

Le myélome multiple (MM), hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire dans la moelle osseuse supérieure à 10% des cellules nucléées, associée à la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines, reste une maladie mortelle en dépit des avancées thérapeutiques : la survie des patients varie de quelques mois à 10 ans.

15 patients ont été traités par PAD (Velcade-Doxorubicine-Dexaméthasone) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement d'induction avant autogreffe. Les médianes de survies globale et sans progression, ainsi que le délai médian avant instauration d'un nouveau traitement ont été calculés.

Leur suivi à long terme a été comparé aux résultats préliminaires d'Oakervee (1) et à long terme de Popat (2) avec le PAD, mais également aux résultats obtenus par Harousseau avec le VAD et le Veldex (3).

## METHODE

Tous les dossiers des patients âgés de moins de 65 ans lors du diagnostic d'un MM symptomatique, et traités par PAD en 1<sup>ère</sup> intention ont été analysés rétrospectivement. Ont été répertoriés :

- Âge des patients au diagnostic et sexe
- Données biologiques caractérisant le MM : calcémie, taux d'infiltration plasmocytaire, taux de plaquettes et d'hémoglobine, quantification de l'albuminémie et de la  $\beta_2$ -microglobuline (score ISS), stade de Durie et Salmon, détermination de l'isotype de l'Ig monoclonale, hyper-expression de la cycline D1, anomalies cytogénétiques.
- Réponse au traitement : réponse complète (RC), très bonne réponse partielle (TBRP), réponse partielle (RP), maladie stable (MS). Réponse globale (RG) = RC+TBRB+RP.
- Problèmes de tolérance au PAD liés au Velcade

Le traitement d'induction a comporté 3 (8 patients) ou 4 (7 patients) cures de 21 jours avant recueil de cellules souches, et autogreffe après conditionnement par Melphalan ou en steady state.

Déroulement d'une cure de PAD : Velcade 1,3 mg/m<sup>2</sup>

Dexaméthasone 40 mg per os

Adriamycine 9 mg/m<sup>2</sup>



## RESULTATS

### POPULATION

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS (n=15)	
Médiane d'âge au diagnostic	56 (42-66)
Homme/Femme	7/8
Score ISS	
ISS à I	n=4
ISS à II	n=5
ISS à III	n=6
Stade de Durie et Salmon (1 patient non classé car leucémie à plasmocytes)	
Stade IIA	n=2
Stade IIB	n=1
Stade IIIA	n=9
Stade IIIB	n=2
Isotype	
IgG $\kappa$	n=6
IgG $\lambda$	n=5
IgA $\kappa$	n=1
IgD $\lambda$	n=1
chaînes légères	n=2
Autres caractéristiques	
Antécédent de MGUS	n=3
Médiane de la calcémie au diagnostic	2,34 mmol/l (1,95-2,89)
Médiane du taux d'hémoglobine au diagnostic	9,6 g/dl (6-13,6)
Médiane du taux de plaquettes au diagnostic	239 G/l (102-369)
Médiane du taux de plasmocytes au diagnostic	49% (13-89)

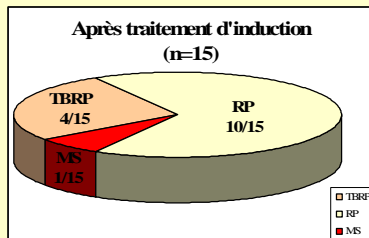
### 9 patients présentaient des anomalies cytogénétiques au diagnostic :

FISH	CYTOGENETIQUE CONVENTIONNELLE
n=2 del 13q	
n=1 t(1;2), del 11q, del 10p	44 X,-Y,t(1;2), del 10q, del 11q, del 13q
n=1 t(4;14), -13, +18	44 XY t(4;14), -13, +18
n=1 +14	46 XX, +14
n=1 +3, -13	45 XX, +3, -13, -14
n=1 del 17p	55, XY+9, +10, +11, +16, +19, +19
n=1 +4, +6, +7, +14, +17, +17	74-78, X, +X, +Y, +1, +2, +2, +3, +3, +4, +5, +6, +7, +9, +10, +11, +11, +12, +13, +17, +17, +22, +22, +22
n=1 +4, +7	55.XYY

Hypodiploïdie, del 13q, del 17 et t(4;14) sont des anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic.

4 patients présentaient une hyperexpression de la cycline D1.

### REPONSES AU PAD ET A L'AUTOGREFFE



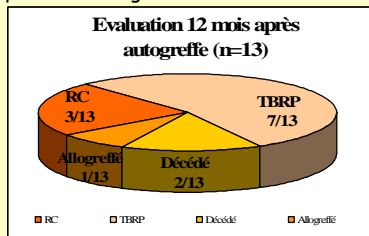
Après induction, le taux de RG est de 93% mais aucune RC n'est obtenue.

**Cinétique de réponse** : la RP a été obtenue après 2 cures (n=8), 3 cures (n=5), ou 4 cures (n=1).

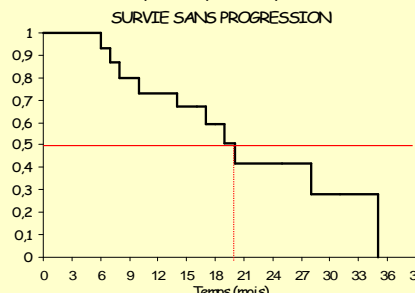
La mobilisation des cellules souches après PAD a pu être réalisée pour 13 (1 seul échec) des 14 patients éligibles à l'autogreffe après traitement d'induction.

Seuls 2 cas de neuropathie périphérique de grade II ont été observés, mais n'ont pas nécessité d'interrompre le traitement.

En avril 2009, nous disposons des réponses à 12 mois de l'autogreffe pour les 13 patients autogreffés.

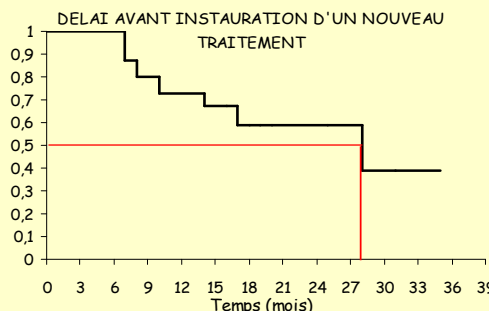
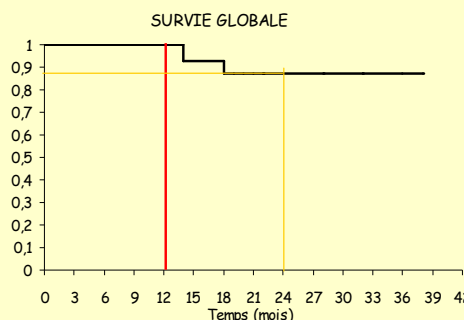


Le taux de RG est de 76,9%. L'autogreffe a amélioré la réponse pour 8 patients.



La médiane de survie globale n'est pas atteinte, et le taux de survie globale est de 100% à 1an et de 87% à 2ans. La durée médiane de survie sans progression est de 20 mois, et le délai médian avant instauration d'un nouveau traitement de 28 mois.

La médiane de suivi est alors de 22 mois, l'analyse de Kaplan-Meier donne les courbes suivantes :



## DISCUSSION

Après induction, nos résultats en terme de RG sont comparables à ceux du PAD de Popat et Oakervee (1)(2) (93% versus 95%), à ceux du Veldex de Harousseau (3)(82%), et sont largement supérieurs à ceux du traitement d'induction par VAD (3) (65%), dont l'usage doit être abandonné.

Nos résultats en terme de réponse  $\geq$  TBRP sont inférieurs : 20% vs 62% de réponse  $\geq$  TBRP pour le PAD d'Oakervee et Popat (1)(2) (sur 21 patients), et vs 39% de réponse  $\geq$  TBRP pour le Veldex d'Harousseau (sur 214 patients).

La différence des taux de RC (24% pour Oakervee vs 0%) peut s'expliquer par l'utilisation de dexaméthasone haute dose au premier cycle par Oakervee *et al* (1), ce qui peut avoir accéléré la cinétique de réponse.

Le taux de réponse  $\geq$  TBRP après traitement d'induction obtenu par l'équipe d'Harousseau avec le Veldex, à ce jour traitement d'induction de référence en 1<sup>ère</sup> ligne chez les sujets de moins de 65 ans éligibles à l'autogreffe, ne nous a pas autorisé à poursuivre l'utilisation du PAD, et ce malgré les résultats énoncés par Oakervee et Popat, qui portaient sur un plus faible nombre de patients.

(1) PAD combination therapy (P5-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients.

British Journal of Haematology, 129, 755-762, 2005. Heather E. Oakervee *et al*.

(2) Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma : updated results after long-term follow-up.

British Journal of Haematology, 141, 5125-516, 2008. Rakesh Popat *et al*.

(3) Velcade-Dexamethasone versus VAD as Induction Treatment Prior to ASCT in Newly Diagnosed MM. Updated Results of the IFM2005/01 Trial.

ASH 2008, session orale. JL Harousseau *et al*.