u co najmniej 2% pacjentów obejmują małopłytkowość (2%) i biegunkę (2%). **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych** Działania niepożądane zostały wymienione poniżej według następującej klasyfikacji częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach poszczególnych grup klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane uszeregowano zgodnie z częstością ich występowania, począwszy od tych najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane zgłoszone w zasadniczym badaniu klinicznym u pacjentów leczonych produktem NINLARO w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (wszystkie stopnie nasilenia, stopień 3. i stopień 4.)

Klasyfikacja układów i narządów / Działanie niepożądane	Działania niepożądane (wszystkie stopnie nasilenia)	Działania niepożądane stopnia 3.	Działania niepożądane stopnia 4.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	Niezbyt często	
Półpasiec	Często	Niezbyt często	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Małopłytkowość*	Bardzo często	Bardzo często	Często
Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Neuropatie obwodowe*	Bardzo często	Często	
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często	Często	
Nudności	Bardzo często	Często	
Wymioty	Bardzo często	Często	
Zaparcie	Bardzo często	Niezbyt często	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka*	Bardzo często	Często	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból pleców	Bardzo często	Niezbyt często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęki obwodowe	Bardzo często	Często	

Uwaga: Uwzględniono nazwy działań niepożądanych zgodne z preferowaną terminologią MedDRA w wersji 16.0.
*Termin łączy w sobie preferowaną terminologię.

Opis wybranych działań niepożądanych *Przerwanie leczenia* Przerwanie leczenia co najmniej jednym z trzech produktów leczniczych nastąpiło dla każdego działania niepożądanego u ≤ 1% pacjentów otrzymujących produkt NINLARO. *Małopłytkowość* W trakcie leczenia liczba płytek krwi nie przekraczała 10 000/mm3 u 3% pacjentów otrzymujących produkt NINLARO i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. W trakcie leczenia u mniej niż 1% pacjentów w obu schematach leczenia liczba płytek krwi nie przekraczała 5000/mm3. Małopłytkowość była przyczyną przerwania leczenia co najmniej jednym z trzech produktów leczniczych u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt NINLARO i u 2% pacjentów otrzymujących placebo. Małopłytkowość nie spowodowała zwiększenia częstości występowania zdarzeń krwotocznych ani przetoczeń płytek krwi. *Objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego* Biegunka była przyczyną przerwania leczenia co najmniej jednym z trzech produktów leczniczych u 1% pacjentów otrzymujących produkt NINLARO i u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących placebo. *Wysypka* Wysypkę zaobserwowano u 19% pacjentów leczonych produktem NINLARO i u 11% pacjentów otrzymujących placebo. W obu grupach najczęściej zgłaszano wysypkę plamisto-grudkową i plamistą. Wysypkę 3. stopnia obserwowano u 3% pacjentów leczonych produktem NINLARO i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Wysypka była przyczyną przerwania leczenia co najmniej jednym z trzech produktów leczniczych u mniej niż 1% pacjentów w obu grupach. *Neuropatia obwodowa* Neuropatię obwodową obserwowano u 28% pacjentów leczonych produktem NINLARO i u 21% pacjentów otrzymujących placebo. Działania niepożądane 3. stopnia związane z neuropatią obwodową obserwowano u 2% w obu schematach. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była czuciowa neuropatia obwodowa (występowała u 19% pacjentów stosujących produkt leczniczy NINLARO i u 14% pacjentów otrzymujących placebo). W obu grupach pacjentów ruchowa neuropatia obwodowa była zgłaszana niezbyt często (< 1%). Neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia co najmniej jednym z trzech produktów leczniczych u 1% pacjentów w obu grupach. *Zaburzenia oka* Mimo, że zaburzenia oka zgłaszano z użyciem różnorodnej, preferowanej terminologii, ogółem częstość ich występowania u pacjentów leczonych produktem NINLARO i u pacjentów otrzymujących placebo wyniosła odpowiednio 26% i 16%. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: nieostre widzenie (występujące u 6% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy NINLARO i 3% pacjentów otrzymujących placebo), suche oko (występujące u 5% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy NINLARO i 1% pacjentów otrzymujących placebo) i zapalenie spojówek (występujące u 6% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy NINLARO i 1% pacjentów otrzymujących placebo). Działania niepożądane stopnia 3. zgłaszano u 2% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy NINLARO i 1% pacjentów otrzymujących placebo. *Inne działania niepożądane* Poza badaniem III fazy niezbyt często zgłaszano następujące poważne działania niepożądane: ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa (zespół Sweeta), zespół Stevensa-Johnsona, poprzeczne zapalenie rdzenia, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, zespół rozpadu guza i zakrzepowa plamica małopłytkowa. W głównym badaniu III fazy następujące działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych produktem NINLARO i u pacjentów otrzymujących placebo: zmęczenie (odpowiednio 28% i 26%), neutropenia (odpowiednio 30% i 27%), utrata apetytu (odpowiednio 13% i 9%), hipotensja (odpowiednio 5% i 4%), niewydolność serca (odpowiednio 4% i 3%), zaburzenia rytmu serca (13% w obu grupach) oraz zaburzenia czynności wątroby obejmujące zmiany aktywności enzymów (odpowiednio 6% i 5%).Częstość występowania ciężkich przypadków hipokaliemii (stopnia 3. lub 4.) była wyższa u pacjentów leczonych produktem leczniczym NINLARO (4%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (1%). U pacjentów leczonych produktem NINLARO w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem niezbyt często zgłaszano przypadki grzybiczego i wirusowego zapalenia płuc zakończonego zgonem.

Takeda

Przed podaniem należy zapoznać się z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY PO ania
Zdarzenia niepożądane należy zgłaszać do firmy: Takeda Polska sp. z o.o., ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa, Polska tel. +48 22 608 13 00/01, fax +48 22 608 13 03

PL/IXZ/17/0002

www.hematoonkologia.pl

HEMATO ONKOLOGIA.PL
portal edukacyjny

Aktualności
Doniesienia z najważniejszych konferencji europejskich i światowych
Komentarze do artykułów zamieszczonych w znaczących czasopismach hematologicznych
Wywiady z ekspertami

Relacje cyfrowe
Multimedialne relacje z wykładów, zjazdów i konferencji naukowych
Ponad 1200 wykładów i prezentacji

Kalendarz
Informacje o nadchodzących konferencjach, zjazdach i warsztatach naukowych

Programy edukacyjne
Programy edukacyjne z możliwością przyznania punktów edukacyjnych, akredytowane przez PTHiT

Niezbędnik hematologa
Interaktywne narzędzia pomagające w codziennej praktyce lekarskiej min: schematy chemioterapii, baza leków refundowanych, programy lekowe oraz charakterystyki produktów leczniczych

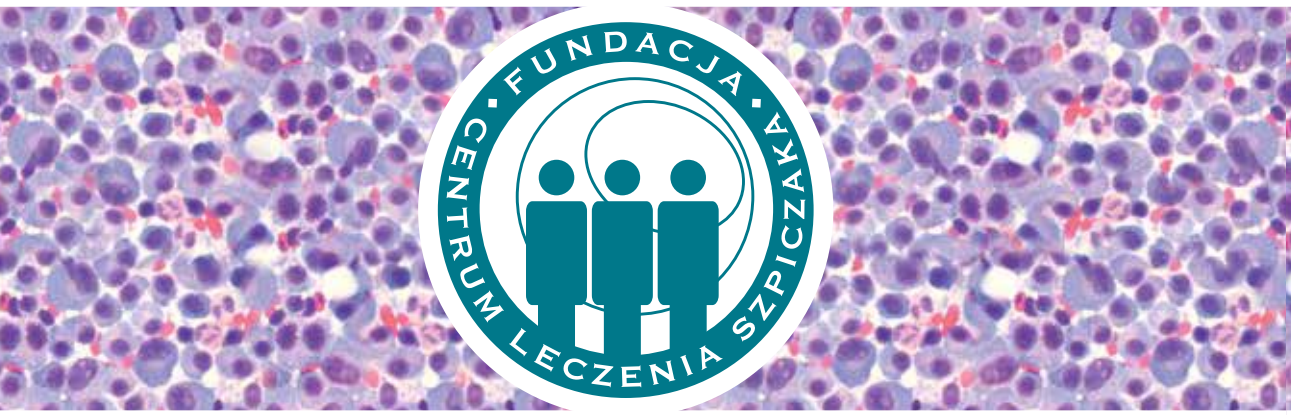
CONGRESS BUREAU
JORDAN GROUP

ul. Sobieskiego 22/2, 31-136 Kraków
T: +48 12 341 61 62 • F: +48 12 341 61 63
kongres@jordan.pl
www.kongres.jordan.pl

The Conference Bureau **JORDAN** has extensive experience in organizing conferences, congresses, seminars, training and workshop sessions, incentive trips, concerts and picnics.

Our offer:
- planning and budget
- on-line registration and reception
- accommodation
- conference technology and materials
- event graphic design
- translations
- accompanying events
- gastronomy and catering
- transportation
- incentive events

PRZEKAŻ 1% PODATKU FUNDACJI CENTRUM LECZENIA SZPICZAKA



FUNDACJA MA STATUS ORGANIZACJI POŻYTKU PUBLICZNEGO

KRS: 0000317005

Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka została założona w 2008 roku w Krakowie i od początku istnienia posiada status organizacji pożytku publicznego. Fundacja bardzo ściśle współpracuje z Katedrą Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Szpitalem Uniwersyteckim w Krakowie, Polskim Towarzystwem Hematologów i Transfuzjologów, Międzynarodową Grupą Szpiczakową, International Myeloma Foundation oraz International Myeloma Society.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat na świecie zarejestrowano w szpiczaku plazmocytowym kilkanaście nowych leków. Dzięki działaniom Fundacji wiele z nich jest dostępnych w Polsce. Pomysłodawcą stworzenia Centrum Leczenia Szpiczaka jest dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn, prezes Zarządu Fundacji i adiunkt w Katedrze Hematologii UJ CM. Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka aktywnie wspiera chorych, pomaga w zdobyciu nowoczesnych leków, wspomaga w zakupie sprzętu medycznego szpitale w Polsce. Fundacja organizuje cyklicznie spotkania naukowe oraz konferencje międzynarodowe dla lekarzy i pacjentów oraz działa w sferze promocji i ochrony zdrowia. Fundacja od 9 lat prowadzi stronę internetową www.szpiczak.org, gdzie są zawarte aktualne dane na temat diagnostyki i terapii szpiczaka. Fundacja wydała pięć tomów monografii: *Szpiczak mnogi – kompleksowa diagnostyka i terapia*, *Szpiczak mnogi – wybrane zagadnienia*, *Szpiczak mnogi – przypadki kliniczne*, *Szpiczak mnogi – poradnik dla pacjentów*, *Kuchnia i medycyna XXI wieku – żywienie w przebiegu nowotworów* pod redakcją A. Jurczyszyna i A.B. Skotnickiego. Współautorami są wybitni specjaliści z różnych ośrodków klinicznych z kraju i zagranicy.

Na zaproszenie Fundacji z wykładami przybyli do Krakowa m.in.: prof. Robert Kyle, prof. Pieter Sonneveld, prof. Paul Richardson, prof. David H. Vesole, prof. Ruben Niesvizky, prof. Giampaolo Merlini, prof. Enrique Ocio, prof. Evangelos Terpos, prof. Xavier Leleu, prof. Shaji Kumar, prof. Jerzy Hołowiecki, prof. Roman Hajek, prof. Zbigniew Janeczko, prof. Krzysztof J. Filipiak, prof. Jan Maciej Zaucha, ks. dr Jacek Prusak, dr hab. Jacek Czepiel, prof. Barbara Pieńkowska-Grela, prof. Marcin Majka, dr Bogdan Małkowski, dr hab. Robert Chrzan, dr Grzegorz Rymkiewicz, dr Paweł Grzesiowski, prof. Morie A. Gertz, prof. Ashraf Badros, prof. Tomasz Klupa, dr hab. Ryszard Czepko, prof. Anetta Undas, dr Krystyna Gałązka, dr Krzysztof Małecki, prof. Steven Treon, prof. Jens Hillengass, prof. Irene Ghobrial, prof. Ashutosh Wechalekar, prof. Heinz Ludwig, prof. Jo Caers, prof. Saad Usmani, prof. Giovanni Palladini, prof. Grzegorz Helbig, prof. Jorge J. Castillo, prof. Robert Orłowski, prof. Kenneth Anderson oraz inni.

Optymalizacja diagnostyki i leczenia dyskrazji plazmocytowych w Polsce to główny cel i zadanie Fundacji. Wspieramy wszelkie działania zmierzające do wprowadzania nowoczesnych leków, rekrutacji pacjentów do badań klinicznych oraz publikacji materiałów naukowych. Nasze działania wspiera grono przyjaciół i ludzi dobrej woli, za co bardzo dziękujemy, szczególne za 1% podatku co roku przekazywany na nasze konto. Cały czas dążymy, aby naszym podopiecznym stworzyć jak najlepsze warunki i wydłużyć życie z nowotworem. Liczymy, że szpiczak w niedalekiej przyszłości stanie się w pełni uleczalny, a wiemy, że już dziś jest schorzeniem przewlekłym i kontrolowalnym.

Zarząd Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

WWW.SZPICZAK.ORG

DONATE 1% OF YOUR INCOME TAX TO THE MYELOMA TREATMENT FOUNDATION

THE FOUNDATION IS A REGISTERED CHARITY

KRS: 0000317005

The Myeloma Treatment Foundation Center was established in Cracow in 2008, and from the very beginning had a status of registered charity. The Foundation cooperates closely with the Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College, Cracow University Hospital, Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, International Myeloma Working Group, International Myeloma Foundation and International Myeloma Society.

Several novel anti-myeloma therapies have been authorized worldwide in recent years. Due to involvement of the Foundation, many of these new agents are already available in Poland. The Multiple Myeloma Treatment Foundation was introduced by Associate Professor Artur Jurczyszyn MD PhD, the chairman of the Foundation and assistant professor at the Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College. The Myeloma Treatment Foundation Center actively supports patients, helps them in obtaining novel drugs, and assists Polish hospitals in purchasing medical devices. The Foundation organizes scientific meetings and international conferences for physicians and patients, and is involved in health promotion and protection. Nine years ago, the Foundation has launched its own website www.szpiczak.org, providing current data about myeloma diagnosis and treatment. Furthermore, the Foundation published five monographs: *Multiple myeloma – complex diagnosis and therapy*, *Multiple myeloma – selected problems*, *Multiple myeloma – clinical cases*, *Multiple myeloma – patient guidelines*, and *Cuisine and medicine in the 21st century – cancer diet*, edited by A. Jurczyszyn and A. B. Skotnicki. The monographs were co-authored by outstanding specialists from various clinical centers in Poland and abroad.

A number of outstanding specialists, among them prof. Robert Kyle, prof. Pieter Sonneveld, prof. Paul Richardson, prof. David H. Vesole, prof. Ruben Niesvizky, prof. Giampaolo Merlini, prof. Enrique Ocio, prof. Evangelos Terpos, prof. Xavier Leleu, prof. Shaji Kumar, prof. Jerzy Hołowiecki, prof. Roman Hajek, prof. Zbigniew Janeczko, prof. Krzysztof J. Filipiak, prof. Jan Maciej Zaucha, rev. dr Jacek Prusak, dr Jacek Czepiel, associate professor, prof. Barbara Pieńkowska-Grela, prof. Marcin Majka, dr Bogdan Małkowski, dr Robert Chrzan, associate professor, dr Grzegorz Rymkiewicz, dr Paweł Grzesiowski, prof. Morie A. Gertz, prof. Ashraf Badros, prof. Tomasz Klupa, dr Ryszard Czepko, associate professor, prof. Anetta Undas, dr Krystyna Gałązka, dr Krzysztof Małecki, prof. Steven Treon, prof. Jens Hillengass, prof. Irene Ghobrial, prof. Ashutosh Wechalekar, prof. Heinz Ludwig, prof. Jo Caers, prof. Saad Usmani, prof. Giovanni Palladini, prof. Grzegorz Helbig, prof. Jorge J. Castillo, prof. Robert Orłowski, prof. Kenneth Anderson, and others, have been invited by the Foundation to present their lectures in Cracow.

The primary aim of the Foundation is to optimize the diagnosis and treatment of plasma cell dyscrasia in Poland. We promote all activities aimed at the implementation of novel therapies, recruitment of patients for clinical trials, and publication of research findings. Our activities are supported by a group of friends and people of good will, whom we would like to express our gratitude. We are particularly grateful for 1% of income tax donated annually to our bank account. We continuously strive to create optimal conditions for our beneficiaries and to prolong their survival with cancer. We hope that multiple myeloma, currently considered a chronic and controllable condition, will soon become a fully curable disease.

Board of The Myeloma Treatment Center

WWW.SZPICZAK.ORG