



Référentiel Régional de Prise en Charge

Hématologie

Traitement de Myélome Multiple

Actualisation Juin 2011



Préambule :

Médecins et ARC présents lors de la mise à jour 2011 :

ATTAL Michel, ROUSSEL Murielle, HUYNH Anne, MONTASTRUC Marion, Suc Etienne, CORRE Jill, ESCRIVA Chantal, DE PONNAT Isabelle, PUISSET Florent, CARLES Xavier.

Les nouveautés du référentiel 2011 sont en bleus.

Pour l'utilisation pratique des chimiothérapies, se référer au THESAURUS de chimiothérapie disponible auprès :

du réseau ONCOMIP : www.oncomip.fr

ou

directement auprès de l'UPCO Purpan : Tél. 05 61 77 76 48 ou upco.sec@chu-toulouse.fr

Groupe de travail Hématomip

Attal Michel
Babameeur Samir
Boisseau Martial
Botreau Yves
Brousset Pierre
Canonge Jean-Marie
Carles Xavier *
Corre Jill,
Couret Bernard
Dastugue Nicole
Escriva Chantal
Gaspard Marie-
Hélène
Houyau Philippe
Huguet Françoise

Huynh Anne
Isabelle De Ponnat,
Julian Anne
Laurent Guy
Leveneur Yann
Montastruc Marion
Mosser Laurent
Oberic Lucie
Puisset Florent
Roussel Murielle,
Schlaifer Daniel
Suc Etienne
Vaillant Willy
Ysebaert Loïc

* Coordonnateur Hématomip

*"Cette proposition diagnostique et thérapeutique issue d'une discussion pluridisciplinaire au sein du réseau Oncomip n'est ni exclusive, ni contraignante, d'autres options (alors motivées) pouvant être envisagées individuellement; une révision au minimum annuelle de cette proposition permettra son actualisation ; toute proposition de modification peut à tout moment être adressée au **coordonnateur médical d'Hématomip** : *Xavier Carles : (carles.x@chu-toulouse.fr)*

Sommaire

1) BILAN DIAGNOSTIC :	4
2) BILAN DE SUIVI :	5
3) CLASSIFICATIONS :	6
4) INDEX DE REPONSE GENERALISE UNIFORMISE IMWG:	7
5) REFERENTIEL THERAPEUTIQUE :	8
SUJETS JEUNES < 65 ans, PREMIERE LIGNE :	8
SUJETS AGES > 65 ans, PREMIERE LIGNE :	8
PATIENTS EN RECHUTE :	9
6) LES PROTOCOLES :	10
MOYENS THERAPEUTIQUES :	10
Protocoles de première ligne :	12
Protocoles de rechute :	13



1) BILAN DIAGNOSTIC :

Hématologie :

NFS (formule), plaquettes, Réticulocytes, VS, TP, TCA, Fibrinogène.

Biochimie :

Bilan biochimique général (BBG) dont créatinine et sa clairance, bilan hépatique, LDH, CRP, β_2 micro-globuline (ne sert à rien dans le suivi)

Immunologie :

Taux d'albumine (nécessaire pour l'ISS).

Electrophorèse des protides (sang + urines)

Immunofixation des protides (sang + urines)

Dosage pondéral des immunoglobulines. Dosage IgD si myélome à chaînes légères.

Dosage des chaînes légères sanguines et leur ratio (fait à l'hôpital).

Protéinurie dès 24h.

Groupage sanguin ABO, Rhésus, Kell, phénotype étendu, RAI.

Histologie :

Myélogramme + cytogénétique + immunophénotype + recherche:

FISH : recherche de t(4 ;14), t(14 ;16) et del 17p à faire dans le cadre du protocole tumorothèque du myélome (la recherche de la del 13 n'est plus un critère pronostique si elle est isolée):

Moelle osseuse sur héparine (4 quadrants) + 1 lames de myélogramme non colorée à envoyer à Toulouse (Dr CORRE) par le transporteur agréé.

Immunophénotype plasmocytaire (CD38, CD138, CD56, CD19) pour maladie résiduelle et définition de la RC vraie.

Radiologie :

Holosquelette.

IRM pelvi-rachidienne surtout si les radios osseuses sont normales.

PET-SCAN sur demande de la RCP.

TDM avec injection à éviter (contre-indication à l'injection d'iode).

RxT et ECG.

Divers :

Sérologies VIH 1 et 2, HTLV 1 et 2, Hépatite B et C (inclusions protocolaires), sérothèque.

β -HCG pour les femmes non ménopausées.

ECG, Radiographie Thoracique.

Typage HLA pour tous les patients de moins de 65 ans.



2) BILAN DE SUIVI :

✦ Suivi mensuel :

Hémogramme, bilan biochimique général, CRP.

✦ Suivi trimestriel :

Ajouter : Electrophorèse des protéines, immuno-fixation des protéines si disparition du pic, protéinurie des 24 h. Dosage des chaînes légères sanguines et sérothèque si justifié.

✦ Suivi de RC :

Myélogramme à faire en cas de RC immunologique pour définition de la RC vraie.

Immunophénotype plasmocytaire à faire en cas de RC pour définition de la RC stringente.



3) CLASSIFICATIONS :

Durie et Salmon :

Stade I	tous les critères suivants sont présents : <ul style="list-style-type: none">▶ Hémoglobine > 10 g/dl▶ Calcémie < 100 mg/l ou 2,5 mmol/l▶ Os normal ou une seule lésion osseuse.▶ Dosage du pic IgG < 50 g/l ou IgA < 30 g/l▶ Protéinurie de Bence-Jones < 4 g/24h.
Stade II	absence de critères de stade I ou III.
Stade III	présence d'au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none">▶ Hémoglobine < 8,5 g/dl▶ Calcémie > 120 mg/l ou 3 mmol/l▶ Lésions osseuses multiples.▶ Dosage du pic IgG > 70 g/l ou IgA > 50 g/l▶ Protéinurie de Bence-Jones > 12 g/24h.

Sous-classification	Stade A : créatininémie < 20 mg/l ou 180 µmol/l Stade B : créatininémie > 20 mg/l ou 180 µmol/l.
---------------------	---

ISS : [international staging system \(JCO vol 23 ; 15 ; 2005\).](#)

Stade I	béta-2-M <3,5 mg/l et Albumine >35 g/l 28% des patients ; survie 62 mois.
Stade II	béta-2-M entre 3,5 et 5,5 mg/l ou Albumine <35 g/l 33% des patients ; survie 44 mois.
Stade III	béta-2-M >5,5 mg/l 39% des patients, survie 29 mois.

A pondérer par l'âge (65 ans) pour possibilités d'intensification thérapeutique.

Actuellement, on prend surtout en compte les symptômes cliniques (présents ou absents) et l'évolutivité (clinique ou biologique) pour décider la mise en route du traitement.



4) INDEX DE REPONSE GENERALISE UNIFORMISE IMWG: (Leukemia vol 20 ; 1467-73 ; 2006).

Critères diagnostiques :	<ul style="list-style-type: none">▶ Immunoglobuline monoclonale sanguine ou urinaire ou chaînes légères libres et plasmocytes dystrophiques (>10% dans la moelle ou plasmocytome).▶ S'y associe un des critères suivants :▶ Calcémie >2,65 mmol/l.▶ Créatinine >20 mg/l (177 µmol/l).▶ Hémoglobine <10 g/dl.▶ Lyse osseuse ou ostéopénie.▶ Amylose prise en compte si la plasmocytose >30% dans la moelle.
Suivi des patients (mensuel):	<ul style="list-style-type: none">▶ Électrophorèse des protéines plus fiable que le dosage pondéral.▶ Protéinurie des 24 heures.▶ Pas de surveillance osseuse (à faire 1 fois par an en pratique).
Critères de réponse :	<p>sCR (stringent complete response : rémission complète stringente) : idem RC + immunophénotype plasmocytaire négatif.</p> <p>CR (rémission complète ou RC) : IG monoclonale négative dans S et U, <5% de plasmocytes médullaires.</p> <p>VGPR (réponse partielle de bonne qualité ou RPBQ) : IG monoclonale S diminuée de 90%, IG U <100mg/24h.</p> <p>PR (réponse partielle ou RP) : IG monoclonale S diminuée de 50%, IG monoclonale U diminuée de 90%, chaînes légères libres diminuées de 50%.</p>
Critères de progression :	<p>Augmentation de 25% de l'immunoglobuline monoclonale S ou U ou du dosage des chaînes légères.</p> <p>Augmentation de 10% de la plasmocytose médullaire.</p> <p>Nouvelles lésions osseuses ou extra-osseuses.</p> <p>Calcémie repassant supérieure à 2,65 mmol/l.</p>
Critères de rechute clinique :	<p>Nouvelles lésions osseuses ou extra-osseuses.</p> <p>Calcémie repassant supérieure à 2,65 mmol/l.</p> <p>Hémoglobine baissant de 2 g/dl.</p> <p>Créatinine repassant supérieure à 20 mg/l (177 µmol/l).</p> <p>Le composant monoclonal seul n'est pas pris en compte pour la rechute.</p>



5) REFERENTIEL THERAPEUTIQUE :

► SUJETS JEUNES < 65 ans, PREMIERE LIGNE :

PROCOLE IFM 2009 (ouvert, inclusions CHU Toulouse) :

Posera la question de la place de l'autogreffe face aux nouvelles thérapeutiques :

Induction : VRDx3 avec collecte puis 2 bras :

- 1) Intensification avec MEL 200 puis VRDx2 puis REV de maintenance.
- 2) Non intensifié avec VRDx5 puis REV de maintenance (autogreffe à la rechute).

PROCOLE IFM 2010 PCL :

Etude multicentrique de phase II de traitement des leucémies primitives à plasmocytes du sujet de moins de 70ans.

PAD/VCD alterné puis 2 IT (double auto ou auto puis mini-allogreffe) puis VRD de consolidation.

Patients hors protocole :

Le traitement par VTD 4C avec recueil de CSP à C3 (bilan pré-recueil à C2) avant autogreffe sera privilégié, la consolidation par VTDx2 est systématique.

Traitement de support :

Biphosphonates permis pendant le temps thérapeutique (pas pendant le temps d'entretien) sous réserve d'un bilan stomatologique normal.

Gestes osseux permis (chirurgie, cimentoplastie, radiothérapie, etc.)

Epo et G-CSF permis.

► SUJETS AGES > 65 ans, PREMIERE LIGNE :

PROCOLE IFM 2007-01 (encore appelé protocole FIRST, inclusions régionales) est maintenant clôturé.

Pour les patients de 65 à 75 ans.

bras MPT avec MEL 0,25 mg/kg et PRED 2 mg/kg 4 jours et THAL 100 mg/j (traitement de référence européen).

bras Rev-Dex avec Revlimid 25 mg/j 21 jours/mois, Dex 40 mg J1 J8 J15 J22 (traitement de référence américain).

PROCOLE CARMYSAP :

Etude de phase I/II associant Carfilzomib, melphalan et prednisone chez des patients âgés (>65 ans), non préalablement traités, atteints d'un myélome multiple.

Patients hors protocole :

Le traitement de référence est MP-THAL avec THAL à 100 mg/j et MP classique.

Le schéma VMP avec Velcade est également autorisé en première ligne (si présence d'une insuffisance rénale, penser à diminuer la dose de MEL).



▶ PATIENTS EN RECHUTE :

Protocoles en cours (inclusion au CHU de Toulouse) ou à venir:

IFM 2009-01 : >65 ans en rechute : BVD (Benda Velcade Dex).

Onyx : rechute : CRD versus RD (Carfilzomib Revlimid Dex).

Celgene : rechute réfractaire : Pomalidomide Dex versus Dex.

BMS : Elotuzumab RD vs RD

Patients hors protocoles :

Toutes les associations sont possibles :

Melphalan Prednisone Thalidomide (MPT)

Melphalan Prednisone Velcade (VMP)

Thalidomide Dexamethasone (TD)

Velcade Dexamethasone (VD)

Velcade Thalidomide Dexamethasone (VTD)

Velcade Melphalan Dexamethasone (VMD)

Revlimid Dexamethasone (RD)

Dexamethasone Endoxan VP16 Cisplatine (DCEP)

Velcade Thalidomide Dexamethasone Cisplatine Adriamycine Endoxan VP16 (VTD-PACE)

Bendamustine Thalidomide Prednisone (BTP)

Velcade Bendamustine Dexamethasone (VBD)

Les traitements sont choisis en fonction des traitements antérieurs, de la réponse à ces traitements, des co-morbidités et des effets secondaires éventuels.

L'autogreffe peut être utilisée en rechute, si des CSP sont encore présentes ou si une collecte est suffisante en fonction de la réponse à la première autogreffe.

L'allogreffe peut être proposée en deuxième ligne pour les sujets jeunes avec donneur HLA, répondeurs au traitement de rattrapage.

CAS PARTICULIERS :

AMYLOSE :

Traitement de référence par Melphalan Dexamethasone (supérieur à un traitement avec intensification). En deuxième ligne : Velcade ou Revlimid-Dex.

Le suivi de l'efficacité thérapeutique est toujours difficile dans cette indication. La réduction du taux de chaîne légère est un critère, sa non-réduction n'en est pas un. Les signes cliniques liés à l'amylose ne s'amendent généralement pas malgré le traitement chimiothérapique.

PLASMOCYTOME :

Traitement par radiothérapie privilégié mais condition de plasmocytome solitaire indispensable (IRM systématique, 2 médullogramme en deux sites différents voir BOM, voir PET pouvant être proposés par la RCP).

Le suivi post-radiothérapie se fait sur le composant monoclonal ou les chaînes légères libres éventuelles.



6) LES PROTOCOLES :

MOYENS THERAPEUTIQUES

(voir les résumés des caractéristiques des produits : Vidal, visiteurs médicaux):

Melphalan :	Per os (MP et dérivés) :
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ (sujets jeunes) 0,25 mg/kg 4 jours/mois ▶ (sujets âgés) 0,2 voir 0,18 mg/kg 4 jours/mois
IV (autogreffe) :	
	(adaptation sur la fonction rénale). 100 à 200 mg/m ² en une fois
Produit hémato toxique : G-CSF utilisables.	

Corticoïdes :	
Prednisone (MP et dérivés) :	2 mg/kg 4 jours/mois.
Dexamethasone :	
Utilisation hebdomadaire habituelle (20 ou 40 mg/semaine).	
Possibilité d'utilisation en bloc d'attente :	
	40 mg/j 4 jours/mois (sujets jeunes).
	20 mg/j 4 jours/mois (sujets âgés)
Prophylaxie par Clamoxyl® 1gx2/jours sous DEX (anti-pneumococcique).	

Velcade :	
Dose initiale	1,3 mg/m ² J1 J4 J8 J11.
Adaptation quantitative	dose réduite à 1 mg/m ² voir 0,7 mg/m ² .
Adaptation temporelle	dose administrée à J1 J8 J15 J22.
Produit hémato toxique et neurotoxique.	
Prophylaxie par Bactrim forte 1 cp 3x/semaine et Zelitrex 1 cpx2/j.	
Début d'un cycle	si PNN >1000 et Pq >70000.
Velcade en cours de cycle	si PNN >750 et Pq >30000.
Toxicité de grade 3 ou 4 non hématologique :	
	attendre la réduction des symptômes au grade 1 puis diminuer au palier inférieur.
Si 3 doses de Velcade non administrés lors d'un cycle :	
	diminuer au palier inférieur lors du cycle suivant (1 ou 0,7 mg/m ²).

Thalidomide :	
Contraception obligatoire pour prescription chez la femme en âge de procréer.	
Dose initiale	100 mg/j en traitement continu.
Adaptation	à 50 mg/j voir 50 mg/j 1j/2 possible.
Produit neurotoxique.	
Prophylaxie thromboembolique (idem Revlimid).	



Revlimid :	
Contraception obligatoire pour prescription chez la femme en âge de procréer	
Dose initiale	25 mg/j 3 semaines sur 4 associé à la DEX.
Adaptation chez l'insuffisant rénal	Clairance <50 ml/min : 10 mg/j. Clairance <30 ml/min : 15 mg 1j/2. Patient dialysé : 5 mg/j.
Adaptation en cas de neutropénie	PNN <500 : suspendre le traitement. Reprise à 25 mg/j si PNN >500 isolés. Baisser à 15 mg/j si neutropénie et autres toxicités hématologiques.
Adaptation en cas de thrombopénie	Plaquettes <30000 : suspendre le traitement. Reprise à 15 mg/j quand Pq>30000.
Prophylaxie thromboembolique (classe des IMIDs : THAL/REV/POMA):	
Facteurs de risques individuels	Âge, Obésité, Antécédent de TVP, Cathéter veineux central, Comorbidité (cardiaque, rénale, diabète, infections, immobilisation, chirurgie, thrombophilie)
Facteurs de risque du myélome	Hyperviscosité. DEX ou Doxorubicine ou chimiothérapie multi-agents.
Facteurs de risque du traitement	Aspirine : si 0 ou 1 seul facteur individuel.
	HBPM ou AVK : si 2 facteurs, DEX ou Doxorubicine ou chimiothérapie multi-agents.



Les protocoles utilisés au sein du réseau régional étant déclinés sous de multiples formes, les médecins référents souhaitent une harmonisation des pratiques. Les protocoles sont donc maintenant « uniques » à une exception près.

Protocoles de première ligne :

MP-THAL (Thalidomide Melphalan Prednisone):		J1=J28 à J42.
MELPHALAN		0,25 mg/kg/j J1 à J4 po.
	Sujets âgés >75 ans	0,2 à 0,18 mg/kg/j J1 à J4 po.
CORTANCYL		2 mg/kg/j J1 à J4 po.
THALIDOMIDE		100 mg/j po en continu.
VMP (Velcade Melphalan Prednisone) :		J1=J35.
VELCADE		1,3 mg/m ² /j J1, J8 J15, J22 IV.
MELPHALAN		0,25 mg/kg/j J1 à J4 po.
	Sujets âgés >75 ans	0,2 à 0,18 mg/kg/j J1 à J4 po.
CORTANCYL		2 mg/kg/j J1 à J4 po.
VTD (Velcade Thalidomide Dexamethasone) :		induction J1=J21.
VELCADE		1 mg/m ² J1 J4 J8 J11 IV.
DECTANCYL		40 mg/j J1 à J4 po.
THALIDOMIDE		100 mg/j po en continu.
VTD (Velcade Thalidomide Dexamethasone) :		consolidation J1=J28.
VELCADE		1 mg/m ² J1 J4 J8 J11 IV.
DECTANCYL		40 mg/j 1/sem.
THALIDOMIDE		100 mg/j po en continu.
MEL200 (autogreffe) :		
MELPHALAN		200 mg/m ² J-2 IV sous hyperhydratation.
		Ré injection des CSP J0 IV.
		1 ou 2 intensifications thérapeutiques.
VCD (Velcade Endoxan Dexamethasone) :		J1=J35.
VELCADE		1,3 mg/m ² J1 J8 J15 J22 IV.
ENDOXAN		300 mg/m ² (500 mg max) J1 J8 +/-J15 IV.
DECTANCYL		40 mg/semaine.
M-Dex (Melphalan Dexamethasone) amylose :		J1=J28.
MELPHALAN		11 mg/m ² J1 à J4 po.
DECTANCYL		40 mg/m ² J1 à J4 po.
PAD (Velcade Adriamycine Dexamethasone) :		J1=J22.
VELCADE		1,3 mg/m ² J1 J4 J8 J11 IV.
ADRIBLASTINE		36 mg/m ² J1 IV.
DECTANCYL		40 mg J1 J4 J8 J11 po.



Protocoles de rechute :

VRD (Velcade Revlimid Dexamethasone):	J1=J21.
VELCADE	1 mg/m ² IV - J1 J4 J8 J11.
REVLIMID.	25 mg/j po 3 semaines sur 4
DECTANCYL	40 mg/j po J1 J4 J8 J11.
VMD (Velcade Melphalan Dexamethasone):	J1=J28.
VELCADE	1,3 mg/m ² /j J1 J4 J8 J11 IV.
DECTANCYL	40 mg/j J1 à J4 po
MELPHALAN	0,25 mg/kg J1 à J4 po.
REV-DEX :	J1=J28
REVLIMID	25 mg/j po 21 jours par mois.
	▶ Dose adaptable : REV 15 mg/j po 21J/mois.
DECTANCYL	40 mg/j J1 J8 J15 J22 po.
	▶ Dose adaptable : DEX 20 mg po par semaine.
CTD (Endoxan Thalidomide Dexamethasone):	J1=J28
ENDOXAN	300 mg/m ² IV J1 J8 J15 ou 100 mg po J1 à J15.
THALIDOMIDE	100 mg/j po en continu.
DECTANCYL	40 mg po J1 J8 J15 J21.
VAD classique (IVC):	J1=J28.
ONCOVIN	0,4 mg/j J1 à J4 IVC.
ADRIBLASTINE	9 mg/m ² /j J1 à J4 IVC.
DECTANCYL	40 mg/j J1 à J4 po.
VAD bolus:	J1=J28.
ONCOVIN	1,6 mg J1 IVD.
ADRIBLASTINE	36 mg/m ² J1 IVD.
DECTANCYL	40 mg/j J1 à J4 po.
VD (Velcade Dexamethasone):	J1=J21
VELCADE	1,3 mg/m ² /j J1 J4 J8 J11 IVD.
	Adaptation de doses: 1 mg/m ² ou 0,7 mg/m ² suivant les effets secondaires.
ATTENTION à la NEUROPATHIE.	
DECTANCYL	40 mg/j J1 à J4 po.
	Adaptation de doses: DEX 40 ou 20 mg po par semaine.
DCEP :	J1=J28.
ENDOXAN	400 mg/m ² /j J1 à J4 IVC.
CISPLATINE	15 mg/m ² /j J1 à J4 IVC.
ETOPOSIDE	40 mg/m ² /j J1 à J4 IVC.
DECTANCYL	40 mg/j J1 à J4 po.



VMCP :	J1=J21
ONCOVIN	1 mg/m ² J1 IV.
MELPHALAN	5 mg/m ² /j J1 à J4 po.
ENDOXAN	100 mg/m ² /j J1 à J4 po.
CORTANCYL	60 mg/m ² /j J1 à J4 po.

BVAP:	J1=J21
ONCOVIN	1 mg/m ² J1 IV.
BICNU	25 mg/m ² J1 IV.
ADRIBLASTINE	25 mg/m ² J1 IV.
CORTANCYL	60 mg/m ² J1 à J4 po.

VTD-PACE :	J1=J28
VELCADE	1 mg/m ² J1 J4 J8 J11 IV.
THALIDOMIDE	200 mg J1 à J4 po.
DEXAMETHASONE	40 mg J4 à J7 po.
CISPLATINE	10 mg/m ² J1 à J4 IV.
ADRIAMYCINE	10 mg/m ² J4 à J7 IV.
ENDOXAN	400 mg/m ² J1 à J4 IV.
ETOPOSIDE	40 mg/m ² J1 à J4 IV.

BP:	J1=J28
BENDAMUSTINE	120 mg/m ² J1 J2 IV.
PREDNISONE	60 mg/m ² J1 à J4 IV ou po.

BTP :	J1=J28
BENDAMUSTINE	60 mg/m ² J1, J8, J15 IV
THALIDOMIDE	50 mg/j J1 à J28 po.
PREDNISONE	100 mg J1, J8, J15, J22 po.

VBD ou VBP :	J1=J28
VELCADE	1,3 mg/m ² J1 J8 J15 J22 IV.
BENDAMUSTINE	70 mg/m ² J1, J8 IV.
DECTANCYL	20 ou 40 mg J1 J4 J8 J11 po.