

HEMATOLOJİ ÜNİVERSİTESİ
YAYINLARI



MULTİPLE MİYELOMA

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

Prof. Dr. Baran Serdal Korkmaz

Doç. Dr. Tuğçe Nur YİĞENOĞLU

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	3
KLİNİK BULGULAR.....	4
LABORATUVAR.....	13
GÖRÜNTÜLEME.....	23
TANI.....	27
EVRELEME.....	39
PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME.....	41
YANIT DEĞERLENDİRME	44
DESTEK TEDAVİSİ VE YAN ETKİ YÖNETİMİ.....	50
MULTİPLE MİYELOMA TEDAVİSİ.....	61
AKTİF (SEMPTOMATİK) MULTİPLE MİYELOM İÇİN BİRİNCİL TEDAVİ	80
KÖK HÜCRE NAKLİ ADAYI OLAN HASTALARDA GÜNCEL İNDÜKSİYON TEDAVİLERİ	82
KÖK HÜCRE NAKLİNE UYGUN OLMAYAN HASTADA GÜNCEL İNDÜKSİYON TEDAVİLERİ	95
İDAME TEDAVİSİ.....	103
NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPLE MİYELOMADA TEDAVİ	107
MULTİPLE MYELOMADA HEMATOPOİETİK HÜCRE TRANSLANTASYONU.....	133
NÜKS/DİRENÇLİ MYELOMDA OTOLOG HEMATOPOİETİK HÜCRE TRANSPLANTASYONU.....	144
DENEYSEL AJANLAR	164
SOLİTER PLAZMASİTOM.....	165
KAYNAKLAR.....	167
KISALTMALAR.....	179

I. BÖLÜM

GİRİŞ

Multiple Miyeloma (MM) hematolojik kanserlerin %18'ini (tüm kanserlerin yaklaşık %1-2'sini) oluşturan, sıklıkla 60 yaş üzeri kişileri etkileyen, erkeklerde daha sık görülen ve görülme sıklığı yılda 3-9/100,000 olan bir plazma hücre hastalığıdır. Literatürde genetik yatkınlık, karyotip anomalileri, ailevi sebepler, iyonize radyasyon, kronik hastalıklar, kronik antijenik uyarım, otoimmün hastalıklar, virüsler, sitokinler, kimyasal ajanlara maruziyet ve mesleki durumlar gibi çok sayıda faktörle MM'nin ilişkisi kurulmaya çalışılmıştır. Bir takım genetik ve çevresel faktörler güçlü şekilde suçlanmış olsa da biyolojisi oldukça heterojen olduğundan etyolojisi halen net olarak bilinmemektedir. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) zemininden yılda %1 oranında dönüşüm riski mevcuttur.

MM tek bir klonal köken alan plazma hücrelerinin malign çoğalması sonucu meydana gelir. Son yıllarda hastalığın temelini daha iyi anlaşılması, hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması ve destek tedavisinde sağlanan gelişmeler, MM hastalarının yaşam sürelerinin artışında önemli katkılar sağlamıştır.

İmmünmodulator ilaçlar (IMiD), proteazom inhibitörleri ve monoklonal antikorların tedavi şemalarına girmesi hastalığın seyri üzerinde anlamlı katkı sağlamıştır. Otolog hematopoietik hücre transplantasyonu (OtoHHT) ve seçilmiş olgularda uygulanabilen allogeneik hematopoietik hücre transplantasyonu (AlloHHT) gibi yoğun tedavi seçenekleri hala önemini korumaktadır. OtoHHT halen sağkalım avantajı olan bir tedavi yöntemidir. Bunun yanı sıra, çok sayıda yeni ajanın geliştirilmesi (panobinostat, elotuzumab, isatuksimab, selinexor, CAR T hücre) ve kök hücre nakli hep birlikte değerlendirildiğinde son 10 yılda MM hastalarının tedavisi, yanıt değerlendirmesi ve yan etki yönetiminin gün geçtikçe daha karmaşık bir hal aldığı gözlemlenmektedir.

Bu nedenle bu kitapçığın I. bölümünde hastalığın klinik, laboratuvar özellikleri, tanısı, evrelemesi, seyri, yanıt değerlendirmesi, yan etki yönetimi, takibi ve bilinmesi gereken kavramlar konusunda; II. bölümünde ise tüm yönleriyle tedavisi hakkında yararlı olacağı düşünülen, mümkün olduğunca kanıta dayalı önerilerin paylaşılması amaçlanmıştır.

SON SÖZ: MM tüm kanserlerin yaklaşık %1-2'sini, hematolojik kanserlerin %18'ini oluşturur. Görülme sıklığı 3-9/100,000'dir.

KLİNİK BULGULAR

Rutin sağlık kontrolleri sırasında semptomsuz vakalarda, anemi, eritrosit sedimentasyon yüksekliği (ESH), proteinüri varlığı ile saptanabileceği gibi kemik ve eklem ağrısı, böbrek yetmezliği ve nörolojik semptomlar ile geç tanı konulan vakaların sayısı hiç de az değildir. Tablo 1’de Mayo kliniğe başvuran hastaların belirti ve bulguları özetlenmiştir.

Sık klinik durumlar

- ☐ Kemik ağrısı ve patolojik kırıklar
- ☐ Anemi ve kemik iliği yetmezliği
- ☐ Nötropeni ve immün yetmezliğin tetiklediği enfeksiyonlar
- ☐ Böbrek yetmezliği

Nadir klinik durumlar

- ☐ Akut hiperkalsemi
- ☐ Semptomatik hiperviskozite
- ☐ Nöropati
- ☐ Amiloidoz
- ☐ Koagülopati

SON SÖZ: İleri yaşta açıklanamayan patolojik kırık, anemi, sık tekrarlayan enfeksiyonlar, ESH yüksekliği, açıklanamayan böbrek yetmezliğinde MM ekarte edilmelidir.

Tablo 1. MM hastalarının Mayo kliniğine başvuru sırasındaki belirti ve bulguları

Bulgu	Sıklık
M proteini (Serum ve idrar immünofiksasyon)	% 97
Artmış eritrosit sedimentasyon hızı	% 84
Direkt grafide anormallik	% 79
Anemi	% 73
Kemik ağrısı	% 58
Kilo kaybı	% 24
Kreatinin > 2 mg/dL	% 19
Kalsiyum > 11 mg/dL	% 13
Trombositopeni	% 5

1) Enfeksiyon

MM hastaları sık enfeksiyon gelişmesine yatkındırlar. Bunun en sık sebebi de hipogammaglobulinemidir. Hem humoral hem de hücrel immün sistem etkilendiğinden, B hücre, T hücre, dendritik hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin disfonksiyonu söz konusudur. Zayıf antikor cevabı ve nötrofil fonksiyon bozukluğu da diğer sebeplerdir. Aynı zamanda anti-myelom tedavilerin immünsüpresif etkileri, myelosüpresyon ve mukozit gelişimi enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler arasında sayılabilir. En sık enfeksiyon etkeni ajanlar pnömokoklar, stafilokoklar ve gram negatif aeroblardır. MM hastaları, sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında bakteriyel enfeksiyon riski 7 kat ve viral enfeksiyon riski ise 10 kat daha yüksektir. En sık enfeksiyonlar ise alt solunum yolları ve üst üriner sistem enfeksiyonlarıdır.

SON SÖZ: MM'da enfeksiyonlara yatkınlığın en sık sebebi hipogammaglobulinemidir.

II) Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği bulguları, teşhis esnasında vakaların %25'inde mevcut iken; hastalığın seyri sırasında %20 vakada daha renal yetmezlik bulguları gelişir. Renal yetmezliğin temel sebebi distal tübülüslerde hafif zincir presipitatlarının (Bence-Jones proteini) birikmesidir. Çok sayıda faktör; hiperkalsemi, hiperürisemi, dehidratasyon, kullanılan radyokontrast maddeler ve tekrarlayan enfeksiyonlar renal yetersizliği tetikleyebilir. Hiperkalsemide olduğu gibi tedavi ile böbrek yetmezlik bulguları % 50 vakada geri dönüşümlü olabilir. Böbrek yetmezliği varlığı Durie Salmon (DS) evrelemesinde "B" gruplaması olarak yer alır.

Böbrek yetmezliği, zemindeki plazma hücre bozukluğuna bağlanabilen uç organ hasarının spesifik kanıtı olabilir. Bu durumda kreatinin klirensinin < 40 mL/dk olması veya serum kreatinin > 2 mg/dL olması gereklidir.

SON SÖZ: MM'da böbrek yetmezliğinin en sık sebebi distal tübülüslerde hafif zincir presipitatlarının birikmesi sonucu gelişen kast nefropatisidir.

SON SÖZ: MM’da böbrek yetmezliği bulguları %50 vakada geri dönüşümlü olabilir. Bu nedenle erken dönemde uygun tedavi ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır.

SON SÖZ: MM hastaları böbrek yetmezliği gelişimi açısından risklidirler. Bu nedenle analjezik (NSAİİ gibi nefrotoksik ajanlar), radyokontrast madde ve diüretik kullanımına dikkat edilmelidir.

III) Anemi

Kronik hastalık anemisidir. Normokrom normositik anemidir. Myelofitosis (malign hücre infiltrasyonu), plazma hücrelerinin ürettiği sitokinler, endojen eritropoetin (EPO) üretiminin yetersizliği veya suprese edilmiş EPO cevabı sonucu kemik iliğinde yetersiz eritrosit üretimi sonucu oluşur. Renal yetmezlikli hastalarda anemi daha şiddetli olabilir. Eşlik eden hemolitik ve megaloblastik anemiler görülebilir. İlerlemiş olgularda kan lökosit ve trombosit düzeyi de düşük olabilir. MM hastalarında anemi düzeyi ile prognoz arasında ilişkinin var olduğu bilinmektedir. DS evrelemesinde kullanılan bir parametredir. Anemi, zemindeki plazma hücre bozukluğuna bağlanabilen uç organ hasarının spesifik kanıtı olabilir. Bu durumda hemoglobin değerinin normalin alt sınırından >2 g/dL daha düşük olması veya hemoglobin değerinin <10 g/dL olması gereklidir. Anemi uç organ hasarının tek bulgusu ise mutlaka diğer anemi nedenleri (nutrisionel ve otoimmün, vd) sorgulanmalı ve araştırılmalıdır.

IV) Hiperkalsemi

MM hastalarının %20’sinde ilerleyici kemik lezyonlarına bağlı olarak kemikten seruma kalsiyum (Ca^{+2}) salınımı sonucu oluşur. Hiperkalsemi hastalığın progresyon ve proliferasyonu için önemli bir göstergedir. Hiperkalsemi düzeyi ile nörolojik semptomlar arasında korelasyon yoktur. Hiperkalsemi böbrek yetmezliği gelişimini tetikleyebilir. Aritmilere neden olabilir. Hastalığın tedavisi ile birlikte hiperkalsemi düzelir. Ancak bazı olgularda serum fizyolojik ile aşırı hidrasyon, diüretik (furosemid), steroid tedavisi ve bifosfanat gerekebilir. Hiperkalsemi zemindeki plazma hücre bozukluğuna bağlanabilen uç organ hasarının spesifik kanıtı olabilir. Bu durumda serum kalsiyum değerinin normalin üst sınırından >1 mg/dL yüksek olması veya >11 mg/dL olması gereklidir.

V) Hiperviskozite

MM vakalarının %5-10 kadarında saptanır. En sık IgA veya IgG tipi ile birlikte dir. Hiperviskozite hemorajik bir komplikasyon olmaksızın da kanamalara, gözde lezyonlara ve nörolojik semptomlara (baş dönmesi, uykuya eğilim ve benzeri) yol açabilir. Serebral, pulmoner, renal, kardiyak ve diğer organ disfonksiyonlarına ait bulgulara sebep olur. Plazma volüm genişlemesi ve intrakranial basınç artışına bağlı olarak en erken gelişen semptom baş ağrısıdır. Hastalar görme bozukluğundan şikayet edebilir. Mental durum değişiklikleri; hafif bir mental bozukluktan demansa kadar değişebilir. Ataksi, nistagmus, vertigo, konfüzyon ve komaya kadar değişen şuur bozukluğu, diffüz beyin sendromu gelişebilir. Anemi, kan vizkosite artışı ve plazma volüm genişlemesine bağlı olarak kalp yetmezliği gelişebilir. Kanama diatezi, kapiller kan akımının azalması, endotel hasarı, damar bütünlüğünün kaybolması sonucu görülebilir.

SON SÖZ: MM’da kanama diatezinin en sık sebebi hiperviskozitedir.

VI) Amiloidoz

Hafif zincir benzeri insolubl fibriler proteinin dokularda birikmesi sonucu vakaların %3-10’unda gelişir. Nörolojik, kardiyak ve renal disfonksiyon (proteinüri, nefrotik sendrom) bulgularına yol açar. Sıklıkla lambda (λ) tipi düşük tümör yüklü MM vakalarında gözlenir. El bileği fleksör yüzeyinde sinir kılıfı içerisinde amiloid depolanması sonucu median sinir basısı gelişir ve sinirin kendisi direkt etkilenmediği için cerrahi tedaviye yanıt verir. Diffüz progresif sensorimotor polinöropati; amiloid depolanması ile %3-5 hastada görülür. Duyusal komponent daha belirgindir. Bulgular ilerleyicidir. Otonom nöropati; postural hipotansiyon, impotans, terleme azalması gelişebilir.

SON SÖZ: Yeni tanı nefrotik sendrom tanısı konan her erişkin hastada MM araştırılmalıdır.

VII) Spinal kord kompresyonu

Tümörün invaze ettiği vertebralardan direk invazyon veya intervertebral foramen içine büyüme sonucu oluşur. Vakaların %10-15’inde hastalığın erken evrelerinde saptanır. Hastalığın seyri sırasında hastaların % 70’ini etkilemektedir. Manyetik rezonans (MR)

görüntüleme ile acil olarak kord kompresyon bölgesi görüntülenmeli; yüksek doz steroid tedavisi hemen başlanmalıdır. Acil cerrahi veya radyoterapi tartışmalıdır.

SON SÖZ: Spinal kord kompresyonu şüphesinde acil MR görüntüleme yapılmalıdır.

SON SÖZ: MM'da spinal kord kompresyonu bulguları varsa acil tedavi düşünülmelidir.

VIII) Kemik ağrısı ve kemik tutulumu

Sık rastlanılan klinik belirtilerden biridir. Tanı anında hastaların yaklaşık %60-70'inde bulunur. En çok sırt, bel ve kaburgalarda görülür. Hareketle artan bir ağrıdır. Ağırlık yükleyince ağrı artar. MM'da spontan fraktürler de sıktır. Bu nedenle bir bölgedeki sürekli sebat eden ağrı kırık düşündürmelidir. Ağrının sebebi malign plazma hücreleri tarafından salgılanan OAF (osteoklast aktive edici faktör), IL-6, TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin yaptığı parakrin ve otokrin etkidir (Tablo 2).

SON SÖZ: MM hastalarında bir bölgedeki sürekli sebat eden ağrı kırık düşündürmelidir.

Yaygın osteoporoz ve zimba ile delinmiş (keskin sınırlı güve yeniği görünümü) olarak tanımlanan lokal osteolitik alanlar oluşur. En sık yassı kemiklerde sıklıkla da vertebra (%66), kaburga (%44), kafatası (%41), pelvis (%28) ve uzun kemiklerin proksimal uçlarında görülür. Bası kırıkları en sık vücut ağırlık merkezi olan T₁₂-L₂ vertebralarda oluşur. İmmobilizasyon osteoporozun gelişmesine katkıda bulunur. Bu nedenle hastalar olabildiğince mobil olmalıdır.

SON SÖZ: MM hastalarında kemik lezyonları en sık yassı kemiklerde sıklıkla da vertebra (%66), kaburga (%44), kafatası (%41) ve pelvis (%28) bölgelerinde görülür.

Tablo 2. MM’da kemik lezyonlarının patofizyolojinde rol alan faktörler

- ☐ Osteoklast aktivatörleri
- ☐ Interlökin -1 β
- ☐ Makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 α
- ☐ Interlökin -6
- ☐ Interlökin -11
- ☐ Tümör nekroz faktör (TNF)- α
- ☐ Hepatosit büyüme faktörü (HGF)
- ☐ PTH related peptid
- ☐ RANK ligand (Reseptör Aktivator NF-KB) (TRANCE = TNF Related Activation Induced cytokine): Osteoklast üzerindeki RANK liganda bağlanıp osteoklast oluşumunu sağlar.
- ☐ Kemik hasarı oluşumunu osteoprotegerin RANK-ligandı inhibe ederek engeller. Miyeloma hücresi üzerindeki sindekan osteoprotegerine bağlanıp RANK ligand inhibisyonu ortadan kalkar.

SON SÖZ:

- ☐ **Kemik lezyonları plazma hücrelerinin kemik iliğinde birikmesi ve kemiği tahrip etmesi sonucu oluşur.**
- ☐ **Kemiklerdeki yıkım artmış osteoklast aktivite artışına bağlıdır.**
- ☐ **Osteoklastlar, plazma hücreleri tarafından salgılanan osteoklast aktive edici faktör (OAF) tarafından aktive edilir.**

SON SÖZ: Osteoklast aktive eden sitokinler nelerdir?

- ☐ **IL-1 β , MIP-1 α , RANK-ligand, IL-6 ve HGF**



Şekil 1. MM’da kafatası ve uzun kemikte osteolitik lezyonlar

SON SÖZ: MM hastalarında kemik lezyonları zımba ile delinmiş (keskin sınırlı güve yeniği görünümü) olarak tanımlanan lokal osteolitik alanlardan oluşur.

IX) Organomegali/Lenfadenopati

MM’da dalak, karaciğer ve lenf nodu büyümesi olağan bir bulgu değildir. Hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati %5 vakada olabilir. Daha çok osteosklerotik myelomada (POEMS sendromu) saptanır. İç organ tutulumu tipik olarak plazmablastik morfoloji ve yüksek LDH düzeyi ile birlikte dir. Ayrıca hastalığın ileri dönemlerinde görülebilir.

SON SÖZ: MM hastalarında organomegali beklenen bir bulgu değildir. Varlığında POEMS sendromu ekarte edilmelidir.

X) Kanama diatezi

Kanama diatezinin en sık sebebi hiperviskozitedir. IgA myelomalı hastaların %30’unda ve IgG myelomalı hastaların ise %15’inde görülür. M-proteini hemostazın tüm kademelerine; vasküler, trombosit ve koagülasyon faktörleri düzeyinde etki eder. M-proteini ile kaplı trombositler normal fonksiyonlarını yerine getiremez. Fibrinojen, protrombin, FV,

FVII, FVIII ve vWF ile M-proteini arasında disülfid köprüleri kurulması koagülasyon faktörlerini etkisizleştirebilir (non-spesifik inhibitör etki).

SON SÖZ: M-proteini koagülasyon faktörleri üzerine non-spesifik inhibitör etki gösterir.

FX eksikliği ise daha çok sistemik AL amiloidoz ile ilişkilidir. Ayrıca endotel fonksiyonları, fibrin polimerizasyonu ve stabilizasyonu bozulabilir. Trombositopeni de hastalığın geç dönemlerinde kanama diatezi nedeni olarak karşımıza çıkar. Üremi bir diğer kanama diatezi nedeni olabilir. Heparin benzeri aktivite, heparin benzeri sülfatlı bir maddenin salınması sonucu in vitro olarak testin bozulup aPTT uzaması ancak kanamanın görülmediği tablodur. Ayrıca myelomalı hastada klinik olarak edinsel vWH görülebilir.

SON SÖZ: MM hastalarında trombositopeni agresif ve ilerlemiş hastalık dışında beklenen bir bulgu değildir. IL-6 artışı megakaryosit maturasyonunu artırdığı için trombosit yapımını uyarır.

XI) Kalp yetmezliği

En sık sebebi hiperviskozitedir. M protein nedeniyle artan onkotik basınç plazma volüm artışına neden olur. Plazma volüm artışı da özellikle yaşlı hastalarda kalp yetmezliğine neden olabilir. Ayrıca myokard dokusunda amiloid birikimine bağlı olarak dilate veya restriktif tipte kardiyomyopati gelişebilir.

XII) Tromboemboli

MM hastaları tromboembolik komplikasyon gelişimi için riskli grubu oluştururlar. Bu hastalar akkiz protein C eksikliği veya lupus antikoagülanı nedeniyle hiperkoagulabl bir durum gösterebilirler. Monoklonal proteinler anti-protein C aktivitesi gösterebilir. IL-6 koagülasyon sistemini aktive edip antikoagülan faktörleri (PS, AT) azaltabilir ve endotel hücre aktivasyonuna yol açabilir. Tablo 3'te MM hastalarındaki klinik özellikler özetlenmiştir.

SON SÖZ: MM kazanılmış trombofili nedenlerinden biridir.

Tablo 3. MM’da klinik özellikler

	Klinik özellik
Kemik	• Litik kemik lezyonları (Kafatası ve uzun kemiklerde) • Yaygın osteoporoz • Patolojik kırık ve kemik ağrısı
Böbrek	• Hafif zincir toksisitesi ve/veya birikiminin sebep olduğu böbrek yetmezliği • Hiperkalsemi • Amiloid birikimi
Hematoloji	• Kemik iliğinin plazma hücre infiltrasyonu sonucu oluşan sitopeni (sıklıkla anemi) • Böbrek yetmezliği veya kronik hastalık anemisi • M proteininin eritrositlerin yüzeyini kaplamasıyla eritrositler arasındaki negatif yükün kaybolması ve eritrositlerin birbirlerine yapışık şekilde bulunması (“rulo formasyonu”) • İlerlemiş olgularda, periferik kanda plazma hücreleri görülebilir: “plazma hücreli lösemi” periferik kanda plazma hücresi %20’den fazla ve/veya plazma hücre sayısı $> 2 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ($> 2 \times 10^9 / \text{L}$) olmasıdır.
Nöroloji	• Vertebral kompresyon ve/veya plazmasitomadan kaynaklanan kord kompresyonu • Hiperkalsemi veya hiperviskoziteden kaynaklanan mental durum değişikliği • M protein, amiloidoz veya ilaçların sebep olduğu periferik nöropati
Metabolik	□ Hiperkalsemiye bağlı konfüzyon, poliüri, polidipsi, kabızlık, halsizlik, güçsüzlük
İmmunoloji	□ Normal immünglobulinlerin supresyonu veya disfonksiyonu veya tedavinin sebep olduğu nötropeni nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar

LABORATUVAR

MM düşünölen ve/veya M-proteini saptanan olgularda laboratuvar incelemesi Tablo 4'te özetlenmiştir. Myelomalı olgularda ESH yüksektir. ESH >100 mm/saat yapan hastalıkların başında MM gelir. Ayrıca, CRP, LDH, total protein yüksekliğı gibi myelomalı hastada tespit edilen biyokimyasal test sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 4. MM düşünölen ve/veya M-protein saptanan olguda laboratuvar incelemesi

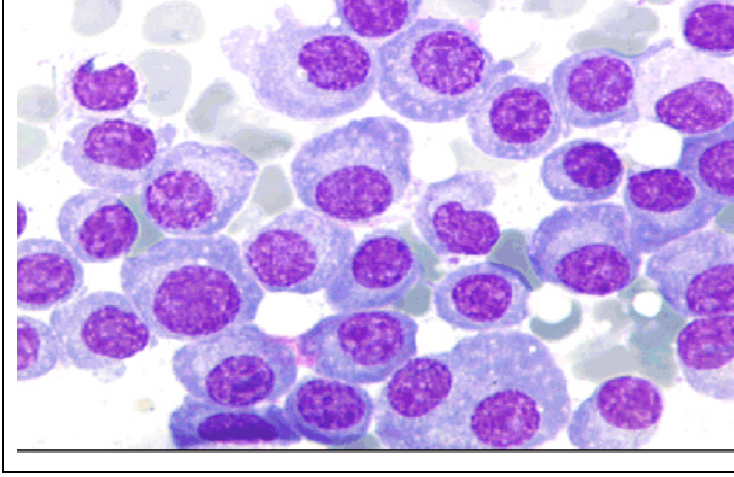
1. Serum-idrar protein çalışmaları (serum İFE ve serum hafif zincir oranına ek olarak SPE, idrar PE ve İFE)
2. Tam kan sayımı, periferik yayma
3. Kreatinin
4. Kalsiyum
5. Albumin, total protein
6. İskelet tarama
7. Kemik iliğı aspirasyon ve biyopsisi
8. Myelom çıkması bekleniyorsa IgG, A, M, β 2-mikroglobulin (β 2M) ve LDH
9. İdrarda protein/kreatinin oranı
10. Lenfoproliferatif hastalık şüphesi doğuran semptom/muayene bulguları ya da > 1 g/dL IgM paraproteini varsa Bilgisayarlı Tomografi (BT)
11. Amiloidoz şüphesi doğuran kalp yetmezliğı, nefrotik sendrom, nöropati gibi hallerde doku biyopsileri ve özel boyamalar
12. Omurga ağrıları / nörolojik bası semptomları varsa manyetik rezonans inceleme (MRI)

Tablo 5. MM hastalarının biyokimyasal testlerinde görölebilecek bozukluklar

- ☐ CRP yüksekliğı
- ☐ LDH yüksekliğı
- ☐ β -2 mikroglobulin yüksekliğı
- ☐ Hiperürisemi
- ☐ Hiperkalsemi
- ☐ Hipoalbuminemi
- ☐ Total protein yüksekliğı (gama globulin artışı)
- ☐ BUN yüksekliğı (Azotemi)
- ☐ Kreatinin yüksekliğı

Kemik iliği aspirasyon incelemesi

MM şüphesinde kemik iliğinde plazma hücresi artışını tespit etmek için kemik iliği aspirasyonu ve yayması yapılmalıdır. Daha sonra örnek Giemsa ile boyanmalıdır. Plazma hücreleri mikroskop altında tipik olarak genişçe (15-30 µm) yuvarlak veya oval yine büyükçe (5-7 µm çapında) ekzantrik yerleşimli sıklıkla bir çekirdek taşıyan bazofilik stoplazmalı kolay tanınabilen hücrelerdir.



Şekil 2. Kemik iliği aspirasyonu:

Plazma hücreleri tipik olarak genişçe (15-30 µm) yuvarlak veya oval, yine büyükçe (5-7 µm çapında) ekzantrik yerleşimli bir çekirdek taşıyan bazofilik stoplazmalı kolay tanınabilen hücrelerdir.

Kemik iliği biyopsisi ve immunhistokimyasal inceleme

MM şüphesinde kemik iliğinde plazma hücre artışını tespit etmenin bir diğer yolu kemik iliği biyopsi materyalinin mikroskop altında incelenmesidir. İmmunhistokimyasal boyamalar, normal plazma hücresi ile monoklonal plazma hücresi ayırımı için önemlidir (Tablo 6). Bu şekilde artışın klonal olup olmadığı anlaşılabilir. Bazen kemik iliği tutulumu fokal olabilir ve biyopsi örneği normal olabilir. Bu durumda karşı taraftan yeniden kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.

Tablo 6. İmmunhistokimyasal analiz

	Normal plazma hücresi	Miyeloma plazma hücresi
Yüzey Immünglobin	-	-
Sitoplazmik Immünglobin	+	+
CD20	-	-
CD19/Pax-5	+	-
CD38	+++	+
CD138	+	+
CD56 (NCAM)	-	++
EMA	+	+

Genetik Özellikler

MM hastalarında konvansiyonel sitogenetik, FISH ve moleküler genetik testlerin önemi her geçen gün artmaktadır. Bazı merkezler yeni jenerasyon sekanslama (NGS) analizini klinik araştırma kapsamında uygulamaktadır. Bu şekilde hem prognoz hem de tedavi seçiminde belirleyici olabilmektedir.

SON SÖZ: MM’da konvansiyonel sitogenetik, moleküler genetik ve FISH incelemeler hem risk sınıflamasında hem de evrelemede hem de tedavi seçiminde faydalıdır.

MM’da pek çok sitogenetik anormallikler belirlenmiştir. Kromozom 3, 5, 7, 9, 11, 15 ve 19’da eklenmeler ve kromozom 8, 13, 14 ve X kromozomunda kayıplar sık olanlarıdır. Kromozom 17’deki *p53* genini içeren yapısal anormallikler olguların %25’inde belirlenebilir ve bunlar daha kötü prognozla ilişkilidir. Kromozom 11’in yapısal anormallikleri; örneğin t(11;14) ya da trizomi 11 sık görülmektedir. Hipodiploidi, primer ilaç direnci ve düşük sağkalım oranı ile ilişkilidir. En sık görülen translokasyon 14q32 içeren translokasyonlardır (Ig ağır zincir geni). Günümüzde risk sınıflaması genetik tabanlı yapılmaktadır. MM hastalarında tanı anında kemik iliğinde FISH yöntemi ile t(11;14), t(4;14), t(6;14), t(14;16), t(14;20), del17p13, 1q+ ve trizomiler açısından taranarak genetik risk grubu belirlenir. Eğer FISH çalışılamıyorsa alternatif olarak konvansiyonel sitogenetik çalışılabilir ancak FISH yöntemine göre daha az hassastır. MM hastalarının yaklaşık %15’inde FISH yöntemi ile t(14;16), t (14; 20) veya del17p13 saptanır, bu hastalar yüksek riskli MM olarak kabul edilmektedir. Genetik olarak yüksek riskli hastalar, standart tedaviye rağmen yaklaşık iki ila üç yıllık sağkalım süresine sahiptirler. Çalışmalar, trizomilerin varlığının, yüksek riskli sitogenetik anormalliklerin olumsuz prognostik etkilerinin bazılarını iyileştirdiğini göstermektedir. Konvansiyonel sitogenetik ile hipodiploidi saptanan ve FISH ile del 13 veya t(4;14) saptanan hastalar eskiden yüksek riskli hastalar olarak tanımlanırdı. Ancak proteozom inhibitörü içeren tedavilerin ve kök hücre naklinin erken basamaklarda kullanımı ile bu hastalarda standart risk hastalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu yüzden bu hastalar günümüzde bazı sınıflandırmalarda intermediate risk MM olarak da tanımlanabilmektedirler. Yüksek veya intermediate riskli sitogenetik anormalliklerden yoksun MM’li diğer tüm hastalar standart risk MM kabul edilmelidir. Tablo 8’de mSMART risk sınıflaması verilmiştir.

SON SÖZ: MM'da genetik risk sınıflaması tanı anında yapılmalıdır. Çünkü, tedavi rejimi seçimi buna göre göre yapılmalıdır. Tandem nakil ve otoHHT sonrası idame tedavi kararında önemli olacaktır.

Tablo 7. Sitogenetik belirteçler

- ☐ t(4;14)
- ☐ t(14;16)
- ☐ t(14;20)
- ☐ Delesyon 13q
- ☐ Delesyon 17p
- ☐ Delesyon 6q
- ☐ P53 mutasyonu
- ☐ RB delesyonu
- ☐ 1q kazanımı
- ☐ Anöploidi
- ☐ Hiperdiploidi
- ☐ t(11;14)
- ☐ t(6;14)

Tablo 8. mSMART risk sınıflaması

Standart Risk	Yüksek Risk	Double ve Triple Hit MM
Trizomiler(hiperdiploidi) t(11;14) t(6;14)	del17p p53 mutasyonu t(14;16) t(14;20) t(4;14) 1q kazanımı R-ISS 3 Yüksek plazma hücre S fazı GEP: yüksek risk	Double Hit MM: herhangi 2 yüksek risk genetik anomali Triple Hit MM: ≥ 3 yüksek risk genetik anomali

Akım sitometri

Akım sitometri analizi sırasında farklı bir hücre topluluğu görüldüğünde bu hücrelerin immunfenotipinin tanımlanması gerekir. Antijen yoğunluğu floresan sinyallerinin şiddeti (Mean Fluorescent Intensity) ile zayıf, orta ve yüksek şeklinde belirlenir, ancak bu parametrenin hücre üzerindeki antijen miktarı kadar kullanılan florokrom ile de yakından ilgili olduğu unutulmamalıdır.

SON SÖZ: Akım sitometri çalışmaları için kemik iliği, periferik kan, vücut sıvıları ve süspansiyon haline getirilmiş doku örnekleri kullanılabilir.

Hücre popülasyonunun immunfenotipinin tanımlanması için hazırlanan panellerde hücre farklılaşmasının değişik evrelerinde ifade edilen antijenler kullanılarak hücre olgunlaşmasının takibi sağlanır. Çok parametrelili (2, 3, 4, 6, 8, vd) analizler ile hücrenin fenotipi ve gelişiminin hangi evresinde bulunduğu belirlenebilir. Anormal hücrelerde bazı antijenlerin “aberran ve /veya asenkron” olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır .

Değerlendirmeler için sadece anormal hücreleri içine alan bir grubun seçilmesi (kapılama) önerilir. Ancak, incelenen örnekteki normal antijen dağılımını bilmeden anormal bir topluluğu tanımlamak da mümkün değildir. Bu nedenle anormal, kanser potansiyeli olan hücrelerin normallerden ayrılması ve anormal hücrelerdeki antijen profilinin ortaya konulması gerekir. Bu amaçla yapılan akım sitometri analizinde dar açıyla kırılan ışık FSC (büyüklüğü), 90° açıyla kırılan ışık SSC (granülariteyi) ve antijenlerin işaretlendiği florokromlardan kaynaklanan sinyaller gibi birçok parametre birlikte değerlendirilmelidir. Aynı hücrede birden çok (en sık 3-4, 6-8) antijenin belirlenmesi tavsiye edilmektedir. Bu nedenle günümüzde birçok hematolojik kanserin tanı ve takibinde temel yöntemlerden biri olan çok parametrelili akım sitometri (MFC) tekniği kullanılmaktadır.

Kemik iliği ve periferik kan plazma hücrelerinin MFC immunfenotipleme, MGUS ve MM’da prognostik bilgi sağlamakla birlikte klonalitenin maliyet-etkin bir şekilde değerlendirilmesine olanak vermektedir.

Çalışmalar minimal rezidüel hastalık (MRD) takibi için MFC'nin son derece hassas ve standartlaştırılmış tercih edilen yöntemlerden biri olduğunu göstermiştir ve MM hastalarının tanı ve tedaviden sonraki değerlendirilmelerinde rutin olarak kullanılmasını önermektedir.

Yeni nesil MFC'nin, nadir MM alt klonlarını (örn; CTC'ler ve MRD) incelemek için önemli bir teknik olduğu ayrıca hastalığın yayılımının ve ilaca direncin arkasındaki mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olabileceği bildirilmektedir.

Plazma hücre hastalıklarının analizi sırasında ilk adım, plazma hücrelerinin tanımlanmasıdır. Plazma hücreleri, sekonder lenfoid dokularda, antijenle aktive edilmiş B hücrelerinden gelişen ve antikor üreten B hücreleridir. Yaşam boyu plazma hücrelerine dönüşen erken evre plazma hücreleri olan plazmablastlar sirkülasyon sırasında periferik kanda bulunabilir. Plazmablastlar CD20 ekspresyonunu kaybetmekle beraber CD19, CD38^{yüksek}, CD45, CD138 ekspresyonu göstermektedir. Her ne kadar CD38 immün hücreler üzerinde yaygın olarak eksprese edilen bir antijen olmasına rağmen, yoğunluğu plazma hücrelerinde benzersizdir ve bu özelliği sayesinde plazma hücrelerinin kapılanmasında güvenilir bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Tersine, CD138 (Sindekan-1) hematopoietik hücreler içinde plazma hücrelerine özgüdür ve plazma hücrelerinin tanımlanmasında çok yararlı bulunmuştur. CD45, SSC ve FSC ile birlikte bu iki belirteç plazma hücrelerin doğru tanımlanması ve sayılması için önerilmektedir. Plazma hücreleri farklılaştıkça B hücre antijenlerini, CD45'i kaybeder ve CD38 (çok parlak), PCA-1, CD138 gibi yeni antijenler taşır.

SON SÖZ: CD45, SSC ve FSC ile birlikte CD38 ve CD138 plazma hücrelerin doğru tanımlanması ve sayılması için önerilmektedir.

MM aslında kemik iliğinin bir hastalığı olsa da bazı hastalarda ve reaktif durumlarda (karaciğer hastalığı, HIV) çevresel kanda da plazma hücrelerine rastlanabilir. Her iki durumda da immatür plazma hücreleri bulunabilir ve özgün olmayan bir uyarılmaya işaret eder. Olgun hücreler ise aktif hastalığı olan MM hastalarında bulunup monoklonal özelliktedirler. Kemik iliğindeki hücrelerde CD138 ve VLA5 eksprese edilirken; periferdeki hücrelerde bu antijenler yoktur ya da çok zayıf eksprese edilirler. Kemik iliğindeki MM hücrelerinin normal plazma hücrelerinden farklı olarak CD56 ekspresyonlarının yüksek olduğu görülür. Normal/reaktif plazma hücreleri ile patolojik plazma hücreleri arasında ayırım yapmak için tek bir fenotipik markerin yeterli olmadığına dikkat edilmelidir. Çoğu kemik iliği normal plazma hücresi, CD20 veya CD22 gibi pan-B hücre belirteçlerini eksprese etmez, yüzey membranında immunoglobulinleri (smIg) yoktur ve sitoplazmik poliklonal hafif zincir (cyKappa, cyLambda) boyanması gösterir. Normal kemik iliği plazma hücrelerinin çoğunluğu CD19⁺,

CD45^{dim}, CD56⁻ ve CD81⁺'dir, ancak >%30'u CD19⁻, CD45⁺, CD56⁺ veya CD81⁻ olduğu gibi birçok olası kombinasyonları da bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar, atipik plazma hücrelerin tipik olarak CD19, CD27, CD38, CD45, CD81 azalmış ekspresyonu, CD28, CD33, CD56, CD117, CD200 aşırı ekspresyonunu ve CD20 ve smlg'nin asenkron ekspresyonu gösterdiğini doğrulamaktadır. Anormal ekspresyon şekillerinin sıklıkları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Anormal plazma hücrelerinin saptanması için kullanılan antijenler

Antijen	Normal plazma hücre immunfenotipi	Aberran plazma hücre immunfenotipi	Aberran immunfenotipli hasta yüzdesi (%)
CD19	+	-	95
CD20	-	dim+	17-30
CD27	++	- veya dim+	40-68
CD28	-/zayıf	+	15-45
CD33	-	+	15-18
CD38	++	dim+	92
CD45	+	-	72-73
CD54	+	dim+	60-80
CD56	-	++	60-76
CD81	+	- veya dim+	45
CD117	-	+	30-37
CD200	zayıf	+ / ++	65-86
smlg	-	+	30

Normal ve klonal plazma hücreleri arasındaki ayrımın, Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (MGUS) ve MM ayırıcı tanısında, MGUS ve Smoldering Multiple Miyeloma (Sinsi Multiple Myelomanın)(SMM) aktif miyeloma dönüşme riskini saptamada, farklı monoklonal gammopatileri ve diğer lenfoproliferatif bozuklukları sınıflandırmada, Waldenström makroglobulinemisi, hafif zincir amiloidozu, plazmasitomu olan hastaları öngörmede, iyi prognoza sahip semptomatik MM alt grubun tanımlanmasında klinik yarar sağladığı gösterilmiştir.

SON SÖZ:

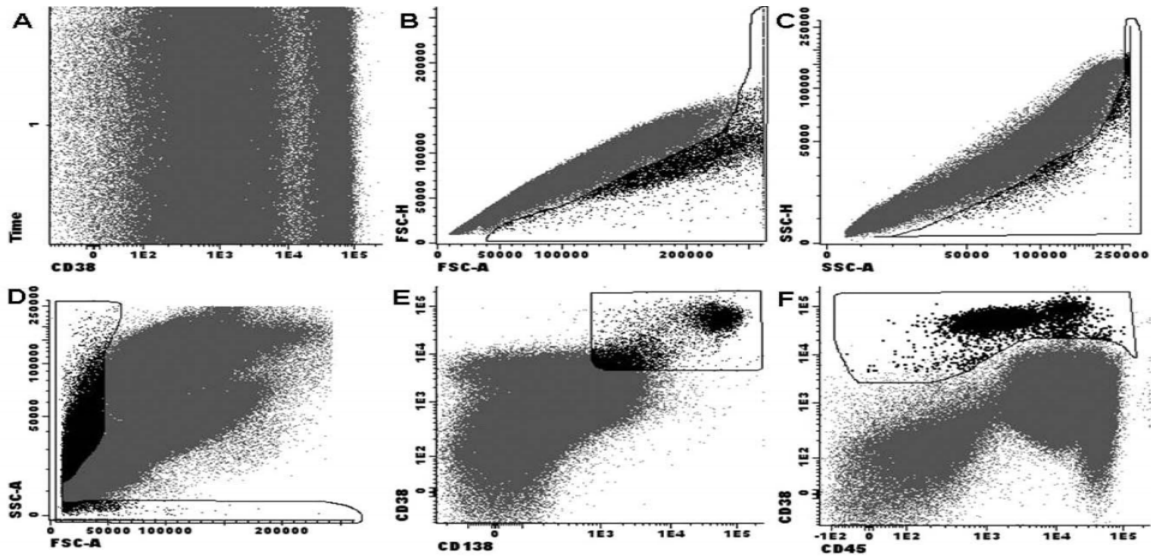
- **Normal plazma hücresi:** CD20, CD22 gibi pan-B hücre belirteçlerini ekspres etmez, yüzey membranında immunoglobulinleri (smlg) yoktur ve sitoplazmik poliklonal hafif zincir (cyKappa, cyLambda) boyanması gösterir.
- **Anormal plazma hücresi:** CD19, CD27, CD38, CD45 ve CD81'in azalmış ekspresyonunu; CD28, CD33, CD56, CD117, CD200'ün artmış ekspresyonunu ve CD20 ve smlg'nin asenkron ekspresyonu gösterir.

MM hücrelerinin hücre yüzey marker paterninin sitogenetik profil ile korelasyon gösterdiği, dahası MFC'nin muhtemel spesifik ilaç hedeflerini (örn: CD20, CD74, CD44v6 ve CD117) tanımlayabildiği ve böylece hedef tedavilerden fayda sağlayabilecek hasta alt gruplarının seçimine izin verdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca myelomonositik işaretler ve CD10'un kısa sağ kalım ve agresif hastalıkla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

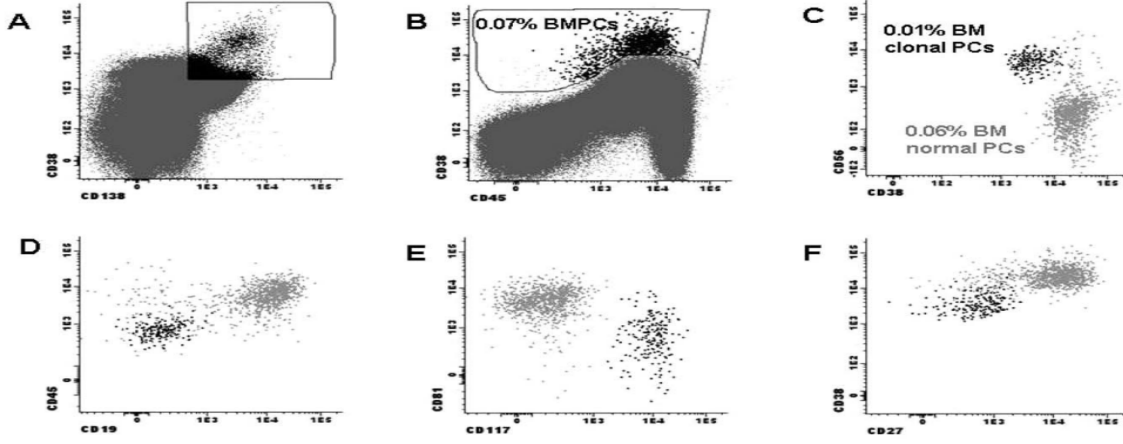
Diğer sitolojik yöntemlerle karşılaştırıldığında MFC'nin, plazma hücrelerinin yüzdesini yeterince temsil etmediği kabul edilmektedir. Bu fenomenden sorumlu olabilecek birkaç faktör olmasına rağmen, sık karşılaşılan faktörlerden biri; ilk kemik iliği örneğinin lama yayılması daha sonraki periferik kan ile dilüe olan kemik iliği örneğinden MFC analizi yapılmasıdır. Özellikle MRD değerlendirmesi sırasında geçerli ve kesin sonuçlar elde edebilmek için seyreltilmemiş kemik iliği numuneleri çok önemlidir ve akım sitometri temelli MRD değerlendirmesi için ilk kemik iliği örneğini kullanmak önerilmektedir. Kemik iliği plazma hücre yüzdesinin daha düşük elde edilmesine neden olan bir diğer faktör de plazma hücrelerin mekanik hasarlara karşı daha yüksek duyarlılıkları nedeniyle numune hazırlama sırasında kaybedilmesidir. Ayrıca kemik iliği yaymaları plazma hücreleri için sağlam bir niş yeri olarak işlev gören, lipid açısından zengin spiküllerden hazırlanır. Buna karşılık, akım sitometrik analiz sadece kemik iliği aspirasyon örneğindeki hücrelerden hazırlanır. Bir çalışmada miyeloma kemik iliği örneklerinden spikülleri izole edilip akım sitometrik analiz yapılmış ve plazma hücresinin yüzdesi aynı kemik iliği aspirasyon örneği ile karşılaştırıldığında yaklaşık % 40'lık bir artış olduğu gözlemlenmiştir.

SON SÖZ: Akım sitometri temelli MRD değerlendirmesi için ilk kemik iliği örneğini kısaca seyreltilmemiş kemik iliği numunelerini kullanmak önerilmektedir.

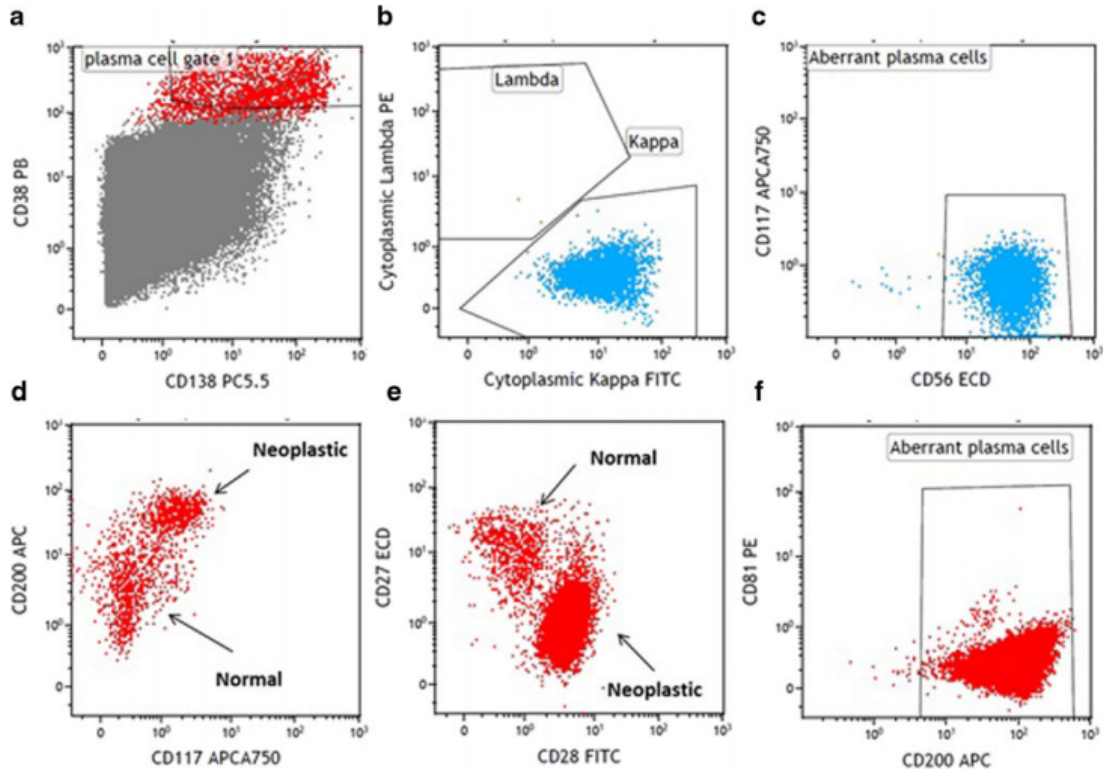
Sonuç olarak myelomalı hastaların tanısında MFC immunfenotiplemesi rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Hızlı ve kesin sonuç verebilen MFC, ayırıcı tanı çalışmaları sırasında, malign ve reaktif koşulları ayırt etmeye yardımcı olmakla beraber farklı monoklonal gammopatileri ve lenfoproliferatif bozuklukları sınıflandırmada da önemli bir rol oynamaktadır. MM hastalarında MRD durumunun tanımlanmasının önemi tartışılmazdır ve akım sitometri temelli MRD izlemi; hızlı, oldukça hassas ve uygun maliyetli olması nedeniyle gelecekte daha da yaygın olarak kullanılacak bir teknik gibi durmaktadır. İmmunfenotipleme, monoklonal gammopatilerin araştırılmasına büyük katkıda bulunmuştur ve immunoterapinin gelecek döneminde özellikle CD38, SLAMF7, PD-L1, BCMA gibi terapötik hedefler ile birlikte henüz keşfedilmemiş markerlerin tanımlanmasında ve izlenmesinde kritik bir öneme sahip olacaktır.



Şekil 3. Kemik iliği plazma hücresi bölgesinin tanımlanması için kapılama stratejisi örneği; Elde edilen verilerin kalitesini ve sürekliliğini değerlendirebilmek için zamana karşı CD38 grafiği (A), akış sırasında lazer önünden aynı anda geçen yapışık "dublet" hücreleri ayırabilmek için FSCA/FSCH; SSCA/SSCH grafiği (B ve C) ve debris hücrelerden ayırabilmek için FSCA/SSCA grafiği (D) kullanılır. Tüm olası plazma hücreleri: CD38⁺ ve CD138⁺ parlak eventler seçilerek (E) ve CD38⁺/CD45'e (F) karşı çizilen grafikte parlak eventlerden kapılama yapılarak belirlenir.



Şekil 4. Kemik iliği plazma hücresi bölgesinde bulunan normal ve neoplastik plazma hücrelerin grafiği: A ve B, tüm plazma hücreleri tanımlamak için yapılan kapılama stratejisini göstermektedir. Antijen ekspresyonundaki çoklu anormalliklere göre [CD56'ya karşı CD38 (C), CD45'e karşı CD19 (D), CD81'e karşı CD117 (E) ve CD38'e karşı CD27 (F) grafiklerinden elde edilen verilere göre] tespit edilen anormal plazma hücreler (siyah) ve normal plazma hücreler (gri) olarak gösterilmiştir.



Şekil 5. Anormal plazma hücrelerinin MFC ile tanımlanması. $CD38^+$ (parlak) ve $CD138^+$ hücreler kapılanarak plazma hücreleri belirlenir (a). Anormal plazma hücreleri: sitoplazmik Kappa/Lambda grafiğinden hafif zincir kısıtlaması (b), CD56 (c), veya

CD117'nin (d) aberran ifadesi, CD28 (e) veya CD200'nin (d,f) artmış ekspresyonu, CD27 (e) veya CD81'in (f) azalmış ekspresyonu ile normal plazma hücrelerinden ayrılır.

GÖRÜNTÜLEME

MM'da görüntüleme yöntemleri başlıca tanı, vertebra kollapsı ve spinal kord kompresyonu, tedavi yanıtı ve nüks hastalık ve soliter plazmasitomayı değerlendirilmek amaçlı kullanılabilir. Başlıca radyolojik yöntemler ise düz grafi, BT, MR ve PET/BT'dir.

I. Tanı için görüntüleme

1. Düz grafi ile kemik surveyi

- ☐ MM hastalarının yaklaşık %80'inde düz grafide kemik tutulumuna ait radyolojik bulgu vardır (%66 vertebra, %45 kaburgalar, %40 kafatası, %40 omuz, %30 pelvis ve % 25 uzun kemikler). Dirsekler ve dizlerin distalindeki bölgeler nadiren etkilenir. Hastalarının yaklaşık %20'sinde düz grafide anormal bir bulgu bulunmayabilir.
- ☐ Yeni tanı myelomun evrelendirme işleminin bir parçası olarak gerçekleştirilirse, kemik survey aşağıdakileri içermelidir:
 - ☐ Göğüs postero-anterior görüntüsü
 - ☐ Tüm omurga, humerus ve femurun antero-posterior ve lateral görüntüleri
 - ☐ Kafatasının lateral görüntüleri
 - ☐ Pelvisin anteroposterior görüntüsü
 - ☐ Herhangi bir semptomatik alanın görüntüsü

En büyük dezavantajı ise gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha düşük sensiviteye sahip olmasıdır.

2. Bilgisayarlı Tomografi

- ☐ Tüm vücut düşük doz BT, kemik surveye alternatiftir. Litik lezyonların saptanmasında kemik surveye göre kemiğin daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar. Özellikle vertebralarda, düz grafide kaçırılacak olan küçük litik lezyonlar (<5 mm) BT'de saptanabilir. Skapula ve sternum gibi düz grafi ile saptanması zor alanlarda potansiyel kırık riskleri tahmin edilebilir.
- ☐ Meduller infiltrasyonun gösterilmesinde MRI göre daha az duyarlıdır.
- ☐ MRI uygulanamıyorsa yumuşak doku tutulumunu göstermek, omurganın kırık stabilitesini değerlendirmek, omurilik ve kaudal kompresyonu göstermek, iğne biyopsileri ve cerrahi müdahalelere kılavuzluk etmek ve radyoterapi planlamak için de önerilir.

- Tüm vücut düşük doz BT, kafatası, sternum ve kostalar gibi değerlendirmek için zorluk çekilen bölgelerde iyi performans göstermektedir.

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

- Plazma hücreleri tarafından kemik iliği infiltrasyonunun saptanması için altın standarttır.
- Aksiyel iskelette lezyonların daha iyi tespit edilmesini sağlamak için kullanılan en hassas araçtır.
- Sternum ve skapula gibi kemik surveyde değerlendirmesi zor olan bölgeleri değerlendirmek için MRI önerilir.
- Kemik surveyi ile karşılaştırıldığında MRI'in kostalarda %50 oranında daha fazla lezyon tespit edebildiği gösterilmiştir.
- Spinal kord kompresyon şüphesi için tercih edilen tekniktir.
- MRI gerçekleştirilemediğinde, tüm vücut düşük doz BT bir alternatiftir ancak kemik iliği infiltrasyonu için daha düşük sensivite ve spesifiteye sahiptir.

4. Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi

- Tanı aşamasında kemik surveye göre olguların %40-60'ında daha fazla lezyon saptadığı gösterilmiştir. Bu önemlidir çünkü birden fazla fokal lezyonun saptanması, MM için tanısaldır ve tedavi için bir endikasyondur.
- SMM hastalarının değerlendirilmesi için önerilen bir görüntüleme tekniğidir.
- Omurga ve pelvisteki fokal lezyonların saptanmasında FDG-PET/BT 'nin duyarlılığı, MRI ile büyük ölçüde benzerdir.
- Yeni tanı non-sekretuar veya oligosekretuar MM hastalarının ve ekstrapedüller hastalıkların değerlendirilmesi için düşünülmelidir.
- Yeni tanı MM hastalarında prognostik bilgi sağlayabilir. Burada FDG-PET/BT ile kırık riskini öngörme yeteneği potansiyel önem taşımaktadır.

II. Vertebra kollapsı ve spinal kord kompresyonu

- BT, kırık riski taşıyan anstabil vertebrayı ve yumuşak dokuyu doğru bir şekilde tespit edebilir, kompleks kırıkların daha iyi görüntülerini sağlar ve vertebra kompresyonunun derecesini belirlemeye yardımcı olabilir.
- Hastanın klostrofobisi veya kontraendikasyonu nedeniyle, örneğin intraorbital metalik yabancı cisimler veya kalp pilleri nedeniyle MRI'in kullanılamadığı veya uygun olmadığı durumlarda acil BT kullanılabilir.

- MRI, spinal lezyonları değerlendirmek için en duyarlı ve spesifik görüntüleme yöntemidir. Vertebra kompresyon kırıklarının saptanmasını sağlar ve korda uzanım veya sinir kökü kompresyonunun seviyesinin ve derecesinin doğru değerlendirmesini sağlar. Bu nedenle, şüpheli kord kompresyonu durumunda seçilen acil görüntüleme yöntemidir.
- Spinal instabilite neoplastik skoru (SINS) sınıflandırması, ilgili seviyelerde vertebra stabilitesini değerlendirmek için yararlıdır. Bu kanıta dayalı sınıflandırmada; lezyonun omurgadaki yeri, ağrı, litik özellik, vertebra korpusundaki yükseklik kaybının yüzdesi ve arka kemik elemanlarının varlığı dikkate alınır: 0 ile 6 arasındaki bir puan stabil durumu, 7-12 belirsiz anstabil durumu ve 13-18 puan anstabil durumu gösterir.

III. Tedavi yanıtı ve nüks hastalık

- Yeni kemik semptomları ve nüks şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri önemlidir. Uluslararası Miyeloma Çalışma Grubu (IMWG), hastalık yanıt değerlendirmesine görüntülemeyi dahil etmiştir.

1. Kemik Survey ve BT

- Düz grafinin hastalık yanıtını değerlendirmede ve izlemede kullanımı sınırlıdır çünkü litik kemik lezyonları düz grafide çok nadiren iyileşme bulgusu gösterirler. Benzer şekilde, BT'nin de tedavi yanıtını değerlendirmede veya kemik lezyonlarını izlemek için yararlı olduğu düşünülmez.

2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

- Tedaviye cevabı değerlendirmek için konvansiyonel MRI yapılabilir ancak mümkünse tüm vücut difüzyon ağırlıklı MRI yapılmalıdır.

3. Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi

- FDG-PET/BT, MM'da aktif ve aktif olmayan hastalıkları ayırt edebilme özelliğinden dolayı, tedaviye yanıtı değerlendirmek, prognozu tahmin etmek ve tedavi kararlarını yönlendirmek için potansiyel olarak güçlü bir yöntemdir. Eski litik lezyon alanlarında ya da yeni alanlarda 18F-FDG'nin artan tutulumu nüksün erken bir göstergesidir.
- FDG-PET ile yanıt değerlendirmesinde, otoHHT sonrası dahil olmak üzere, tedaviden sonra negatif FDG-PET/BT'nin prognostik önemi vardır.

IV. Soliter plazmasitoma

- Soliter plazmasitomun mevcut tanımı; kemik iliği değerlendirmesi, omurga ve pelvisin MR görüntülemesinde birincil lezyon dışında hastalığın bulunmamasını gerektirir.

- Soliter plazmasitom ile MM ayırıcı tanısının yapılabilmesi amaçlı MRI kullanılması önerilir. Torakal ve lumbosakral MRI kullanıldığında hastaların üçte birinde ek lezyonlar gösterilebilir; bu da MRI yapılmadığında bazı hastaların olduğundan daha düşük evrelendirileceğini gösterir. Bununla birlikte, başka yerlerde hastalık yerlerinin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi için tüm vücut MRI düşünülmelidir.
- İlave hastalık alanlarının dışlanması ve soliter plazmasitom tanısı konması için FDG PET/BT veya tüm vücut MRI yapılmalıdır. FDG-PET/BT olguların %30-50'sinde düz grafi veya MRI ile gözden kaçan ek lezyonları saptamıştır.

TANI

MM hastaları; kemiklerde kırıklar, böbrek yetmezliği, anemi, hiperviskozite sonucu gelişen bulgular, tekrarlayan enfeksiyonlar, organlarda amiloid birikimi, sinir hastalığı ve kanda kalsiyum yüksekliği klinik belirtileri gibi çok farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. Kemik iliği ve kemik dışı tutulum sıklığı tanı anında %1-2 civarında iken, hastalık seyrinde bu oran %8'e çıkabilmektedir. Tanımlanan klinik durumların varlığında hastanın öyküsü, fizik muayene ve uygun laboratuvar yöntemleri ile MM tanısı konulmalı veya dışlanmalıdır. Tanı anında yapılması gerekli incelemeler Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Tanı anında yapılması gerekli incelemeler

Hasta öyküsü ve fizik muayene
Tam kan sayımı, çevre kanı yayması, retikülosit sayısı; Anemisi tek uç organ hasarı olanlarda vit-B12, folik asit, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, DAT
Eritrosit sedimentasyon hızı, kan üre azotu (BUN), kreatinin, kalsiyum, total protein, albumin, LDH, ürik asit, beta-2 Mikroglobulin (β2M) , CRP
İmmünglobin düzeylerinin tesbiti (nefelometrik yöntem ile)
SPE, İPE, SİFE, İİFE, SFLC analizi
Günlük idrar hafif zincir atılımı ve proteinüri/albuminüri
İskelet taraması (direkt grafi, düşük doz tüm vücut BT, MR veya PET/BT ile)
Kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi (monoklonal plazma hücre yüzdesi) ve kemik iliği örneğinden immunfenotipleme
Kemik iliği aspirasyonundan konvansiyonel sitogenetik ve floresan insitu hibridizasyon (FISH) analizi

DAT=direk antiglobulin testi, SPE= serum protein elektroforezi, İPE= idrar protein elektroforezi, SİFE= serum immün fiksasyon elektroforezi, İİFE= idrar immün fiksasyon elektroforezi, SFLC= serum serbest hafif zincir, BT= bilgisayarlı tomografi, MR=manyetik rezonans, PET=pozitron emisyon tomografisi.

MM çok sayıda plazma hücre hastalıklarından sadece bir tanesidir (Tablo 11). Uygun tedavi, tanının doğru konması ile mümkündür. Serum protein elektroforezi (SPE) denilen hastanın serumundaki proteinlerin ayrıştırılması esasına dayanan bir test ile monoklonal band (M bandı) denilen anormal ve fonksiyon görmeyen bir proteinin varlığı araştırılır. M bandı görülen her olgu MM olmadığı gibi, M bandı saptanmayan MM olguları da olabilir. 20 yılı aşkın deneyiminin yansıtıldığı ve monoklonal gamapati saptanan 1296 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada olguların %62'sinin MGUS, %3.5'inin SMM ve %15'inin MM tanısı aldığı saptanmıştır.

Tablo 11. Plazma hücre hastalıkları

Multiple Miyeloma (MM)
Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) (Hafif zincir tipinde MGUS, IgM MGUS ve IgM dışı MGUS)
Smoldering multiple myelom (SMM)
Soliter (tek) plazmasitoma
Minimal kemik iliği tutulumu ile seyreden soliter plazmasitoma
POEMS sendromu
Sistemik AL Amiloidozis
Önemi bilinmeyen biklonal gamapati
İdiopatik bence jones proteiünürisi
Waldenström makroglobulinemi
Plazma hücreli lösemi
Monoklonal immünglobulin depo hastalığı

Günümüzde MM hastalığının MGUS ve SMM evrelerinden geçerek oluştuğu anlaşılmıştır. MGUS tanısı almış vakaların aktif MM'a dönüşme potansiyeli yıllık yaklaşık %1 iken, SMM tanılı vakalar için bu oran yıllık yaklaşık %10 civarındadır. Her ne kadar MM hastaları MGUS aşamasından geçse de, her MGUS tanılı hastada MM gelişmemektedir. MGUS, miyeloma haricinde AL amiloidoz, Waldenström makroglobulinemi veya lenfoproliferatif bir hastalığa da dönüşebilir. t(4;14), del17p ve 1q kazanımı, SMM

vakalarının MM'a dönüşüm riskini arttırmaktadır. Sadece aktif MM olgularında tedavi endikasyonu olduğundan MGUS, SMM ve MM açısından ayırıcı tanının yapılması hayati önem taşımaktadır.

SON SÖZ: MGUS tanısı almış vakaların aktif MM'a dönüşme potansiyeli yıllık yaklaşık %1'dir.

SON SÖZ: SMM olgularının aktif MM'a dönüşme potansiyeli yıllık yaklaşık %10 civarındadır.

SON SÖZ: Sadece aktif MM olgularında tedavi endikasyonu vardır. Bu nedenle MGUS, SMM ve MM ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır.

Bu kitapçık içinde MM tanımı aktif (tedavi gerektiren) MM ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. MM tanı kriterleri zaman içinde çeşitli değişikliklere uğramıştır. Son olarak 2014 yılında IMWG, MM ve diğer plazma hücre hastalıklarının tanı kriterlerini revize etmiştir (Tablo 12, Tablo 13 ve Tablo 14). Yeni sınıflamada MM ilişkili organ hasarının tanımlanmasında kullanılan CRAB (hyperCalcemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions) bulguları, myelom tanımlayan olayların (miyeloma defining events-MDE) içerisine alınmıştır. Böylelikle CRAB bulguları olmayan vakalarda bir takım spesifik biyobelirteçler kullanılarak MM tanısı henüz uç organ hasarı meydana gelmeden konulabilmekte ve tedaviye erken başlama imkanı sağlanmaktadır.

SON SÖZ: Kemik iliğinde $\geq$ %10 monoklonal plazma hücre varlığı veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmasitoma varlığı olan bir olguda MDE bulgularından herhangi birinin saptanması aktif MM tanısı koydurur.

Günümüzde serum ve/veya idrarda M protein (M bandı = paraprotein) varlığı MM tanısı koymada artık önemini yitirmiştir, fakat sekretuar ve sekretuar olmayan tiplerin ayırımında halen kullanılmaktadır. Sonuç olarak, kemik iliğinde tek bir klondan kaynaklanan

$\geq$ %10 plazma hücre varlığı veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmasitoma varlığı olan bir olguda MDE bulgularından herhangi birinin saptanması aktif MM tanısı koydurur. Ayrıca, yeni sınıflamada malign plazma hücrelerine bağlı gelişen sinir hastalığı, amiloid madde birikimi, hiperviskozite belirtileri olması ve yılda ikiden fazla tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon varlığı MDE kriterleri içinde yer bulamamıştır.

SON SÖZ: Yeni sınıflamada sinir hastalığı, amiloid madde birikimi, hiperviskozite ve yılda ikiden fazla tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon varlığı MDE kriterleri içinde yer bulamamıştır.

MM hastalarında hastalığın tanısı ve evrelendirmesi açısından kemik tutulumunun belirlenmesi gereklidir. Plazma hücreleri kemikte eritici lezyonlar yaptığından değerlendirmede direkt grafiler kullanılmaktadır. İskelet taraması kapsamında mutlaka değerlendirilmesi gereken bölgeler; toraks, kalça, boyun, göğüs ve bel omurları, kafa, humerus, femur kemikleri ve semptomatik olan diğer kemiklerdir.

SON SÖZ: MM tanısı alan bir hastada kemik tutulumu olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir.

MM olgularında kemik sintigrafisi önerilmez. Öte yandan kemik tutulumunun yaygınlığını erken belirlemede ve soliter (tek) plazmasitoma tanısını kesinleştirmek amacı ile düşük dozda tüm vücut BT, tüm vücut MR veya PET/BT direkt grafiye nazaran üstün bulunmuştur ve kullanım sıklıkları günümüzde giderek artmaktadır. Özellikle soliter plazmasitoma lokal radyoterapi ile tedavi edilirken, aktif MM ve kemik iliğinde $\geq$ %10 klonal plazma hücresi saptanan soliter plazmasitoma olgularının (yeni sınıflamada MM olarak tanımlanmakta) sistemik kemoterapiden fayda göreceği akılda tutulmalıdır.

Tablo 12. IMWG tanı kriterleri

Aşağıdaki her iki kriter de karşılanmalıdır;	
1. Kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin oranı $\geq$ %10 veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya ekstramedüller plazmasitoma	
2. Bir veya daha fazla myelom tanımlayan olay (MDE) varlığı:	
a. Zemindeki plazma hücre bozukluğuna bağlanabilen uç organ hasarı kanıtı, spesifik olarak;	
- Hiperkalsemi: serum kalsiyum değerinin normalin üst sınırından >1 mg/dL yüksek olması veya >11 mg/dL olması	
- Böbrek yetmezliği: kreatinin klirensinin <40 mL/dk olması veya serum kreatinin >2 mg/dL olması	
- Anemi: hemoglobin değerinin normalin alt sınırından >2 g/dL daha düşük olması veya hemoglobin değerinin <10 g/dL olması	
- Kemik lezyonları: direkt grafi, BT veya PET/BT’de bir veya daha fazla osteolitik lezyon varlığı	
b. Klonal kemik iliği plazma hücre oranının $\geq$ %60 olması	
c. Tutulu/tutulu olmayan serum serbest hafif zincir (SFLC) oranı ≥ 100 (tutulu FLC seviyesi ≥ 10 mg/dL olmalı)	
d. MR görüntülemeye >1 fokal lezyon varlığı (her bir lezyon en az 5 mm olmalı)	

Tablo 13. SMM tanı kriterleri

TANI	SMM*
M protein (IgG veya IgA tipte)	Serumda ≥ 3 g/dL veya İdrarda ≥ 500 mg/gün
Kemik İliği	Klonal plazma hücre oranı %10 - %59
MDE/Amiloidoz	(-)

*Tüm kriterler karşılanmalıdır.

Tablo 14. MGUS tanı kriterleri

TANI	IgM dışı MGUS*	IgM MGUS*	Hafif zincir MGUS*
M protein	Serumda IgM dışı tipte (IgG veya IgA) < 3 g/dL	Serumda IgM tipte < 3 g/dL	İdrarda M protein < 500 mg/gün
Kemik İliği	Klonal plazma hücre oranı < %10	Lenfoplazmasitik infiltrasyon < %10	Klonal plazma hücre oranı < %10
Ek kriter(ler)	-Plazma hücre proliferatif bozukluğa bağlanabilecek uç organ hasarı (CRAB gibi) olmaması	-Lenfoproliferatif bozukluğa bağlanabilecek; anemi, konstitüsyonel semptomlar, hiperviskozite, lenfadenopati veya hepatomegali olmaması	-Plazma hücre proliferatif bozukluğa bağlanabilecek; uç organ hasarı olmaması - İmmunfiksasyonda Ig ağır zincir ifadesinin olmaması -Tutulu hafif zincir seviyesinde artış olması** - Anormal FLC oranı (<0.26 veya >1.65)

*Tüm kriterler karşılanmalıdır. ** Oran > 1.65 olan hastalarda artmış kappa FLC ve < 0.26 olan hastalarda artmış lambda FLC

Yüksek riskli SMM'un MM'a yıllık dönüşüm riski yaklaşık %25 civarındadır ve hemen hemen vakaların büyük çoğunluğu 2 yıl gibi kısa bir sürede aktif MM olarak karşımıza gelmektedir. Her ne kadar yüksek riskli SMM hastalarında gözlem yerine erken başlanacak olan lenalidomid + deksametazon (Rd) tedavisi ile OS avantajı randomize bir çalışmada gösterilmiş olsa da, bu erken tedavi önerisi için devam eden diğer çalışmaların sonuçlarını beklemek uygun olacaktır. SMM tanısı konulmuş vakada özen gösterilmesi gerekli husus hastanın takibinin görüntüleme dahil 3-6 aylık periyotlarla düzenli olarak yapılmasıdır.

SON SÖZ: Yüksek riskli SMM'un aktif miyeloma yıllık dönüşüm riski yaklaşık %25 civarındadır.

SON SÖZ: Yüksek riskli SMM hastalarında gözlem yerine erkenden başlanacak olan lenalidomid + deksametazon tedavisi ile sağkalım avantajı gösterilmiştir. Ancak devam eden diğer çalışmaların sonucu beklemek gerekmektedir.

SON SÖZ: Yüksek riskli SMM hastalarında 3-6 aylık periyotlarla düzenli olarak takip yapılmalıdır.

Yüksek riskli SMM denildiğinde;

1. Serum M protein ≥ 30 g/L
2. IgA SMM
3. İki tutulu olmayan immunglobulin (Ig) izotipinde azalmanın olduğu immunoparezi
4. Serum tutulu/tutulu olmayan FLC oranı ≥ 8 (fakat ≤ 100)
5. M protein seviyesinde progresif artış
6. Kemik iliği klonal plazma hücreleri %50 - %60
7. Anormal plazma hücre immunfenotipi (kemik iliği plazma hücrelerinin $\geq$ %95 klonaldır) ve bir veya daha fazla tutulu olmayan Ig izotipinde azalma
8. t(4;14) veya del 17p veya 1q kazanımı
9. Dolaşan plazma hücre sayısında artış
10. MR'da yaygın anormallikler veya 1 fokal lezyon
11. Zeminde osteolitik kemik yıkımı olmadan PET/BT'de artmış tutulum gösteren fokal lezyon varlığı anlaşılır.

Monoklonal plazma hücrelerinin salgıladığı paraproteinler yeterli miktara ulaştığında SPE ve İPE'de görünür hale gelirler. SPE ve İPE, M bandının varlığını gösterirken, M bandını oluşturan monoklonal proteinin hafif ve/veya ağır zincir tipi serum immunfiksasyon elektroforezi (SİFE) ve idrar immunfiksasyon elektroforezi (İİFE) ile değerlendirilir (Şekil 6, 7 ve 8). İFE tetkikinde karışımındaki proteinler ayrıştırıldıktan sonra antijen-antikor çökme işlemi uygulanarak paraprotein tipi ve miktarı net olarak ortaya konabilmektedir. En sık görülen paraprotein IgG (%60)'dır (Tablo 15).

SON SÖZ: Serum/idrar protein elektroforezi (SPE/İPE) M protein varlığını gösterir. SPE'de gamma bölgesinde tabanı dar sivri pik varlığı M proteinini gösterir.

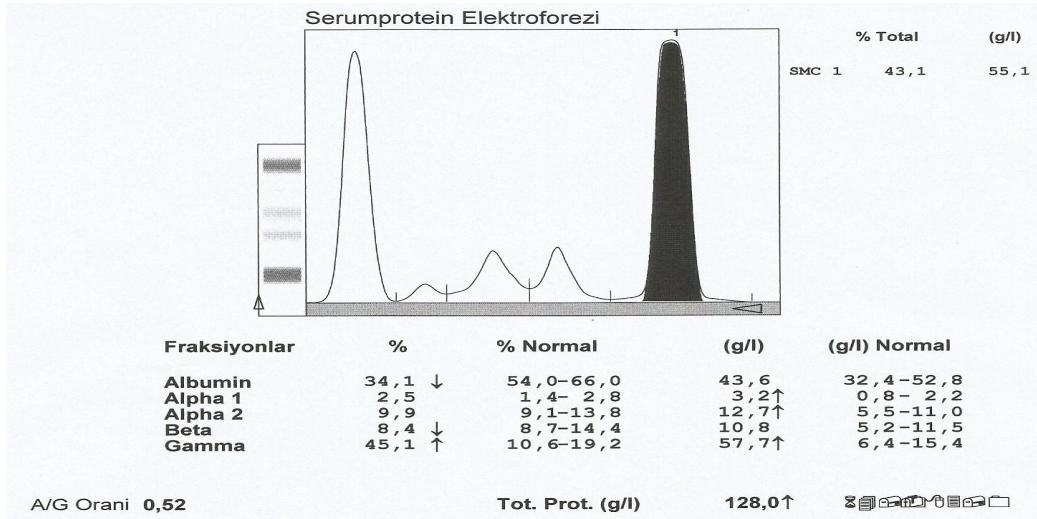
SON SÖZ: Hangi tip M protein (IgG/A/M/D/E/kappa/lambda) olduğu serum/idrar immünfiksasyon elektroforezi (SİFE/İİFE) ile tespit edilir.

MM hastalarının bir kısmında hafif ve ağır zincirleri içeren tam bir paraprotein sentez edilirken, bazı olgularda sadece hafif zincir sentezi (hafif zincir MM) olabilir. Az sayıda olguda (yaklaşık %2) ise paraprotein sentezi ya hiç olmaz (non-sekretuar) veya SPE/İPE ile tespit edilebilecek düzeyin altında (oligosekretuar) kalabilir. Paraprotein varlığını saptamada İFE, SPE ve İPE ile kıyaslandığında daha hassas iken günümüzde en duyarlı yöntem serum serbest hafif zincir (SFLC) analizidir.

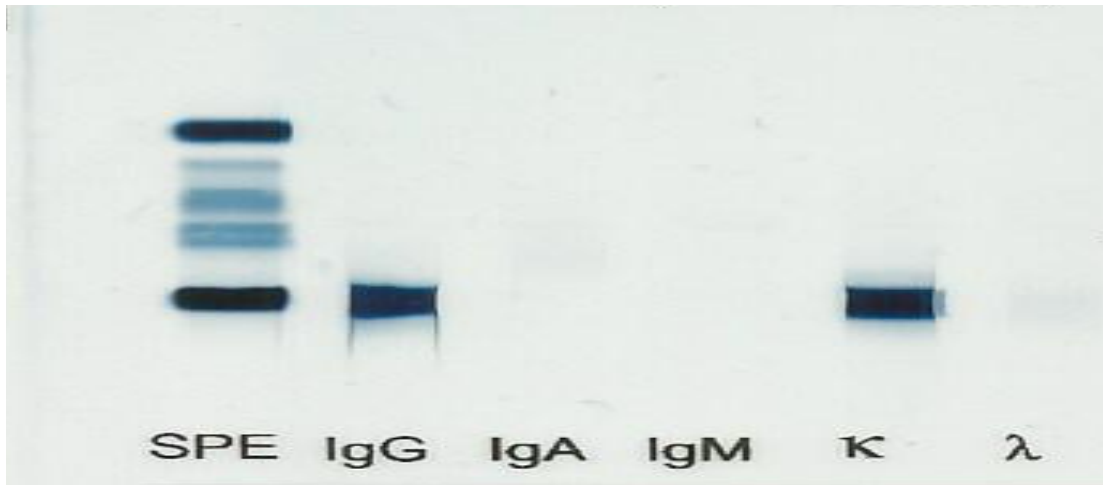
SON SÖZ: MM hastalarının %1-2'sinde serum ve idrarda monoklonal protein tespit edilemez (non-sekretuar).

SON SÖZ: Paraprotein varlığını saptamada günümüzde en duyarlı yöntem serum serbest hafif zincir (SFLC) analizidir.

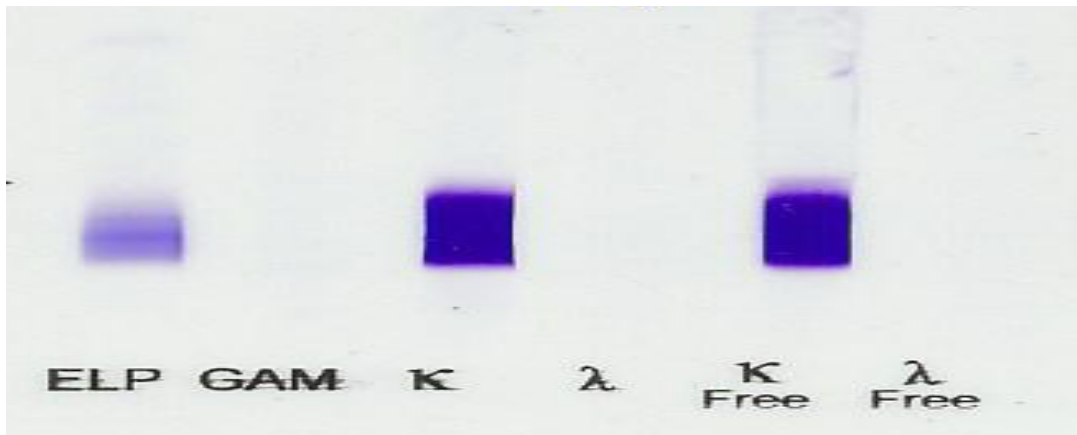
Biklonal gammopatiler, iki farklı monoklonal proteinin eş zamanlı ortaya çıkışı ile tanımlanır. Biklonal gammopati, tüm myelomların yaklaşık % 1-5'ini oluşturur. En sık IgG ve IgA (% 53) kombinasyonu, ardından IgM ve IgG (% 24) kombinasyonu görülür. Farklı literatürlere göre, bir monoklonal gammopati içerisindeki bir monoklonal hücre klonu, biklonal gammopati oluşturabilir veya iki farklı monoklonal hücre klonundan kaynaklanabilir. Biklonal gammopati ve monoklonal gamopatiler arasında klinik özellikler ve tedaviye yanıt açısından anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir.



Şekil 6. Serum protein elektroforezinde monoklonal pik (M pik) örneği



Şekil 7. Serum immunfiksasyon elektroforezinde IgG kappa miyeloma örneği



Şekil 8. İdrar immunfiksasyon elektroforezinde kappa tipi monoklonal bant

Tablo 15. MM’da monoklonal anormal immunglobulinlerin görülme sıklığı

Tip	Sıklık
IgG	%60
IgA	%20
Hafif zincir	%18
IgD	%2
Biklonal	%2
Nonsekretuar	%1
IgE ve IgM	<%1

Osteosklerotik Miyeloma (POEMS sendromu)

POEMS sendromu ismini aşağıda belirtilen bulguların koyu renkli işaretlenmiş baş harflerinden almaktadır; **P**olinöropati, **O**rganomegali (Lenfadenomegali, splenomegali, hepatomegali), **E**ndokrinopati (hipogonadizm, hipotiroidi), **M**onoklonal gamapati ve **S**kin lezyonları (hiperpigmentasyon, hipertrikoz). Tanı osteosklerotik kemik lezyonundan alınan biopsi ile konur. Kemik iliği plazma hücreleri genelde %5’in altındadır. Lambda tipi M proteini tespit edilir: genellikle <3 gr (ortalama 1.1 g). Anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği yoktur. Papil ödemi varlığı dışında kranial sinir tutulumu olmaz ve otonom sinir sistemi sağlam kalır. Eritrositoz (polistemi) ve trombositoz görülebilir.

Tanı için zorunlu 2 majör ve diğer majör kriterlerden en az biri ve minör kriterden en az birinin olması gereklidir (Tablo 16). POEMS sendromu Castleman hastalığının plazma hücre artışı ile seyreden formunun bir parçası olabilir. En sık ölüm sebebi infeksiyon ve kardiyovasküler yetmezliktir.

Tablo 16. POEMS sendromu tanı kriterleri

A. Zorunlu major kriterler: ☐ Motor bozukluğun ön planda olduğu kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati ☐ Monoklonal plazmaproliferatif hastalık
B. Diğer majör kriterler ☐ Castleman hastalığı ☐ Sklerotik kemik lezyonları ☐ Vasküler endotelial büyüme faktörü yüksekliği
C. Minör kriterler: ☐ Organomegali (SM, HM, LAP) ☐ Ödem (ödem, plevral effüzyon veya asit) ☐ Endokrinopati (adrenal, tiroid, hipofiz, gonadal, paratiroid, pankreatik) ☐ Cilt değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipertrikoz, pletora, hemanjiomlar, beyaz tırnaklar, akrosiyanoza) ☐ Papil ödemi ☐ Trombositoz, politemi
D. Diğer bozukluklar: ☐ Parmaklarda çomaklaşma, kilo kaybı, , hiperhidrozis ☐ Pulmoner hipertansiyon, restriktif akciğer hastalığı, trombotik eğilim, artraljiler, kardiyomiyopati (sistolik disfonksiyon), ateş, düşük vitamin B₁₂ düzeyleri, ishal

ÖLÇÜLEBİLİR HASTALIK

MM tanısı konduktan sonra yapılması gereken hastanın ölçülebilir hastalığı olup olmadığını saptamaktır (Tablo 17). Bu amaçla serum ve idrarda M bandının kantitatif ölçümünün yapılması gerekir. Serumda M bandını oluşturan ağır zincir miktarı SPE ve serum Ig düzeylerinin tayini ile belirlenebilir. SPE grafiğinde izlenen M proteininin yüzdesi total protein düzeyi ile çarpılarak serumda M proteininin kantitatif düzeyi belirlenir. Örneğin serumda total protein düzeyi 10 g/dL olan ve SPE’inde M bandı %50 saptanan bir MM olgusunda serumda ölçülebilir M bandı düzeyi 5 g/dL olacaktır.

SON SÖZ: MM hastalarında SPE grafiğinde izlenen M proteininin yüzdesi total protein düzeyi ile çarpılarak serumda M proteininin kantitatif düzeyi belirlenmelidir. Yanıt değerlendirirken de aynı yöntem tekrar edilmelidir.

SPE grafiğinde M bandının sağlıklı değerlendirilemediği olgularda nefelometrik yöntem ile ölçülen serum immunglobulin düzeyleri ölçülebilir hastalık değerlendirmesinde kullanılabilir. Ancak SPE temelli yöntem ile nefelometrik yöntem kullanılarak elde edilen sonuçların eşdeğer olmadığı, hastada tanı anında hangi yöntem kullanıldı ise tedavi yanıtının da aynı yöntem ile belirlenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

SON SÖZ: MM hastalarında ölçülebilir hastalık değerlendirmesinde SPE M protein yüzdesi ve serum total protein miktarları bilinmelidir.

Öte yandan ölçülebilir hafif zincir değerlendirmesinde idrarda total protein atılımı ve İPE grafiğinde izlenen monoklonal hafif zincire ait M bandının kullanılması esastır. Örneğin; 24 saatlik idrarda 6 g/gün protein atılımı olan ve İPE grafiğinde hafif zincire ait M bandı %80 düzeyinde saptanan bir olguda ölçülebilir hafif zincir miktarı 4.8 g/gün olacaktır. Nefelometrik yöntem ile bakılan hafif zincir [kappa (κ), and lambda (λ)] düzeyleri hafif zincire ait ölçülebilir M bandının değerlendirilmesinde güvenilir değildir.

SON SÖZ: Ölçülebilir hastalık tespiti için nefelometrik yöntem güvenilir değildir.

Tablo 17. Ölçülebilir hastalık kriterleri

Serum M proteini ≥ 1 g/dL

İdrarda M proteini atılımı ≥ 200 mg/gün

Monoklonal serum serbest hafif zincir (SFLC) > 10 mg/dL (SFLC oranı anormal olmak koşulu ile)

EVRELEME

Günümüzde MM hastalarının evrelemesinde Durie-Salmon (DS) ve uluslararası evreleme sistemi [International Staging System (ISS)] kriterlerine ek olarak yeni bir sınıflama olan R-ISS (revize ISS) de kullanılmaktadır. 1975 yılında 71 olgu üzerinde yapılan bir çalışma sonrası önerilen DS evreleme sistemi hastalık yükünün matematiksel modellemesine dayanmaktadır. Öte yandan DS kriterlerinden 30 yıl sonra tanımlanan ISS kriterleri 10750 hasta üzerinden elde edildi ve günlük pratikte uygulaması kolay olduğundan daha çok tercih edilmektedir. Ancak, 4445 yeni tanı MM hastasından elde edilen LDH ve FISH sonuçları, ISS ile kombine edilerek daha geçerli bir evreleme sistemi olan R-ISS'nin güncel pratikte yerini almasını sağlamıştır. Tanı anında MM hastalarında DS ve ISS yanı sıra mümkünse R-ISS evresinin de belirlenmesi önerilmektedir (Tablo 18). ISS ve R-ISS ile sağkalım arasındaki ilişki Tablo 19 ve 20'de verilmiştir.

Tablo 18. Evreleme sistemleri

Evre	DS	ISS	R-ISS
I	Tüm kriterlerin varlığı: ☐ Hb > 10 g/dL ☐ $Ca^{+2} \leq 12$ mg/dl ☐ Kemik grafileri normal veya sadece soliter plazmasitoma ☐ Düşük M komponenti üretimi ➤ IgG < 5 g/dL ➤ IgA < 3 g/dL ➤ Bence-Jones proteini < 4 g/gün	☐ Serum $\beta 2M$ < 3.5 mg/L ☐ Serum albümin ≥ 3.5 g/dL	☐ Serum $\beta 2M$ < 3.5 mg/L ☐ Serum albümin ≥ 3.5 g/dL ☐ Yüksek riskli sitogenetik olmaması ☐ Normal serum LDH düzeyi
II	Evre I ve III'e girmeyen olgular		
III	En az biri: ☐ Hb < 8.5 g/dL ☐ $Ca^{++} > 12$ mg/dL ☐ İlerlemiş litik kemik lezyonları	☐ Serum $\beta 2M \geq 5.5$ mg/L	☐ Serum $\beta 2M \geq 5.5$ mg/L ☐ Yüksek risk sitogenetik varlığı [t(4;14),

	☐ Yüksek M proteini üretimi ➤ IgG < 7 g/dL ➤ IgA < 5 g/dL ➤ Bence-Jones proteini < 12 g/gün		t(14;16), del17p] veya artmış serum LDH seviyesi
Alt sınıflama	A: normal böbrek fonksiyonları (serum kreatinin < 2 mg/dL); B: anormal böbrek fonksiyonları (serum kreatinin ≥ 2 mg/dL)		

Tablo 19. ISS ile sağkalım arasındaki ilişki

Evre	Medyan OS
ISS-1	62 ay
ISS-2	44 ay
ISS-3	29 ay

Tablo 20. R-ISS ile sağkalım arasındaki ilişki

Evre	PFS	OS
R-ISS 1	66 ay	Medyan sağkalıma henüz ulaşılammış
R-ISS 2	42 ay	83 ay
R-ISS 3	29 ay	43 ay

PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME

MM olgularında yüksek risk tanımı konusunda farklı görüşler olmakla birlikte tanı anında eldeki tüm olanaklar kullanılarak hastaların risk grubunun belirlenmesinde fayda vardır. Plazma hücrelerinin proliferasyon oranı, plazma hücre işaretleme endeksi (plasma cell labeling index - PCLI) kullanılarak belirlenir. PCLI ve gen ekspresyon profili (GEP) gibi incelemeler ancak özel laboratuvar koşullarında değerlendirilebilirken diğer klinik ve laboratuvar belirteçlerin günlük pratikte daha rahat kullanılabileceği görülmektedir. Hastanın

klirik özellikleri, tümör yükü ve malign plazma hücrelerinin genetik yapısının birlikte değerlendirildiği risk belirleme sistemi kullanılabilir (Tablo 21). Standart riskli hastalarda medyan sağkalım > 7 yıl iken, yüksek riskli hastalarda tandem otoHHT'ye rağmen yaklaşık 3 yıl civarındadır. OtoHHT'ye uygun vakalarda 4 yıllık OS oranları günümüzde %80'i aşmıştır. Tablo 21'de belirtildiği üzere konak faktörleri, tümör yükü ve tümör biyolojisinin (sitogenetik anormallikler) yanı sıra tedaviye cevap da sağkalımı tahmin etmede önemli bir kriterdir.

SON SÖZ: Standart riskli hastalarda medyan OS > 7 yıl iken, yüksek riskli hastalarda yaklaşık 3 yıl civarındadır.

Tablo 21. Prognostik değerlendirme

Belirteçler	Standart risk	Yüksek risk
Konak faktörleri	☐ PS (ECOG) 0-2 ** ☐ Normal böbrek fonksiyonları	☐ PS (ECOG) 3-4 ☐ Serum kreatinin ≥ 2 mg/dL ☐ İleri yaş
Tümör yükü	☐ DS Evre I-II	☐ DS Evre III
Tümör biyolojisi	☐ Hiperdiploidi, ☐ t (11; 14), ☐ t (6; 14)	☐ t (4; 14)*; ☐ t(14; 16); ☐ t(14; 20); ☐ del17p; ☐ non-hiperdiploid karyotip ☐ Yüksek LDH ☐ Yüksek PCLI ☐ Yüksek riskli GEP

*Bortezomib bazlı tedavi alanlarda orta risk grubunda değerlendirilir. PCLI= plazma hücreli işaretleme indeksi, GEP= gen ekspresyon profili, DS=Durie salmon. ** PS (performans durumu), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (Hastanın performans durumunun belirlenmesi için kullanılan ölçek)

NOT: Herhangi 3 veya daha fazla sitogenetik anormalliğin kombinasyonu çok yüksek risk olarak tanımlanır.

MGUS'un aktif hastalığa dönüşüm risk faktörleri:

- 1) IgG dışı paraprotein
- 2) Serum M-proteini > 1,5 gr/dL
- 3) Anormal serbest hafif zincir oranı (< 0,26 ya da > 1,65 k/l)

Tablo 22'de MGUS progresyonu için önerilen risk faktörleri sayısına göre 20 yılda malign hastalık gelişme riski özetlenmiştir.

Tablo 22. MGUS risk sınıflaması

Risk grubu	Risk faktörü sayısı	20 yılda malign hastalık riski
Düşük	0	% 5
Orta-Düşük	1	% 21
Orta-Yüksek	2	% 37
Yüksek	3	% 58

Asemptomatik myelomun aktif miyeloma dönüşüm risk faktörleri:

- 1) Kemik iliğinde plazma hücre oranı > %10
- 2) Serum M proteini > 3 gr/dL
- 3) Anormal serum serbest hafif zincir oranı (k/l < 0,125 ya da > 8 k/l)

Tablo 23'te asemptomatik myelomadan aktif myelomaya progresyon için önerilen risk faktörleri sayısına göre 5 yılda malign hastalık gelişme riski özetlenmiştir.

Tablo 23. Asemptomatik miyeloma risk sınıflaması

Risk grubu	Risk faktörü sayısı	5 yılda aktif miyeloma riski
Düşük	1	% 25
Orta	2	% 51
Yüksek	3	% 76

YANIT DEĞERLENDİRME

Tedavi seçeneklerinin gittikçe karmaşık bir hale geldiği günümüzde MM hastalarının tedaviye yanıtının subjektif değerlendirmelerden ziyade kanıta dayalı kriterlere dayanması gerektiği açıktır. Bu nedenle MM hastalarında yanıt değerlendirmesi IMWG tarafından yayımlanan rehberlere göre yapılmalıdır (Tablo 24).

IMWG son düzenleme ile klasik yanıt kriterlerine ek olarak MRD bakmanın ve PET/BT kullanmanın önemine vurgu yapmıştır. MRD, akım sitometri veya moleküler yöntemler ile bakılabilir. Akım sitometri ile klonal plazma hücre değerlendirmesi ve moleküler yöntemler ile allel spesifik oligonükleotid (ASO) analizlerinin yapılabildiği merkezlerde yanıt düzeylerinin daha derin olarak değerlendirilmesi mümkündür. Çoğu çalışmada MRD durumu ile OS arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuş olmasına rağmen, günümüzde prospektif veri olmaması nedeniyle MRD durumuna bakılarak tedaviyi değiştirme, tedavinin yoğunluğunu artırma veya tedaviyi sonlandırma kararını almak henüz mümkün görünmemektedir.

Benzer şekilde PET/BT ile ekstramedüller plazmasitomayı dışlamak mümkün iken, günümüzde halen kemik iliği incelemesinden vazgeçebilmiş değiliz. Bu nedenlerden dolayı sayılan koşulların sağlanamadığı ünitelerde SPE, İPE, SİFE, İİFE ve kemik iliği incelemeleri ile yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır.

Tablo 24. Yanıt Değerlendirmesi

KATEGORİ	KRİTER
Mükemmel tam yanıt (sTR)	Tam yanıt kriterlerine ek olarak; normal serbest hafif zincir (FLC) oranı ve immunhistokimya ile kemik iliği biyopsisinde klonal plazma hücresi olmaması.
Tam yanıt (TR)	SİFE ve İİFE (-), Plazmasitom yok ve Kemik iliği plazma hücresi < %5'dir.
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	(1) SPE/İPE (-) ancak İFE (+) veya (2) Serum M proteini $\geq$ %90 azalma ve idrar M protein seviyesi < 100 mg/gün
Kısmi yanıt (PR)	SPE = M protein $\geq$ % 50 azalma ve İPE = M proteini $\geq$ % 90 azalma veya günlük atılım < 200 mg *Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa; M protein yerine tutulu olan ve olmayan FLC seviyeleri arasındaki farkın $\geq$ %50

	azalması * Serum veya idrar M proteinleri yanı sıra serum hafif zincir de ölçülemiyorsa; M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması *Bu kriterlere ek olarak eğer başlangıçta varsa yumuşak doku plazmasitom boyutlarında $\geq$ %50 azalma.
Stabil hastalık	CR, VGPR, PR veya ilerleyici hastalık kriterlerine uymayan hastalık.
Minimal yanıt (MR)	SPE = M protein % 25-49 azalma İPE = M proteini % 50-89 azalma *Bu kriterlere ek olarak eğer başlangıçta varsa yumuşak doku plazmasitom boyutlarında $\geq$ %25-49 azalma.
İlerleyici Hastalık (PD)	Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin veya daha fazlasının olması; *Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 artış olması; - Serum M proteini (mutlak artış $\geq$ 0.5 g/dL) ve/veya - Serum M proteininde artış $\geq$ 1 g/dL (en düşük M proteini $\geq$ 5 g/dL iken) - İdrar M proteini (mutlak artış $\geq$ 200 mg/gün) ve/veya - Serum ve idrar M protein düzeyleri ölçülemeyen hastalarda tutulu olan ve olmayan serbest hafif zincir (FLC) arasındaki fark (mutlak artış 10 mg/dL üzerinde olmalı) - Serum ve idrar M protein düzeyleri yanı sıra serum hafif zincir de ölçülemeyen hastalarda kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış $\geq$ %10 olmalı) - Yeni lezyon veya lezyonlarının ortaya çıkması; birden fazla lezyonun ölçülen maksimum dikey çaplarının toplamının $\geq$ %50'i aşması; daha önceden var olan ve kısa aksı > 1cm olan lezyonun en uzun çapında $\geq$ %50 artış; dolaşan plazma hücrelerinde $\geq$ %50 artış

Tablo 25. Yanıt Değerlendirmesi

KATEGORİ	KRİTER
Klinik nüks	Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin veya daha fazlasının olması; - Hastalığın ve/veya uç organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı - Yeni yumuşak doku plazmasitomlarının veya kemik lezyonlarının gelişmesi - Var olan plazmasitom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış olması - Hiperkalsemi (>11 mg/dL) - Hemoglobinde ≥ 2 g/dL azalma (tedavi veya myelom dışı durumlar ile ilişkisi olmayan) - Serum kreatininde 2 mg/dL veya daha fazla artış (myelom ile ilişkili olmalı) - Hiperviskozite varlığı
Tam yanıt sonrası nüks	Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin veya daha fazlasının olması; - İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması ve/veya - Kemik iliğinde plazma hücresinin $\geq \%5$ saptanması ve/veya - Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (örneğin; yeni plazmasitoma, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) ortaya çıkması
MRD negatifliği sonrası Nüks	Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin veya daha fazlasının olması; - MRD negatiflik durumunun kaybı (NGF, NGS veya pozitif görüntüleme ile) ve/veya - İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması ve/veya - Kemik iliğinde klonal plazma hücresinin $\geq \%5$ saptanması ve/veya - Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (örneğin; yeni plazmasitoma, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) ortaya çıkması

Tablo 26. Yanıt Değerlendirmesi

KATEGORİ	KRİTER
İmmunfenotipik tam yanıt	TR + yeni kuşak flowsitometri (NGF) ile kemik iliği aspirasyon örneğinde aberan fenotipli klonal plazma hücresinin olmadığı gösterilmesi (hassasiyet 10^5 çekirdekli hücre içerisinde 1 hücreyi saptama veya daha yüksek olmalı)
Moleküler tam yanıt	TR + yeni kuşak sekanslama (NGS) ile klonal plazma hücresinin olmadığı gösterilmesi (hassasiyet 10^5 çekirdekli hücre içerisinde 1 hücreyi saptama veya daha yüksek olmalı)

Kitapçığın başında da belirtildiği gibi son yıllarda plazma hücre hastalıklarının temelini daha iyi anlaşılması hedefe yönelik tedavi seçeneklerini arttırmıştır. Bu bağlamda kombinasyon tedavileri karmaşılaşmakta ve tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlüğünün değerlendirilmesi güçleşmektedir. Bu nedenle MM ile ilgili yayınların doğru irdelenebilmesi için bazı temel kavramların iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu tanımlar Tablo 27, Tablo 28 ve Tablo 29’da özetlenmiştir.

Günlük pratikte MM olgularında nüks kaçınılmazdır. Ancak hastada nüks sırasında tedavi gereksinimi olup olmadığını saptamak için nüksün alt tipinin belirlenmesi gerekmektedir. Bugün için aktif hastalık göstergesi taşımayan nüks hastalarda (paraprotein nüks) klinik çalışma dışında tedavi endikasyonu bulunmamaktadır.

SON SÖZ: Aktif hastalık göstergesi taşımayan nüks hastalarda (paraprotein nüks) klinik çalışma dışında tedavi endikasyonu bulunmamaktadır.

Öte yandan nüks ve dirençli MM olgularının bir alt grubunu oluşturan ilerlemeyen ve tedaviye yanıtız (non-progressive/non-responsive) hastaların varlığı akılda tutulmalıdır. Bu grupta yer alan hastalarda tedavi uygulanmasa dahi uzun süre klinik ilerleme olmayabilir.

Tablo 27. Tedavi sonlanım noktalarının tanımları

Son nokta	Tanım
TTP (time to progression; progresyona kadar geçen zaman)	Tedavi başlangıcından hastalık ilerlemesine kadar geçen süre
PFS (progression free survival; progresyonsuz yaşam süresi)	Tedavi başlangıcından ölüm (sebebi fark etmez) veya hastalık ilerlemesine kadar geçen süre
EFS (event free survival; olaysız yaşam süresi)	Olayın tanımına bağlıdır ve genellikle PFS ile benzer
DFS (disease free survival; hastalıksız yaşam süresi)	TR başlangıcından nüks görülene kadar geçen süre
DOR (duration of response; yanıt süresi)	Kısmi yanıt (PR) hastalık ilerlemesine kadar geçen süre

Tablo 28. Paraprotein nüks tanımı

PARAPROTEİN NÜKS
Klinik nüks olmayan hastada;
☐ ≤ 2 ay içinde en az iki ölçümde M komponentinin 2 kat artışı veya ☐ serum M proteininin ≥ 1 g/dL artması veya ☐ idrar M proteini ≥ 500 mg/dL artması veya ☐ Serum serbest hafif zincir (SFLC) oranının bozuk olması koşulu ile SFLC değerinin ≥ 20 mg/dL artması

Tablo 29. Nüks/Dirençli hastalıkların tanımlanması

KATEGORİ	TANIM
Primer dirençli	Miyeloma sürecinde hiçbir zaman/hiçbir tedavi protokolü ile minimal yanıt sağlanamaması durumudur.
Nüks ve dirençli	Hastalık sürecinde en az bir kez minimal yanıt sağlanmış olan, almakta olduğu kurtarma tedavisine yanıtızsız veya alınan yanıtın kısa süreli olduğu (son uygulanan tedaviden sonraki ≤ 60 gün içerisinde progresyon olması) durumudur: ➤ Cevap vermeyen (non-responding) / ilerlemeyen (non-progressive) ➤ İlerleyici (Progressive)
Nüks	Daha önce tedavi almış, ancak hastalığın ilerlediği ve tedavi gerektirdiği, diğer iki sınıfa girmeyen hastalık durumudur.

DESTEK TEDAVİSİ VE YAN ETKİ YÖNETİMİ

Hematolojik kanserlerin tümünde olduğu gibi MM olgularında da hastalığa özgü tedavi yanında destek tedavisi ve yan etkilerin yönetimi büyük önem taşımaktadır (Tablo 30). Özellikle hastalık yükünün yüksek olduğu ilk tanı anında hastalar tedavi komplikasyonlarına daha duyarlı olurlar. Hastalığın ileri yaş grubunda görülmesi nedeniyle hastaların yaşlılıkla ilişkili performans düşüklüğü ve eşlik eden hastalıkları tedavi yönetiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Renal tübüler hafif zincir konsantrasyonunu azaltmak için intravenöz sıvılar, saatte 100 ila 150 cc hedef idrar çıkışı ile derhal başlatılmalıdır. Özellikle oligürik böbrek yetmezliği olan hastalarda hipervolemiden kaçınmak için sıvı durumunun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir. Ayrıca nefrotoksik ilaçlar kesilmeli ve hiperkalsemi ve hiperürisemi gibi diğer metabolik anormallikler düzeltilmelidir. Hiperkalsemi durumunda kalsiyum seviyelerini azaltmak için hidrasyon, bifosfonatlar veya denosumab ve kalsitonin önerilir. Böbrek hastalığı olan hastalarda pamidronat ve zoledronik asit dikkatli kullanılmalıdır. Seçilmiş hastalarda acil anti-miyelom tedavisine ek olarak diyaliz gerekebilir.

Tablo 30. MM ile ilişkili destek tedavi önerileri

	Destek tedavisi ve yönetim
Kemik hastalığı	☐ Bifosfonatlar; pamidronat (30-90 mg/4 hafta/IV), zolendronat (4 mg/4 hafta/IV) veya klodronat (1600 mg/gün, oral), 2 yıl ☐ Kalsiyum (1500 mg/gün) ☐ D vitamini (1000-2000 IU/gün) ☐ Lokal radyoterapi ☐ Fraktür varlığı veya riski durumunda cerrahi
Enfeksiyon	☐ İnfluenza A ve B virüs, pnömokok ve hemofilus influenzaya karşı aşılama ☐ Yüksek riskli hastalarda profilaktik antibiyotik ☐ Bortezomib ve proteozom inhibitörleri alanlarda asiklovir ☐ Tespit edilmiş enfeksiyon varlığında uygun ilaç
Anemi	☐ Eritropoetin (10.000 U/haftada iki kez veya 40.000 U/haftada bir) ☐ Darbepoetin (150 µg/haftada bir veya 450 µg/her 3 haftada bir) ☐ Ciddi semptomatik olan ve EPO tedavisi için aday olmayan veya cevap vermeyen hastalarda eritrosit transfüzyonu
Venöz tromboemboli	☐ Risk tabanlı yaklaşım: ☐ IMPEDE ve SAVED skorlamalarına göre VTE profilaksisi yapılır.
Polinöropati	☐ Yakın takip, doz ve/veya şema ayarlanması
Ağrı	☐ Lokal radyoterapi veya cerrahi ☐ Analjezik, WHO tarafından geliştirilen 3 basamaklı ağrı yönetimi

KEMİK HASTALIĞININ YÖNETİMİ

Diffüz osteopeni ve/veya osteolitik lezyonlar şeklinde kemik bulguları, MM'li hastaların %85'inde gelişir. İlgili komplikasyonlar, MM'li hastalarda yaşam kalitesi ve performans durumundaki kısıtlamaların başlıca nedenidir. Osteolitik lezyonlara bağlı oluşan kemik hastalığı, kemiklerde kırıklara, spinal kanal basısına ve yüksek kalsiyum değerlerine

neden olabilen komplikasyondur. Diğer kanserlerin aksine osteolitik alanlarda yeni kemik formasyonu görülmez.

MM ilişkili kemik hastalığının tedavisinin temel taşı osteoklast inhibitörü olan bifosfonatlar oluşturmaktadır. Bu ajanlar aynı zamanda osteoporoz için fizik tedavi ve rehabilitasyon uzman hekimleri tarafından sıklıkla kullanılan ilaçlardır. MM olgularında kemik hastalığının yönetiminde güncel rehberlerden yararlanılmalıdır. Düz kemik grafiğinde saptanan osteolitik lezyon olup olmamasına bakılmaksızın tüm MM olgularında tedaviye bifosfonatlar eklenmelidir. Öte yandan MRI ve/veya PET/BT ile kemik hastalığı saptanmayan hastalarda bifosfonat kullanımının ek katkı sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir.

SON SÖZ: Tüm aktif MM olgularında osteolitik lezyonlar olsun veya olmasın tedaviye bifosfonatlar eklenmelidir.

Kemik tutulumu ilişkili olayları azaltmak için intravenöz zoledronat veya pamidronat kullanılabilir. Öte yandan zoledronat tedavisinin oral klodronata karşı sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Büyük, çift kör, randomize bir çalışma, aylık IV pamidronat kullanımının ağrıyı ve kemikle ilgili komplikasyonları azaltabileceğini, performans durumunu iyileştirebileceğini ve daha da önemlisi, Durie-Salmon evre III MM ve en az bir litik lezyonu olan hastalarda yaşam kalitesini koruyabileceğini göstermiştir. Zoledronik asit eşdeğer yararları sahiptir. Zervas ve ark. tarafından yürütülen çalışmanın sonuçları, pamidronata kıyasla zoledronik asit ile çene osteonekrozu gelişimi için 9,5 kat daha fazla risk göstermektedir. Zoledronat veya pamidronat aktif hastalık süresince 3-4 haftada bir uygulanmalı, TR veya VGPR elde edildikten sonra kesildi ise hastalığın tekrarlaması anında yeniden başlanmalıdır. Bifosfonat tedavisinin süresi konusunda fikir birliği yoktur. Zoledronat ile klodronatın karşılaştırıldığı randomize çalışmada zoledronat lehine sağ kalım avantajının tedaviyi 2 yıldan uzun süreyle kullanan hastalarda izlendiği gösterilmiştir. Öte yandan TR/VGPR sağlanan olgularda bifosfonatlar en az 1 yıl süreyle kullanılmalı ve tedavi süresinin 2 yılı aşmamasına özen gösterilmelidir. NCCN 2022 MM Kılavuzu, belgelenmiş kemik hastalığına bakılmaksızın semptomatik MM tedavisi alan tüm hastalar için bifosfonatlar (kategori 1) veya denosumabı önermektedir. Tedavi süresiyle ilgili olarak, panel ayrıca 2 yıla kadar kemik hedefli tedaviye (bifosfonatlar veya denosumab) devam edilmesini ve 2 yıldan sonra ise klinik yargıya dayalı devam edilip edilmemesine karar verilmesini

önermektedir. Dozlama sıklığı (aylık veya 3 ayda bir) bireysel hasta kriterlerine ve tedaviye verilen cevaba bağlı olacaktır.

SON SÖZ: Tüm aktif MM olgularında 2 yıl boyunca ayda bir bifosfonat kullanılmalıdır. 2 yıldan sonra hasta remisyonda ise ve tedavisiz plato fazında ise bifosfonatlar kesilebilir. Ancak, MM hala aktif tedavi gerektiriyorsa bifosfonat tedavisi 3 ayda bir uygulama yapmak suretiyle sürdürülebilir.

SON SÖZ: TR/VGPR sağlanan olgularda bifosfonatlar en az 1 yıl süreyle kullanılmalı ve tedavi süresi 2 yılı aşmamalıdır.

Bifosfonat kullanımı sırasında hastalar böbrek yetmezliği ve çene osteonekrozu açısından yakından izlenmelidir. Böbrek yetmezliği sırasında bifosfonatların dozları azaltılmalı ve gerekirse tedaviye ara verilmelidir (Tablo 31). Bifosfonat tedavisi sırasında izlenen renal hasar kandaki ilaç düzeyine ve süresine bağlıdır. Dolayısı ile bifosfonat dozlarının azaltılması veya infüzyon süresinin uzatılması ile önlenabilir. Bifosfonat uygulanan tüm hastalara tedavi süresi boyunca kalsiyum ve D vitamini desteği sağlanmalıdır.

Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) Miyeloma IX çalışması, kemik hastalığına bakılmaksızın kemoterapiye başlayan MM hastalarında zoledronik asidin klodronata (şu anda FDA onaylı olmayan bir bifosfonat) karşı etkilerini incelemiştir. Hastalar zoledronik asit (n = 981) veya klodronik asit (n = 979) alacak şekilde randomize edildi. Zoledronik asidin mortaliteyi azalttığı ve PFS'yi önemli ölçüde iyileştirdiği bildirildi. Klodronat ve zoledronik asit kullanan hastalarda benzer şekilde akut böbrek yetmezliği ve tedaviye bağlı ciddi advers olaylar görülmüştür. Zoledronik asit, klodronik asitten daha yüksek çene osteonekrozu oranları ile ilişkilendirilmiştir. MRC Miyeloma IX'un uzun süreli takibi (medyan, 5,9 yıl), klodronik aside kıyasla OS'de (46 aya karşı 52; HR, 0,86; p = 0.01) önemli iyileşme gösterdi. Uzun vadeli çene osteonekrozu oranlarının da zoledronik asit ile klodronata kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi (%3.7'ye karşı %0.5; p = .0001).

SON SÖZ: Zoledronik asit klodronik asite göre OS'yi iyileştirmektedir.

Bifosfonatları plasebo veya farklı bir bifosfonat ile karşılaştıran 20 randomize kontrollü çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi, MM tedavisine bifosfonat eklenmesinin vertebra kırıklarının azalttığı ve muhtemelen ağrıyı azalttığı sonucuna varmıştır. Belirli bir bifosfonatı diğerine üstün bulmadı.

Çok merkezli bir çalışmada (CALGB 70604), solid maligniteye bağlı kemik metastazı olan veya MM olan hastalar, iki yıl boyunca ayda bir veya üç ayda bir rastgele zoledronik asit tedavisine atandılar. İskeletle ilgili olayların oranları her iki kolda da benzerdi. MM'li 278 hasta arasında, iskeletle ilgili olayların oranları aylık alanlarda %26 iken, üç ayda bir tedavi alanlarda %21 idi.

Büyük, plasebo kontrollü, randomize bir çalışma, kemik lezyonları olan yeni teşhis edilmiş MM'li hastalarda (n =1718) denosumab ile zoledronik asiti karşılaştırdı. İlk iskeletle ilgili olaylara (SRE'ler) ve OS'ye kadar geçen süre her iki kolda da benzerdi. Denosumab kolunda daha düşük renal toksisite ve daha yüksek hipokalsemi oranları vardı. Çene osteonekrozu, denosumab kolunda biraz daha yüksekti (%3'e karşı %2) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

SON SÖZ: 20 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, toplam sağkalım yönünden belirli bir bifosfonat diğerine üstün bulunmamıştır.

Genel olarak çene osteonekrozu geriye dönük çalışmalarda %4-11 oranında bildirilmektedir. Özellikle zoledronat kullanımı çene osteonekrozu riskini arttırmaktadır. MRC-IX çalışmasında zoledronat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişme olasılığının yıllık %1 düzeyinde olduğu görülmüştür. Dişlere yönelik girişimler, lokal enfeksiyonlar ve steroid kullanımı diğer risk faktörleridir. Çene osteonekrozu gelişimine karşı alınacak önlemler Tablo 32'de özetlenmiştir. Bifosfonat tedavisine başlamadan önce diş muayenesi yapılmalı ve çene osteonekrozu için izlenmelidir.

SON SÖZ: Bifosfonat tedavisine başlamadan önce diş muayenesi yapılmalıdır. Dental girişimden 3 ay önce bifosfonat tedavisi kesilmelidir.

Düşük doz (10-30 Gy) veya tek fraksiyon (8 Gy) ışınlama; kontrol edilemeyen ağrı, olası patolojik kırık veya olası omurilik kompresyonunun palyatif tedavisi için kullanılır.

Işınlamanın hematopoietik kök hücre üzerindeki etkisini veya gelecekteki potansiyel tedaviler üzerindeki etkisini sınırlamak için sınırlı tutulu alanlar için kullanılmalıdır. Uygulanan radyasyon dozları, yüksek doz tedavi ve otoHHT için potansiyel adaylarda hematopoietik kök hücre toplanmasını engellememelidir. Ağırılık taşıyan kemiklerde olası veya gerçek kırıklar, omuriliğin sıkışması veya vertebral kolon instabilitesi için ortopedik konsültasyon alınmalıdır. Semptomatik vertebral kompresyon kırıkları için vertebroplasti veya kifoplasti düşünülmelidir. Kemik hastalığından kaynaklanan aşırı kemik rezorpsiyonu, kana aşırı kalsiyum salınımına yol açarak hiperkalsemiye katkıda bulunabilir. Semptomlar, ilerleyici dehidratasyon ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile birlikte poliüri ve gastrointestinal rahatsızlıkları içerir. Hiperkalsemi hidrasyon, bifosfonatlar, denosumab, steroid ve/veya kalsitonin ile tedavi edilmelidir.

Tablo 31. Böbrek yetmezliğinde bifosfonat uygulaması

KREATİNİN KLİRENSİ	KLODRONAT DOZU
> 80 mL/dk	1600 mg
50-80 mL/dk	1200 mg
12-50 mL/dk	800-1200 mg
< 12 mL/dk	Kes veya 800 mg
KREATİNİN KLİRENSİ	PAMİDRONAT DOZU
> 30 mL/dk	90 mg 2-4 saatlik IV infüzyon
< 30 mL/dk	önerilmez
KREATİNİN KLİRENSİ	ZOLEDRONAT DOZU
> 60 mL/dk	4 mg
50-60 mL/dk	3.5 mg
40-49 mL/dk	3.3 mg
30-39 mL/dk	3 mg
< 30 mL/dk	önerilmez

Tablo 32. Çene osteonekrozunun önlenmesi

1. Bifosfonat tedavisi öncesinde diş hekimi değerlendirmesi ve optimal dental hijyen konusunda eğitim verilmelidir.
2. Mevcut veya yüksek riskli dental lezyonların bifosfonat başlanmadan önce tedavisi önerilir.
3. Bifosfonat başladıktan sonra yıllık dental muayene ve gereksiz dental girişimlerden kaçınılması önerilir.
4. Gerekli hallerde öncelikle konservatif dental tedaviler tercih edilmelidir.
5. İnvaziv dental girişimlerin öncesinde 3 ay süreyle bifosfonat tedavisi kesilmelidir.
6. TR/VGPR sağlanan olgularda bifosfonat tedavi süresinin 2 yıl ile sınırlı tutulması önerilir.
7. Çene osteonekrozu gelişenlerde iyileşme olana dek bifosfonat verilmemelidir, tekrar bifosfonat verilmesi kararı bireyselleştirilmelidir.

NÖROPATİ YÖNETİMİ

MM olgularının tedavisinde kullanılan talidomid ve bortezomib gibi ajanlara bağlı nörotoksisite gelişimine sık rastlanmaktadır. Öte yandan hastalarda amiloidoza sekonder sinir hastalığı gelişebileceği de unutulmamalıdır. İlaç tedavisine bağlı nörotoksisite gelişmesi halinde öncelikle nörotoksisite derecesi belirlenmeli ve ilaç dozları buna göre düzenlenmelidir (Tablo 33).

Tablo 33. Nöropati yönetimi

Derece - Tanım	Bortezomib	Talidomid
Derece I Uyuşma, güçsüzlük ve/veya refleks kaybı Ağrı/fonksiyon kaybı yok	Tedaviye aynı dozda devam	Tedaviye aynı dozda devam
Ağrılı Derece I veya Derece II (fonksiyon kayıbı)	1 mg/m ²	%50 doz azalt veya toksisite gerileyene kadar kes, sonra %50 dozda başla
Ağrılı Derece II veya Derece III (günlük aktiviteyi etkileyen)	Toksisite geçene kadar kes, sonrasında 0.7 mg/m ² haftada bir başla	Toksisite Derece I'e gerileyene kadar kes, sonra düşük dozda başla
Derece IV (fonksiyonlarda kalıcı kayıp)	Kes	Kes

TROMBOZ PROFLAKSİSİ

MM hastalarında kemik kırıkları nedeniyle uygulanan cerrahi girişimler, kendiliğinden gelişen kırıklar ve ağrının neden olduğu hareketsizlik, hiperviskozite, ileri yaş ve hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar (talidomid, lenalidomid, yüksek doz deksametazon, antrasiklinler) tromboza eğilimi arttırmaktadır. Bu nedenle hastalarda risk durumuna uygun önleme stratejileri uygulanması gerekmektedir. Bu bağlamda hangi yöntemin seçileceğine risk faktörleri ve tedaviye göre karar verilir. MM hastalarında IMPEDE ve SAVED skorlamalarına göre tromboprofilaksi verilmelidir. Tablo 34a'da IMPEDE ve SAVED skorlamaları, Tablo 34b'de ise IMPEDE ve SAVED skoruna göre VTE profilaksi önerileri verilmiştir.

SON SÖZ: MM hastalarında IMPEDE ve SAVED skorlamalarına göre tromboprofilaksi verilmelidir.

Tablo 34a. IMPEDE ve SAVED skorlamaları

IMPEDE SKORU			
Bireysel Risk Faktörü	Puan	MM Risk Faktörü	Puan
Pozitif Faktörler			
Santral venöz katater	+2	IMID	+4
Pelvik, kalça veya femur kırığı	+4	ESA	+1
Obezite (BMI≥25)	+1	Düşük doz dxm	+2
Önceki VTE	+5	Yüksek doz dxm	+4
		Doksorubusin veya çoklu ajan kemoterapi	+3
Negatif Faktörler			
Etnik köken/Irk=Asyalı/Pasifik Adalı	-3		
Tromboprofilaksi: profilaktik DMAH veya aspirin	-3		
Tromboprofilaksi: terapötik DMAH veya warfarin	-4		
SAVED SKORU			
Değişken	Puan		
90 gün içinde cerrahi	+2		
Asya Irkı	-3		
VTE öyküsü	+3		
≥80 yaş	+1		
Dxm Standart doz (120-160mg/siklus)	+1		
Yüksek doz(>160mg/siklus)	+2		

DMAH, düşük molekül ağırlıklı heparin; dxm, deksametazon; ESA, eritroid stimule edici ajan; IMiD, immunmodulator ilaç; MM, multiple myeloma; VTE, venöz tromboemboli

Tablo 34b. IMPEDE ve SAVED skoruna göre VTE profilaksi önerileri

VTE PROFİLAKSİ ÖNERİLERİ	
IMPEDE skoru ≤3 veya SAVED skoru <2	IMPEDE skoru ≥4 veya SAVED skoru ≥2
Aspirin 81-325 mg	DMAH (günlük 40 mg enoxaparine eşit) veya • Rivaroxaban 10 mg veya • Apixaban 2*2.5 mg veya • Fondaparinux 2.5 mg veya • Warfarin (hedef INR 2.0–3.0)
VTE PROFİLAKSİ SÜRESİ	
MM tedavisi sırasında süresiz • 3-6 ay sonra aspirin (ek hasta ilişkili, tedavi spesifik yada geçici VTE risk faktörleri varlığında daha uzun antikoagülasyon düşünülebilir)	

DMAH, düşük molekül ağırlıklı heparin; MM, multiple myeloma; VTE, venöz tromboemboli

BÖBREK HASTALIĞI YÖNETİMİ

MM ve monoklonal gamopati hastalarda, böbrek hastalığı genellikle monoklonal immünoglobulin veya plazma hücrelerinin veya B hücrelerinin klonal proliferasyonu ile hafif/ağır zincirlerin üretiminden kaynaklanır. Böbrek hastalığı MM'li hastaların %20-50'sinde görülür ve sonuçları olumsuz etkilediği gözlemlenmiştir. MM'li hastalarda serum kreatinin düzeyinin 2 mg/dL'nin üzerinde yükselmesi veya glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) <40 mL/dk/1.73 m² olması olarak tanımlanan böbrek yetmezliği, genellikle hafif zincirli kast nefropatisine bağlıdır, ancak hiperkalsemi, hacim azalması ve hiperüriseminin yanı sıra nefrotoksik ilaçlar veya IV kontrast gibi diğer etiyolojilerin de dikkate alınması gerekir. Ek olarak, yüksek düzeyde hafif zincir olmaksızın böbrek yetmezliği veya albüminüri mevcut olduğunda, eşlik eden amiloidoz ve monoklonal immünoglobulin birikiminden şüphelenilmelidir. Semptomatik MM'li hastaların tanısız çalışması serum kreatininini, elektrolit ölçümlerini, eGFR'yi, 24 saatlik idrar örneğinin elektroforezini, serum elektroforezini ve serum hafif zincir ölçümünü içermelidir. Proteinüri ağırlıklı olarak yüksek serum serbest hafif zincir seviyeleri ile birlikte hafif zincirlere bağlı oluyorsa ve böbrek yetmezliğinin nedeni MM'ye atfedilebilirse, böbrek biyopsisi gerekli olmayabilir. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği için net ve tam bir açıklaması olmayan hastalarda, monoklonal

immünoglobulin depozisyon hastalığı (MIDD) veya membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) gibi diğer patofizyolojiyi araştırmak için böbrek biyopsisi yapılmalıdır.

Kast nefropatinin başlangıç tedavisi, uygun MM tedavisinin başlatılmasını ve yeterli destekleyici bakımın sağlanmasını içerir. Nefrotoksik klonal immünoglobulin üretimini azaltmak için mümkün olan en kısa sürede bortezomib içeren rejimlerin kullanıldığı miyelom tedavisine başlanmalıdır. Bortezomib/deksametazon bazlı rejimler, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve ayrıca diyalizde olan hastalarda uygulanabilir. Başlangıç tedavisi olarak iki ilaçlı rejim, bortezomib ve deksametazon kullanılıyorsa, siklofosfamid, talidomid, antrasiklin veya daratumumab gibi doz ayarlaması gerektirmeyen üçüncü bir ilaç eklenebilir. Miyelom tedavisinde kullanılan diğer ajanlar, IMWG tarafından önerildiği şekilde böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesine dayalı olarak dikkatle ve doz ayarlamaları ile kullanılmalıdır. Retrospektif bir çalışmada, lenalidomid ve deksametazon, serum kreatinin <2.5 mg/dL olan, relaps/refrakter MM hastalarında değerlendirildi. Kreatinin klirensi >60 mL/dk (n=243), 30-60 mL/dk (n=82) ve <30 mL/dk (n=16) olarak gruplanan hastalar, lenalidomid deksametazon düşük doz yanıt oranlarında hiçbir fark göstermedi. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek yetmezliği olmayan hastalarda görüldenden daha yüksek trombositopeni ve lenalidomid bırakma oranları vardı. Optimal dozu tanımlamak için prospektif veriler genellikle eksik olmakla birlikte, pomalidomid nükseden MM hastalarında üç farklı böbrek yetmezliği kategorisinde çalışılmıştır (eGFR 30-40 mL/dk/1.73 m², eGFR <30 mL/dk/1.73 m² ve diyaliz gerektirenler) ve günde 4 mg tam doz pomalidomidin her üç grupta da güvenli olduğu bulunmuştur.

RADYOTERAPİ

Spinal kord kompresyonu: Radyoterapi başlanması ve dozu konusunda radyasyon onkoloji uzmanı ile konsültasyon önerilir.

Ağrılı lezyonlar: Radyoterapi daha ileri osteolizi önlemek ve ağrıyı azaltmak için faydalı olabilir. Düşük doz RT (10-30 Gy) kontrolsüz ağrının palyatif tedavisinde, beklenen patolojik fraktür ve spinal kord kompresyonunda kullanılır. RT'nin kemik iliği harvesti üzerine etkisini sınırlamak için sınırlı tutulu alan ışınlaması yapılmalıdır. RT dozu muhtemel otoHHT yapılacak hastalarda kök hücre toplanmasını engellememelidir.

PERKÜTAN VERTEBRAL GÜÇLENDİRME VE KİFOPLASTİ

Perkütan balon kifoplasti, vertebral kompresyon kırığı içine polimetil metakrilat (PMMA) enjeksiyonu yapmadan önce bir balonun şişirilmesini içerir. Bu prosedür vertebra

yüksekliğini geri kazandırır ve ağrı düzeyinin düşürülmesine ve kırık vertebra cismin stabilize edilmesine ilaveten kifotik deformiteyi azaltır. MM'da balon kifoplastisinin rolünü değerlendiren ilk prospektif çalışmada tedavi gören hastaların %80'inden fazlası ağrı kontrolünde ciddi iyileşme sağlanmıştır. Bu işlemin endikasyon ve kontrendikasyonları Tablo 35'te özetlenmiştir.

Tablo 35. MM'da Kifoplasti Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Endikasyon	Kontrendikasyon
Primer Şiddetli ağrı mevcut (ağrı > 7/10) ve : • Bir veya daha fazla vertebra çökmesi veya • Kemik yıkımı (osteolitik / osteopenik), bir veya daha fazla omurun çökmesi riski yüksektir.	Kesin • Genel veya lokal anestezi kontrendikasyonu • Gebelik • Kanama bozukluğu • Aktif enfeksiyon • Ağrı, vertebra çökmesi ile ilgisi olmayan • Kordon sıkışması • Belirgin istikrarsızlığın varlığı • Şiddetli kardiyopulmoner yetmezlik • Kontrast madde alerjisi
Sekonder • Ağrı yok (VAS'da ağrı ≤ 7/10) ve yükseklik kaybı ve/veya yapısal bütünlük veya stabilite kaybı	Rölatif • T3 üzerindeki lezyonlar • Vertebra plana • Plazmasitoma tıkanıklığı olan fraktür • Retropulsed kemik

ENFEKSİYONLARA KARŞI KORUMA

Enfeksiyonları önlemek için tekrarlayan, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar için IV immünoglobulin tedavisi düşünülmelidir; pnömokok konjuge aşısı ve ardından bir yıl sonra pnömokok polisakkarit aşısı yapılmalıdır. Hepatit B virüsünün (HBV) yeniden aktivasyonu, karfilzomib veya daratumumab alan hastalarda bir komplikasyondur. Bu nedenle, bu hastalarda hepatit B testi yapılması önerilir. Yüksek doz deksametazon kullanılıyorsa Pneumocystis jiroveci pnömonisi (PJP), herpes zoster ve antifungal profilaksi önerilir. Proteozom inhibitörü bazlı ve antikor bazlı tedaviler alan tüm hastalar için profilaktik antiviral tedavi önerilir. Bunun nedeni, MM ve/veya tedaviye bağlı miyelosupresyondan kaynaklanan bozulmuş lenfosit fonksiyonunun herpes simpleks enfeksiyonunun veya herpes

zosterin yeniden aktivasyonuna yol açabilmesidir. Proteozom inhibitörü, daratumumab, isatuximab-irfc veya elotuzumab ile tedavi edilen tüm hastalara herpes zoster profilaksisi önerilir. Enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda tanı anında üç aylık antibiyotik profilaksisi düşünülmelidir.

SON SÖZ: Proteozom inhibitörü, daratumumab, isatuximab-irfc veya elotuzumab ile tedavi edilen tüm hastalara herpes zoster profilaksisi önerilir.

MULTİPLE MİYELOMA TEDAVİSİ

Bu bölümde öncelikle MM tedavisinde kullanılan ilaç gruplarının genel özelliklerini ve mekanizmalarını vermeyi hedefledik. Ardından MM tedavisinde kullanılan rejimler ve bu rejimlerin etkinlik ve güvenlik sonuçları verilecektir.

1-İmmunmodulator İlaçlar

Bu grup içerisinde talidomid, lenalidomid ve pomalidomid yer almaktadır. İlk olarak 2005 yılında lenalidomid ≥ 1 basamak tedavi almış relaps MM hastalarında, 2006 yılında talidomid yeni tanı MM hastalarında ve 2013 yılında pomalidomid ≥ 2 basamak tedavi almış relaps refrakter MM hastalarında kullanılmak üzere onaylanmıştır.

Talidomid, lenalidomid ve pomalidomid; sereblona (CRBN) bağlanarak sereblon E3 ligaz aktivitesini arttırmakta, sonuç olarak Ikaros family zinc finger proteins 1 (IKZF 1) ve Aiolos (IKZF3) olarak bilinen iki spesifik B hücre transkripsiyon faktörünün hızlıca yıkımına neden olarak anti-myelom etki göstermektedir. Bu ajanların aynı zamanda anti-anjiogenik, sitotoksik ve TNF-alfa (tümör nekroz faktör alfa) inhibitör özellikleri de mevcuttur. IMiD'ler, T hücrelerinden Th1-tipi sitokin üretimini artırır, Th2 tipi sitokin üretimini azaltır. Özellikle IL-2'nin artması T ve NK hücre proliferasyonunu artırır. IFN- γ salımının artması Treg hücrelerinin immünosupresif aktivitesini inhibe eder ve NK hücre aracılı sitotoksiteyi artırır. Özellikle, hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, IMiD'lerin B7-CD28 ko-stimulatuvar yolunu tetikleyerek tümöre özgü Th1 tipi immune cevabını arttırdığını ve böylece NFATc2, GRB-2-OS, AP-1, NF-kappa B'nin artan transkripsiyonel aktivitesi ile PI3K sinyallemesini güçlendirdiğini göstermiştir. IMiD'lerin indüklediği IL-2; MM mikroçevresinde, T, NK ve NK T hücre proliferasyonunu uyarırken, bunların artan aktivitesi, artmış fagositik fonksiyona ve antikora bağlı hücreye bağlı sitotoksiteye (ADCC) atfedilebilir. Lenalidomid varlığında hem Fas Ligand'ın (FasL) hem de Granzyme B'nin ekspresyonunun upregüle edilmesiyle NK hücresi ile ADCC'nin arttığı gösterilmiştir. IMiD'ler ayrıca, transkripsiyon faktörü forkhead box P3'ün (FOXP3) nükleer ekspresyonunu down regüle ederek Treg proliferasyonunu inhibe ederek tümöre özgü bağışıklığın güçlendirilmesine katkıda bulunabilir. Periferik kan monositlerinde IMiD'ler, TNF'nin ve MM hücreleri için kritik bir büyüme faktörü olan IL-6 dahil diğer sitokinlerin salınımını inhibe eder. Lenalidomidin, insan periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC'ler) tarafından TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini talidomide kıyasla 50.000 kat daha azalttığı bulunmuştur.

Lenalidomid, T hücre aktivasyonunu, proliferasyonunu arttırmada talidomidden 2000 kat daha güçlüdür, Th1 tipi sitokinlerin salımını arttırmada 1200 kata kadar daha güçlüdür. Lenalidomid, CCL2, CXCL12 ve SEPW1 gibi endotelial hücrelerdeki majör anjiyogenez ilişkili genler üzerindeki inhibe edici etkisiyle VEGF ve FGF üretiminin downregülasyonu ile mikrodamarların oluşumunu azaltır.

Anjiyogenezi baskılamada, lenalidomidin talidomide göre 3 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir. Lenalidomid ile tedavi edilen PBMC'lerde, siklooksijenaz (COX)-2 mRNA yarı ömründe önemli bir kısalma ve ardından COX-2 ve prostaglandin (PG)-E2 sentezinde azalma bildirilmiştir. PG-E2, hem tümör anjiyogenezini hem de IL-6 üretimini etkilediğinden, COX-2 seçici inhibitörleri, IMiD'leri içeren rejimler dahilinde test edilmiş ve ümit verici etkinlik göstermiştir. Bununla birlikte, kombinasyon, böbrek fonksiyonunda bozulma ve periferik ödem dahil olmak üzere artmış toksisitelerle ilişkilendirilmiştir.

Lenalidomid tarafından NF-kappa B transkripsiyonel aktivitesinin down regülasyonu, cIAP2'nin, (apoptoz proteini 2'nin hücrel inhibitörü) ve FLICE inhibitör proteininin (FLIP) inhibisyonunu, daha sonra Fas ve TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL) indüklenmiş ölüm sinyal yolu duyarlılığını artırır. Lenalidomidin proapoptotik aktivitesi, kaspaz-8'in aktivasyonu ile ilgilidir. Lenalidomid ayrıca G0 / G1 fazında hücre döngüsünü kırarak ve p21, p27, p15 ve erken büyüme yanıtı (Egr) -1, -2,-3 tümör baskılayıcı genlerinin ekspresyonunu hem DNA demetilasyonunu hem de histon asetilasyonunu içeren epigenetik mekanizmalar yoluyla malign plazma hücrelerinin büyümesini de sınırlayabilir. IMiD'ler, malign plazma hücrelerini, kaspaz-8, Fas ve TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL) aracılı apoptoza sürükler. G0/G1 fazında hücre döngüsünü kırarak malign plazma hücrelerinin büyümesini de sınırlayabilirler. TNF-alfanın azalması nedeniyle, VLA-4, ICAM-1, VCAM-1 ve LFA-1 de baskılanarak kemik iliği stromal hücrelerine (BMSC'ler) MM hücrelerinin adezyonu azalır. Lenalidomid, MM hücrelerinde PD-L1'in ekspresyonunu baskılar. Kemik iliği osteoklastları MM'da kemik yıkımına dahil olan tek hücreler değildir çünkü malign plazma hücreleri osteoklastlarla kaynaşabilir ve böylece kemik resorbe edici aktivite gösteren çok çekirdekli hücreler oluşturabilir. Bununla birlikte, birkaç metastatik kanserde meydana gelen "epitel-mezenkimal geçiş" e benzer şekilde, yetişkin klonal B hücrelerinin, osteoklastojenik faktörlere yanıt olarak embriyonik programların aktivasyonuna girerek osteoklast benzeri MM kemik resorbe edici aktivite gösteren hücrelere dönüştüğü düşünülebilir. Lenalidomid, malign plazma hücrelerinin osteoklast benzeri aktivitesini düzenleyen bir dizi hücre içi sinyal yoluna müdahale eder. MM'deki kemik hastalığı, hiperaktif osteoklastogenezden kaynaklanan ve onarıcı osteoblast fonksiyonu ile

dengelenmeyen progresif bir iskelet yıkımı ile karakterizedir. Kemik iliği mikroçevresi içindeki malign klonun ilerlemesi, sitokin homeostazını etkileyerek, hızlandırılmış osteoklast farklılaşmasına neden olur. IMiD'ler başta MIP-1, BAFF, APRIL ve RANK-L dahil olmak üzere çeşitli osteoklastojenik faktörlerin salgılanmasını inhibe eder.

TRAcP, cathepsin-K ve v3-integrini downregüle ederken Erk1 / 2 fosforilasyonunu baskılayarak osteoklast oluşumunu hazırlayan transkripsiyonel yolları bozar. IMiD'ler, osteoklast oluşumu için önemli olan PU.1 transkripsiyon faktörünü downregüle eder. CRBN ekspresyon seviyeleri, lenalidomid tedavisine yanıt ile önemli ölçüde korelasyon gösterir. Lenalidomid ile tedavi edilen MM hastalarında başlangıçtaki CRBN ekspresyonu ile yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. CRBN ekspresyonu, IMiD tedavisinin önemli bir hedefi olan interferon düzenleyici faktör 4 (IRF4) ile yakından ilişkilidir. CRBN ekspresyonunun azalması, lenalidomid direnci ile ilişkilidir.

SON SÖZ: CRBN mRNA ekspresyonunun azalması lenalidomidin etkinliğinin azalmasına neden olurken pomalidomidin azalan CRBN mRNA ekspresyonuna rağmen etkinliğini sürdürdüğü saptanmıştır.

Tablo 36. Yeni tanı MM hastalarında lenalidomid çalışmaları

Çalışma	Hasta	Protokol	Sonuç
ECOG E4A03	NDMM	HD vs Len-dex	1-yıllık OS %87'e karşılık %96; p=0.0002
FIRST	1623 NDMM, NTE	Len-dex (progresyona kadar) Len-dex (18 siklus) MPT	59 ay'e karşılık 62 ay'e karşılık 49 ay; Lenalidomid kolları arasında farklılık yok; Sürekli lenalidomid ve MPT arası fark var.
ECOG EIA06, Faz 3	306 NDMM, NTE	12 kurs MPT-T idame 12 kurs MPR-R idame	ORR, PFS ve OS fark yok; MPR kolunda yaşam kalitesi daha iyi.
HOVON, Faz 3	318, NDMM, NTE	9 kurs MPT-T idame 9 kurs MPR-R idame	ORR, PFS ve OS fark yok
SWOG 50777, Faz 3	NDMM, TE ve NTE (%70'i OtoHHT olmuş)	Rd vs VRd	PFS, 30 ay'e karşılık 43 ay; p=0.0018. OS, 64 ay vs 75 ay, p=0.025.
KEYNOTE-185 Faz 3	NDMM NTE	Rd vs PemRd	6-aylık PFS %82'e karşılık %85
MAIA Faz 3	NDMM NTE	Rd vs Dara-Rd	48 aylık takip, 4 yıllık PFS %38'e karşılık %60
GRIFFIN Faz 2	NDMM TE	Dara-VRD (4 indük +OKHN+ 2 konsa) D-R idame	3 yıllık PFS %78, OS %93.8
PERSEUS Faz 3	NDMM TE	Sc Dara-VRD (4 ind+OKHN+ 2 konsa) Sc D-R idame	
CONCEPT Faz 1b	Yüksek risk NDMM A kolu TE B kolu NTE	6 Isa-KRd Indük 4 Isa-KRd konsa Isa-KR idame	ORR 100%, 46 % TR; Medyan kök hücre 6.6×10^6 CD34+ cells/kg.
IMROZ Faz 3	NDMM NTE	4 İnd. Isa-VRD'e karşılık VRD İdame Isa-Rd'e karşılık Rd	

*NDMM, yeni tanı Multiple Myeloma; TE, transplant uygun; NTE, transplanta uygun olmayan; ORR, genel yanıt oranı; PFS, progresyonsuz sağkalım; OS, genel sağkalım

*Elo, elotuzumab; Isa, isatuksimab; Dara, daratumumab; K, karfilzomib; Rd, lenalidomid deksametazon, VRD, bortezomib lenalidomid deksametazon, I, iksazomib; HD, yüksek doz deksametazon

Tablo 37. MM’da lenalidomid idame çalışmaları

Çalışma	Hasta	Özellik	Protokol	Sonuç
CALGB 100104	n=460	%94’ü talidomid, len veya bortezomib içeren tedavi almış	OtoHHT sonrası progresyona kadar 10 mg len (15 mg’a kadar arttırılmış) vs plasebo	TTP, 29 ay’e karşılık 57 ay; p<0.0001. OS, 84 ay’a karşılık 113 ay; p=0.0004
IFM 2005-02	n=614	%46 VAD %46 Vd %21 tandem OtoHHT	Tüm hastalar 2 kurs 25 mg lenalidomid Medyan 2 yıl 10 mg lenalidomid (15 mg’a kadar arttırılmış) vs plasebo	PFS, 23 ay’e karşılık 41 ay; p<0.0001. 5-yıllık OS %67’e karşılık %68
RV-MM-209	n=402	4 kurs LenDex sonrası MPR vs OtoHHT ve Lenalidomid idame vs plasebo	OtoHHT + lenalidomid idame = PFS 42 ay; p<0.0001. OtoHHT + plasebo = PFS 22 ay 3 yıllık OS plasebo %79 iken lenalidomid idame %88; p:0.14	
Miyeloma XI	TE n=1247 NTE n=723	CTD vs CRD ve len idame vs gözlem	OtoHHT olanlarda len idame alanlarda PFS 30’e karşılık 60 ay; p<0.0001 NTE olanlarda 11’e karşılık 26 ay; p<0.0001. Hem TE hem NTE’lerde idame başında MRD+lerin lenalidomid kolunda %32’si, gözlem kolunda %4’ü MRD negatif oldu.	

MRD, minimal reziduel hastalık; TE, transplant uygun; NTE, transplanta uygun olmayan; OtoHHT, otolog hematopoietik hücre transplantasyonu; PFS, progresyonsuz sağkalım; OS, genel sağkalım

Antikoagülan profilaksi almadan IMID ile deksametazon veya kemoterapotik ajan kombinasyonu altında venöz tromboemboli (VTE) oranı >%20’dir. Özellikle tedavinin ilk ayında bu risk en yüksektir ve sonradan azalır. Ayrıca arteriyel tromboz riski de artmıştır. VTE profilaksisi ile VTE oranı <%10 olması sağlanabilir. VTE açısından düşük riskli

hastalara günlük 100 mg aspirin anti-myelom tedavi süresince ve tedavi bitiminden 30 gün sonrasına kadar uygulanmalıdır. VTE açısından yüksek riskli hastalara profilaksi dozunda düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) veya tam doz warfarin ile antikoagülasyon önerilir. Profilaksiye rağmen VTE meydana geliyor ise sorumlu olan anti-myelom ajan kesilmeli ve tromboz tamamen düzelinceye kadar başlanmamalıdır ve bu anti-myelom ilaç bir IMiD ise alternatif tedaviler tercih edilebilir. VTE profilaksisinin optimal süresi hakkındaki kanıta dayalı veriler mevcut değildir ancak aspirinin kullanım kolaylığı ve kolay tolere edilebilirliği göz önüne alındığında, hastalığın kontrol altına alınmasından sonra ve idame tedavisi sürecinde eğer ek risk faktörleri mevcut değil ise profilaksiye aspirin ile devam edilmesi uygun olabilir. MM tanısı öncesinde zaten antikoagülan kullanmakta olan hastalar mevcut tedavisine devam etmelidir.

Tablo 38. IMiD tedavisi altında tromboz risk faktörleri

Hasta kaynaklı risk faktörleri		Tedavi kaynaklı risk faktörleri
☐ Enfeksiyon ☐ Cerrahi ☐ VTE öyküsü ☐ Aktif hastalık ☐ Kardiyovasküler hastalık ☐ İmmobilizasyon ☐ İleri yaş, obezite ☐ Trombofili ☐ Hipervizkozite		☐ Yüksek doz deksametazon ☐ Eritropoetin ☐ Doksorubusin ☐ Hormon tedavisi ☐ Çoklu kemoterapi kombinasyonu
0-1	≥2	DMAH veya warfarin
Aspirin	DMAH veya warfarin	
Düşük riskli = hasta kaynaklı risk faktörü yok veya bir tane mevcut, tedavi kaynaklı risk faktörü yok; Yüksek riskli = hasta kaynaklı risk faktörü birden fazla veya tedavi kaynaklı risk faktörü mevcut		

VTE, venöz tromboemboli; DMAH, düşük moleküler ağırlıklı heparin

Lenalidomid, her gün yaklaşık aynı saatte alınır (yemekle bağımsız). Hasta normal dozlama süresinden 12 saat içinde kaçırılan bir dozu uygulayabilir. 12 saatten fazla ise, hasta

o günkü dozu atlamalı ve ertesi gün normal dozuna devam etmelidir. Hasta, kaçırılan bir dozu telafi etmek için 2 doz almamalıdır.

Transplanta uygun olmayan yeni tanı MM'da lenalidomid deksametazon alan hastalarda eğer absolü nötrofil sayısı $<1 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $<50 \times 10^9/L$ ise lenalidomid tedavisine başlanmamalıdır. Transplanta uygun olmayan yeni tanı MM'da lenalidomid deksametazon alan trombositopenik ve nötropenik hastalarda lenalidomid doz ayarlaması sırasıyla Tablo 39'da ve Tablo 40'ta verilmiştir.

Tablo 39. Transplanta uygun olmayan yeni tanı MM'da trombositopenide lenalidomid doz ayarlaması (lenalidomid deksametazon)

Trombositler		Önerilen Tedavi Şekli			
<25×10 ⁹ /L'ye düştüğünde		Tedavi siklusunun geri kalanı için lenalidomid dozajı durdurulur.			
≥50×10 ⁹ /L'ye döndüğünde		Lenalidomid tedavisine bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır. Doz düzeyi -5'in altında doz alınmaz.			
Toksosite bir siklusun >15.gününde ortaya çıkarsa, lenalidomid dozajı, mevcut 28 günlük siklusun en azından geri kalanı için sınırlayıcı kesintiye uğrayacaktır.					
Başlangıç dozu 25 mg	-1 Doz Düzeyi 20mg	-2 Doz Düzeyi 15mg	-3 Doz Düzeyi 10mg	-4 Doz Düzeyi 5mg	-5 D. 2.5mg veya GA 5 mg

Tablo 40. Transplanta uygun olmayan yeni tanı MM'da nötropenide lenalidomid doz ayarlaması (lenalidomid deksametazon)

Nötrofiller		Önerilen Tedavi Şekli				
$MNS < 0,5 \times 10^9/L$ 'ye ilk düştüğünde		Lenalidomid tedavisine ara verilir.				
$\geq 1 \times 10^9/L$ 'ye döner ise ve nötropeni gözlemlenen tek toksosite olduğunda		Lenalidomid tedavisine ilk başlangıç dozundan tekrar başlanır.				
$\geq 0,5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise ve diğer toksisitelerin gözlenmesi halinde		Lenalidomid tedavisine bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.				
Takip eden $< 0,5 \times 10^9/L$ altına her bir düşüşte		Lenalidomid tedavisine ara verilir.				
$\geq 0,5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise		Lenalidomid tedavisine bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.				
Başlangıç dozu 25 mg	-1 Doz Düzeyi 20mg	-2 Doz Düzeyi 15mg	-3 Doz Düzeyi 10mg	-4 Doz Düzeyi 5mg	-5 D. 2.5mg veya GA 5 mg	

Transplanta uygun olmayan yeni tanı MM'da bortezomib lenalidomid deksametazon alan hastalarda eğer absolü nötrofil sayısı $<1 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $<50 \times 10^9/L$ ise lenalidomid tedavisine başlanmamalıdır. Transplanta uygun olmayan yeni tanı MM'da bortezomib lenalidomid deksametazon alan trombositopenik ve nötropenik hastalarda lenalidomid doz ayarlaması sırasıyla Tablo 41'de ve Tablo 42'de özetlenmiştir.

Tablo 41. Transplanta uygun olmayan yeni tanı MM'da trombositopenide lenalidomid doz ayarlaması (Bortezomib Lenalidomid Deksametazon)

Trombositler			Önerilen Tedavi Şekli			
$<30 \times 10^9/L$ 'ye düştüğünde			Lenalidomid tedavisine ara verilir.			
$\geq 30 \times 10^9/L$ 'ye döner ise			Lenalidomid doz düzeyi -1'den tekrar başlanır.			
Takip eden $30 \times 10^9/L$ altına her bir düşüşte			Lenalidomid tedavisine ara verilir.			
$\geq 30 \times 10^9/L$ 'ye döner ise			Lenalidomid tedavisine bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.			
Başlangıç dozu 25 mg	-1 Doz Düzeyi 20mg	-2 Doz Düzeyi 15mg	-3 Doz Düzeyi 10mg	-4 Doz Düzeyi 5mg	-5 D. 2.5mg veya GA 5 mg	

Tablo 42. Transplanta uygun olmayan yeni tanı MM'da nötropenide lenalidomid doz ayarlaması (Bortezomib Lenalidomid Deksametazon)

Nötrofiller		Önerilen Tedavi Şekli				
MNS<0,5×10 ⁹ /L’ye ilk düştüğünde		Lenalidomid tedavisine ara verilir.				
≥1×10 ⁹ /L’ye döner ise ve nötropeni gözlemlenen tek toksisite olduğunda		Lenalidomid tedavisine ilk başlangıç dozundan tekrar başlanır.				
≥0,5×10 ⁹ /L’ye döner ise ve diğer hematolojik toksisitelerin gözlenmesi halinde		Lenalidomid tedavisine bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.				
Takip eden <0,5×10 ⁹ /L altına her bir düşüşte		Lenalidomid tedavisine ara verilir.				
≥0,5×10 ⁹ /L’ye döner ise		Lenalidomid tedavisine bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.				
Eğer herhangi bir doz düzeyinde nötropeni tek toksisite ise hekimin kararına göre G-CSF eklenir ve lenalidomid doz düzeyi korunur.						
Başlangıç dozu 25 mg	-1 Doz Düzeyi 20mg	-2 Doz Düzeyi 15mg	-3 Doz Düzeyi 10mg	-4 Doz Düzeyi 5mg	-5 D. 2.5mg veya GA 5 mg	

Relaps Refrakter MM'da lenalidomid deksametazon alan hastalarda eğer absöü nötrofil sayısı $<1 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $<75 \times 10^9/L$ veya plazma hücreleri tarafından kemik iliği infiltrasyonuna bağılı olarak, trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ ise lenalidomid tedavisine başlanmamalıdır. Relaps Refrakter MM'da lenalidomid deksametazon alan trombositopenik hastalarda lenalidomid doz ayarlaması Tablo 43'te verilmiştir.

Tablo 43. Relaps Refrakter MM'da Lenalidomid Doz Ayarlaması (lenalidomid deks)

Trombositler		Önerilen Tedavi Şekli	
$<30 \times 10^9/L$ 'ye ilk düştüğünde		Lenalidomid tedavisine ara verilir ve her hafta tam kan sayımı ile takip edilir.	
$\geq 30 \times 10^9/L$ 'ye döner ise		Lenalidomid doz düzeyi -1'den tekrar başlanır.	
Takip eden $30 \times 10^9/L$ altına her bir düşüşte		Lenalidomid tedavisine ara verilir.	
$\geq 30 \times 10^9/L$ 'ye döner ise		Lenalidomid tedavisine bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.	
Başlangıç dozu 25 mg	-1 Doz Düzeyi 15mg	-2 Doz Düzeyi 10mg	-3 Doz Düzeyi 5mg

Relaps Refrakter MM'da lenalidomid deksametazon alan nötropenik hastalarda lenalidomid doz ayarlaması Tablo 44'te özetlenmiştir.

Tablo 44. Relaps Refrakter MM'da Lenalidomid Doz Ayarlaması (lenalidomid deks)

Nötrofiller		Önerilen Tedavi Şekli	
MNS<0,5×10 ⁹ /L’ye ilk düştüğünde		Lenalidomid tedavisine ara verilir.	
≥0,5×10 ⁹ /L’ye döner ise ve nötropeni gözlemlenen tek toksisite olduğunda		Lenalidomid tedavisine ilk başlangıç dozundan tekrar başlanır.	
≥0,5×10 ⁹ /L’ye döner ise ve diğer hematolojik toksisitelerin gözlenmesi halinde		Lenalidomid tedavisine bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.	
Takip eden <0,5×10 ⁹ /L altına her bir düşüşte		Lenalidomid tedavisine ara verilir.	
≥0,5×10 ⁹ /L’ye döner ise		Lenalidomid tedavisine bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.	
Eğer herhangi bir doz düzeyinde nötropeni tek toksisite ise hekimin kararına göre G-CSF eklenir ve lenalidomid doz düzeyi korunur.			
Başlangıç dozu 25 mg	-1 Doz Düzeyi 15mg	-2 Doz Düzeyi 10mg	-3 Doz Düzeyi 5mg

Transplant sonrası idamede lenalidomid 28 günlük siklularda 1-28. günlerde 10 mg dozunda progresyona veya intoleransa kadar uygulanır. Hafif böbrek yetmezlikli hastalarda lenalidomid doz ayarlaması gerekli değildir. Böbrek fonksiyonuna göre lenalidomid doz ayarlaması Tablo 45'te özetlenmiştir.

Tablo 45. Böbrek fonksiyonuna göre lenalidomid doz ayarlaması

Böbrek fonksiyonu (CrCl)	Doz ayarlaması
Orta derecede böbrek bozukluğunda ($30 \leq \text{CrCl} < 50$ mL/dk)	Günde bir defa 10 mg (Eğer hasta tedaviye cevap vermiyorsa ve tedaviyi tolere ediyorsa, 2 siklus sonra doz günde bir defa 15 mg'a yükseltilebilir)
Ağır derecede böbrek bozukluğunda ($\text{CrCl} < 30$ mL/dk, diyaliz gerektirmeyen)	Günde bir defa 7,5 mg veya gün aşırı 15 mg
Son evre böbrek yetmezliği ($\text{CrCl} < 30$ mL/dk, diyaliz gerektiren)	Günde bir defa 5 mg Diyaliz günlerinde doz, diyalizden sonra uygulanmalıdır.

Pomalidomid+deksametazon, daha önce ≥ 2 tedavi almış (lenalidomid / talidomid + bortezomib dahil) ve tedavi sırasında yada tedavi bitimi sonrası ilk 60 günde progrese olan nüks/dirençli myelom hastalarının tedavisi için onaylanmıştır. Pomalidomid deksametazon tedavisine başlamak için mutlak nötrofil sayısı $\geq 1000/\mu\text{L}$ olmalıdır. Mutlak nötrofil sayısı $< 500 /\mu\text{L}$ veya febril nötropeni durumunda tedaviye ara verilir. Her ara verilmesi sonrası önceki dozdan 1 mg düşük dozla başlanır. Pomalidomid deksametazon tedavisine başlamak için trombosit sayısı $\geq 50000/\mu\text{L}$ olmalıdır. Trombosit $< 25.000/\mu\text{L}$ olduğunda tedaviye ara verilir. Her ara verilmesi sonrası önceki dozdan 1 mg düşük dozla başlanır. Pomalidomid tedavisinde önerilen nötropeni ve trombositopeni yönetimi sırasıyla Tablo 46 ve Tablo 47'de özetlenmiştir.

Tablo 46. Pomalidomid tedavisinde önerilen trombositopeni yönetimi

PLT $< 25 \times 10^9/\text{L}$	Pomalidomid tedavisine ara verilir, haftalık tam kan sayımı takibi yapılır.
PLT $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine günlük 3 mg doz ile tekrar başlanır.
PLT $< 25 \times 10^9/\text{L}$'nin altına her düşüşte	Pomalidomid tedavisine ara verilir.
PLT $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine önceki dozdan 1 mg daha düşük dozla devam edilir.

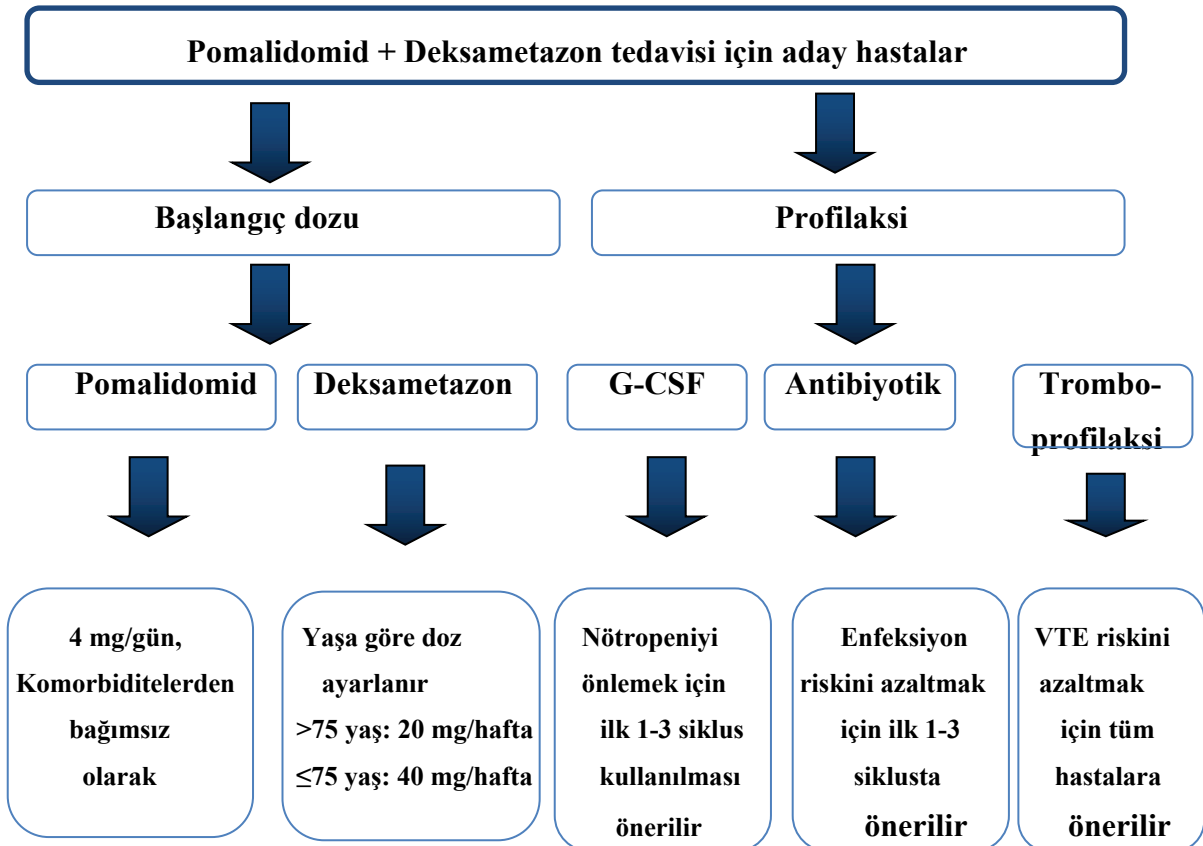
*PLT, trombosit

Tablo 47. Pomalidomid tedavisinde önerilen nötropeni yönetimi

MNS<0,5×10⁹/L veya FEN	Pomalidomid tedavisine ara verilir, haftalık tam kan sayımı takibi yapılır.
MNS≥1×10⁹/L'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine günlük 3 mg doz ile tekrar başlanır.
Takip eden <0,5×10⁹/L'nin altına her düşüşte	Pomalidomid tedavisine ara verilir.
MNS≥1×10⁹/L'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine önceki dozdan 1 mg daha düşük dozla devam edilir.

*MNS, mutlak nötrofil sayısı; FEN, febril nötropeni

Geriatrik popülasyonda pomalidomid doz ayarlaması gerekmez. >75 yaş yaşlı hastalarda deksametazon başlangıç dozu her 28 günlük kürün 1,8,15 ve 22. günlerinde 20 mg/gün'dür. Böbrek yetmezliği olan hastalar için pomalidomid dozunda ayarlama gerekli değildir. Hemodiyaliz günlerinde, hastalar pomalidomid dozunu hemodiyalizi takiben almalıdır. Serum total bilirubin değerleri >2 mg/dL olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Karaciğer yetmezliğinin, pomalidomidin farmakokinetiği üzerinde hafif bir etkisi vardır.

Tablo 48. Pomalidomid doz ayarı ve bağlı yan etki yönetimi

2) Proteozom İnhibitörleri

Bortezomib, karfilzomib, iksazomib, marizomib, oprozomib ve delanzomib bu gruba girer. Ubiquitin proteozom yolağı, ökaryot hücrelerde çekirdek ve sitoplazmadaki protein metabolizması için esansiyel bir mekanizmadır. 26 S proteozom, hücre içindeki proteinlerin düzeni ve yıkılmasını koordine eden ubiquitin proteozom sisteminin bir bileşimidir. Bu yapının her 2 uç kısmında 19S başlıkları, iç kısmında ise 20S çekirdek kısmı bulunmaktadır. 20S çekirdeğini oluşturan 4 adet homolog halka vardır. Bu halkaların her bir tanesi 7 alfa veya 7 beta subunitelerinden oluşur ve 20S üzerinde alfa-beta-beta-alfa şeklinde sıralanırlar. Dıştaki 2 alfa halkası sadece denature polipeptit substratlarının geçebildiği bir geçidi çevreler. İç kısımdaki 2 beta halkası ise protein yıkılmasında görevli katalitik bölgeleri içerir. Her bir beta halkasının ise 3 proteolitik bölgesi vardır. $\beta 1$ subünitesinde kaspaz benzeri aktivite, $\beta 2$ subünitesinde tripsin benzeri aktivite, $\beta 5$ subünitesinde kimotripsin benzeri aktivite gösteren bölgeler vardır. Proteinlerin yıkım aşamasında öncelikle ubiquitin ligazlar tarafından, yıkılacak olan hedef proteinin üzerindeki lizin rezidülerine bir ubiquitin zinciri bağlanır. İstenmeyen, artık, hatalı katlanmış yada katlanmamış proteinlerin üzerine bu şekilde ubiquitin zincirinin bağlanmasına poliubiquitinizasyon denilir. Bu olay, istenmeyen proteinleri işaretlemiş olur. Yıkılmak üzere işaretlenmiş olan bu proteinler, 26S proteozom bileşiğinin uç kısımlarında bulunan 19S başlıkları tarafından tanınır. Burada hedef proteininin üzerindeki ubiquitin molekülleri uzaklaştırılır. Bu olaya deubiquitinizasyon adı verilir. Üzerindeki ubiquitin zincirlerinden arındırılan hedef protein, proteozom iç kısmına yani 20S kompleksine aktarılır. Beta halkasının üzerindeki proteazlar tarafından, hedef protein, polipeptid parçalarına ayrılır. Hücre içerisinde monoklonal proteinlerin artması sonucu MM hastalarında proteozom aktivitesi artar. Proteozom aktivitesinin artması, hücredeki *p53* gibi tumor baskılayıcı proteinlerin ve nükleer faktör kappa B inhibitörü gibi bazı spesifik proteinlerin de yıkımına yol açar. Nükleer faktör kappa B; IL-6, IL-1, tümör nekroz faktör gibi sitokinlerin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiogenezis faktörlerinin, Bcl-XL, Bcl-2 gibi pro-survival faktörlerin, c-myc ve siklin D1 gibi hücre siklusu düzenleyicilerinin üretimini tetikler ki bu faktörler MM tümör oluşumu, progresyonu ve MM hücrelerinin kemik iliği stromal hücrelerine tutunmasında önemlidir. Normalde nükleer faktör kappa B, sitoplazmada bulunan inhibitör kappa B ile inhibe edilir ama MM hastalarında artmış proteozom aktivite sonucu nükleer faktör kappa B inhibitörü de yıkıldığı için nükleer faktör kappa B tümör patogeneğinde önemli faktörlerin üretiminde rol almaya devam eder. Kısacası myelomagenesis için nükleer faktör kappa B yolağının aktivasyonu esansiyeldir. Proteozom

inhibitörleri, sitoplazmadaki nükleer faktör kappa B inhibitörünün yıkılmasına engel olarak dolaylı yoldan nükleer faktör kappa B'nin çekirdeğe giderek myelomagenesis için gerekli transkripsiyon faktörlerini üretmesine engel olurlar. Ek olarak, proteozom inhibitörleri ile proteozomlar inhibe edilirse endoplazmik retikulumlar üzerindeki stres giderek artar bu da endoplazmik retikulum ilişkili yıkım yolağını aktifleştirerek hücreyi apoptoza sürükler. Proteozom inhibitörlerinin diğer mekanizmalarından biri JNK (UN NH2 terminal kinaz) ve *p53* aracılı apoptozun direk indüksiyonudur. JNK aktivasyonu, kaspaz 8 ve kaspaz 3 aktivasyonu ve Fas upregulasyonu ile apoptoza yol açar. Proteozomlar inhibe edildiğinde *p53* yıkılamaz ve hücre içerisinde *p53*'ün kümelenmesine neden olur. *P53* de NOXA ve Bax'ın da dahil olduğu pro-apoptotik proteinleri indükler. Bu pro-apoptotikler de mitokondri aracılı apoptoza yol açar. Proteozom inhibitörleri ayrıca VLA-4 gibi çeşitli hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. Aynı zamanda IL-6 gibi sitokinlerin üretimini ve kemik iliği stromal hücrelerindeki VEGF seviyesini azaltır. Türkiye'de MM tedavisinde onaylı 3 proteozom inhibitörü vardır. Bunların ortak mekanizması proteozom inhibisyonu olsa da birbirlerinden hem yapısal olarak hem de fonksiyonel olarak farklılıkları vardır. Bu da yan etki profillerinin neden birbirlerinden farklı olduğunu açıklar. Örneğin, karfilzomibin kardiyotoksik etkisi, proteozom inhibisyonuna bağlı değil, protein fosfataz 2A'nın fosfataz aktivitesinin upregülasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Yapı olarak bortezomib ve iksazomib boronik asit, karfilzomib ise epoksiketon peptididir. Bortezomib ve iksazomib, 26S proteozom kompleksinin 20S çekirdeğinin katalitik bölgesine geri dönüşümlü bağlanırken karfilzomib geri dönüşümsüz bağlanır. Proteozom inhibitörlerinin özellikleri Tablo 49'da özetlenmiştir.

Tablo 49. Proteozom inhibitörleri ve özellikleri

Ajan	Aktif kısım	Bağlanma	Yarı ömür (dk)	Uygulama
Bortezomib	Boronat	Geri dönüşümlü	110	IV veya sc
Karfilzomib	Epoksiketon	Geri dönüşümsüz	<30	IV
İxazomib	Boronat	Geri dönüşümlü	18	oral
Marizomib	B-Lakton	Geri dönüşümsüz	10-15	IV veya sc
Oprozomib	Epoksiketon	Geri dönüşümsüz	30-90	oral
Delanzomib	Boronat	Geri dönüşümlü	62 saat	oral

*IV, intravenöz; sc, subkutan

Proteozom inhibitörleri, artan herpes zoster reaktivasyonu riski ve nötropeni ile ilgili olmayan enfeksiyonlarla ilişkili olabilir. Bu nedenle, hasta herpes simplex virüsü veya varicella-zoster virüsü için seropozitif ise, proteozom inhibitörü içeren rejimler antiviral profilaksi ile birlikte uygulanır. İksazomib, haftanın aynı günü, aynı saatte, yemekten en az 1 saat önce veya en az 2 saat sonra alınmalıdır. Güçlü indükleyiciler iksazomibin etkisini azaltabileceğinden karbamazepin, fenitoin, rifampisin ve St. John's Wort gibi güçlü CYP3A indükleyicilerin kullanımından kaçınılmalıdır. Total bilirubin $>1.5 - 3$ kat veya total bilirubin >3 kat olduğunda 3 mg 1, 8, 15. günler kullanılmalıdır. Grade 3-4 hepatotoksiste varlığında $\leq$ grade 1'e azalana kadar ara verilmeli ardından bir basamak doz (4 mg-3 mg-2.3 mg) düşülmelidir. Tedavi başlangıcında, mutlak nötrofil sayısı $\geq 1.000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $\geq 75.000/\text{mm}^3$ olmalıdır.

SON SÖZ: İksazomib, haftanın aynı günü, aynı saatte, yemekten en az 1 saat önce veya en az 2 saat sonra alınmalıdır.

3.Monoklonal Antikorlar

MM tedavisinde kullanılan monoklonal antikorları unkonjuge monoklonal antikorlar, ilaç antikor konjugatları ve bispesifik antikorlar olarak 3 gruba ayırabiliriz (Tablo 50).

Tablo 50. MM tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlar

Unkonjuge MoAb	ADC	BiAb
<u>Anti-CD38</u> ☐ Daratumumab ☐ Isatuximab ☐ MOR202 ☐ TAK-079 <u>Anti-SLAMF7</u> ☐ Elotuzumab <u>Anti-PD-1</u> ☐ Pembrolizumab ☐ Nivolumab <u>Anti-PD-L1</u> ☐ Durvalumab ☐ Atezolizumab	☐ Belantamab (anti-BCMA, monometil auristatin F)	<u>Anti-BCMA-antiCD3</u> ☐ AMG420 ☐ PF-3135 ☐ CC-93269 ☐ Teclistamab

*ADC, antikor ilaç konjugatı, BiAb, bispesifik antikor

Tablo 50’de görülen monoklonal antikorlar içerisinde 2022 yılında ülkemizde MM tedavisinde kullanımı için tek onayı olan daratumumabtır. Daratumumab, CD38 antijenini hedef alan bir insan monoklonal IgG1 κ antikorudur. CD38, bir transmembran glikoproteindir. CD38, migrasyonun, CD31 veya hyaluronik asit ile etkileşim yoluyla reseptör aracılı adezyonun ve sinyal olaylarının düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca, CD38 ektoenzimatik aktiviteye sahiptir ve hücre içi kalsiyum depolarının kontrolünde rol oynayan nükleotid metabolitlerinin oluşumunda rol oynar. CD38, miyeloid ve lenfoid hücrelerde ve bazı hematopoietik olmayan dokularda nispeten düşük seviyelerde eksprese edilir. Aksine, normal plazma hücreleri ve miyeloma hücreleri yüksek seviyelerde CD38 ekspresyonuna sahiptir. Monoklonal antikorun Fc kuyruğuna C1q’nin bağlanması, kompleman kaskadını başlatır ve sonuçta membran atak kompleksinin (MAC) oluşmasına ve ardından hücre membranının geçirgenleşmesine neden olur. Hedef hücrenin yüzeyinde C3b gibi kompleman bileşenlerin birikmesi de kompleman aktivasyonunun bir sonucudur. Bu birikmiş kompleman bileşenler, fagositik hücreler üzerindeki kompleman reseptörlerle etkileşime girerek tümör hücrelerinin fagositozuna neden olur. Ek olarak, kompleman aktivasyonu ayrıca C3a ve C5a oluşumuna yol açar. C3a ve C5a ayrıca tümöre bağışıklık hücreleri de kazandırır. Hepsi birlikte, bu, tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasında kompleman ve FcyR sistemi arasında sinerji olabileceğini gösterir. Daratumumab, şu anda mevcut olan tüm CD38 antikorlarının içinde en etkili kompleman bağımlı sitotoksiste indükleyicisidir. Kompleman bağımlı sitotoksiste, antikor bağımlı hücrel sitotoksiste, antikor bağımlı hücrel fagositoz, çapraz bağlanma aracılı apoptoz dışında daratumumabın immunmodulator etkileri de vardır. CD38+ immunsupresif hücreleri azaltırken CD8+ sitotoksik T hücreler ve CD4+ yardımcı T hücrelerde artışa neden olur ve tümör mikroçevresini modüle eder. Ülkemizde daratumumab MM tanısı konmuş olan; malign plazma hücrelerinde CD38 pozitifliği gösterilmiş olan hastalarda, daha önce proteozom inhibitörü ve IMiD içeren en az bir seri tedavi almasına rağmen yanıt alınamayan veya nüks gelişen olguların tedavisinde monoterapi olarak veya lenalidomid+deksametazon veya bortezomib +deksametazon ile kombine kullanımda endikedir. OtoHHT için uygun olmayan yeni tanı MM hastalarının tedavisinde lenalidomid + deksametazon veya bortezomib, melfalan ve prednizon ile kombine kullanımda; otoHHT için uygun olan yeni tanı MM hastalarının tedavisinde ise bortezomib, talidomid ve deksametazon ile kombine kullanımda endikedir. Yeni tanı ve relaps refrakter MM hastalarındaki daratumumab çalışmaları sırasıyla Tablo 51 ve Tablo 52’de özetlenmiştir.

Tablo 51. Yeni tanı MM hastalarında daratumumab çalışmaları

Faz 3 MAIA - NTE	Rd vs Dara-Rd	48 aylık takip, 4 yıllık PFS %38 vs %60
Faz 3 ALCYONE- NTE	VMP vs Dara-VMP-D id	40.1 aylık takip, PFS 19,3 ay vs 36,4 ay
Faz 3 CASSIOPEIA-TE	VTD vs Dara-VTD	sTR, %29 vs %20
Faz 2 GRIFFIN - TE	Dara-VRD (4 ind+OtoHHT+ 2 kons) D-R idame	3 yıllık PFS %78, OS %93.8
Faz 3 PERSEUS -TE	Sc Dara-VRD (4 ind+ OtoHHT + 2 kons)Sc D-R idame	

**D, daratumumab; Rd, lenalidomid deksametazon; VMP, bortezomib melfelan deksametazon; VTD, bortezomib talidomid deksametazon; NTE, transplanta uygun olmayan; TE, transplanta uygun; OtoHHT, otolog hematopoietik hücre transplantasyonu; PFS, progresyonsuz sağkalım; OS, genel sağkalım; TR, tam yanıt*

Tablo 52. Relaps refrakter MM hastalarında daratumumab çalışmaları

Faz I/II GEN501-SIRIUS	monoterapi	36 ay takip, PFS 4 ay, OS 20.5 ay
Faz 3 CASTOR	Vd'e karşılık Dara-Vd	50.2 ay takip; PFS 7.1ay'a karşılık 16.7 ay.
Faz 3 POLLUX	Rd vs Dara-Rd	54.8 ay takip; PFS 17.5 ay'a karşılık 45 ay
Faz I/II EQUULEUS	Dara-Pd	13.1 ay medyan takip; PFS 8.8 ay; 1-yıllık OS %66
Faz 3 CANDOR	Kd vs Dara-Kd	PFS 15.2'e karşılık 28.6 ay
Faz 3 APOLLO	Pd vs Dara-Pd	16.9 ay takip; 6.9 ay'e karşılık 12.4 ay

Daratumumab kullanımı ile ilgili bilinmesi gereken 2 önemli husus mevcuttur; 1) Daratumumab, eritrositlerde düşük düzeylerde bulunan CD38'e bağlanır ve indirekt Coombs

testinin pozitif çıkmasına neden olabilir. Daratumumaba bağlı indirekt Coombs testi pozitifliği, son daratumumab infüzyonundan sonra 6 aya kadar devam edebilir. Bu durum cross-match uyumsuzluğuna neden olabilmektedir. Her ne kadar şimdiye kadar daratumumab ilişkili hemolitik anemi tanımlanmış olmasa da ilk infüzyondan önce hastanın ABO, Rh ve IAT tayin edilmeli ve hasta daratumumab infüzyonu tedavisi altında olduğunu belirten bir kart taşınmalıdır. Acil kan transfüzyonu ihtiyacı olduğunda cross yapılmadan direkt ABO/Rh uyumlu ve Kell antijeni negatif eritrosit süspansiyonu verilmelidir. 2) ikinci önemli husus ise MM hastasında tedavi cevabını değerlendirirken dikkat edilmesi gerekliliğidir. Özellikle IgG kappa MM hastalarında tedavi cevabını değerlendirirken istenilen SPE ve SIFE tetkikleri esnasında daratumumab ile hastaya ait monoklonal proteinin birlikte göç ediyor olması M proteinin doğru ölçülmesini ve dolayısıyla yanıt değerlendirilmesini zorlaştırabilmektedir.

SON SÖZ: Daratumumab, indirekt Coombs testinin pozitif çıkmasına neden olabilir.

SON SÖZ: IgG kappa MM hastalarında tedavi cevabını değerlendirirken daratumumab ile hastaya ait monoklonal proteinin birlikte göç ediyor olması M proteinin doğru ölçülmesini ve yanıt değerlendirilmesini zorlaştırabilir.

Daratumumab subkutan uygulamasının ön sonuçları, daratumumabın IV uygulaması kadar güvenli ve etkin olduğunu ortaya koymaktadır. (faz III çalışmaları [Daratumumab-SC 1800 mg: COLUMBA (daratumumab SC vs IV), AQUILA (SMM’da daratumumab SC), APOLLO (daratumumab SC + PomDex) ve ANDROMEDA (amiloidozisde daratumumab SC + VCd)]).

SON SÖZ: Daratumumab, subkutan uygulamasının ön sonuçları, IV uygulaması kadar güvenli ve etkin olduğunu göstermektedir.

Elotuzumab, malign plazma hücreleri tarafından yüksek oranda eksprese edilen hücre yüzey glikoproteini olan sinyal veren lenfositik aktivasyon molekülü F7'ye (SLAMF7) (SLAMF7 aynı zamanda CS1, CD319 veya CRACC olarak da bilinir) karşı hedeflenen hümanize bir monoklonal antikordur. CS1 (hücre yüzeyi glikoproteini CD2 alt kümesi 1), miyelom ve NK hücrelerde eksprese edilen ancak normal dokularda olmayan bir

glikoproteindir. Elotuzumab, daha önce 1-3 basamak tedavi almış MM hastalarının tedavisi için Rd ile kombinasyon halinde verilmesi için 2015 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.

Isatuksimab, lenalidomid ve bir proteozom inhibitörü dahil olmak üzere daha önce en az iki basamak tedavi almış relaps refrakter MM tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.

4) Diğer ilaçlar

Monoklonal antikorlar, IMiD, ve proteozom inhibitörleri grubuna girmeyen miyeloma ilaçları yer almaktadır. Bunlar arasında selineksor, panobinostat ve CAR T hücre tedavisi yer alır.

Selineksor

Selineksor exportin 1'i (XPO1) bloke eder ve çeşitli tümör baskılayıcı proteinlerin birikmesine ve aktivasyonuna ve nükleer faktör kappa B'nin inhibisyonuna yol açar. Bir faz II çalışmasında, oral selineksor Pd'nin en az bir proteozom inhibitörü, bir IMiD ve daratumumaba refrakter hastalarda % 26 yanıt oranına sahip olduğu bulunmuştur. Başlıca yan etkiler arasında trombositopeni, yorgunluk, bulantı ve iştahsızlık saptanmıştır. Selineksorun FDA tarafından, önceden en az dört basamak tedavi almış ve hastalığı en az iki proteozom inhibitörüne, en az iki IMiD'e ve bir anti-CD38 monoklonal antikoruna dirençli MM hastalarında kullanımı için onaylanması beklenmektedir.

Panobinostat

Panobinostat, bortezomib ve bir IMiD dahil olmak üzere en az iki standart tedavi almış MM hastalarının tedavisi için ilk olarak 2015 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Bunun varsayılan etki mekanizması, hücrelere proteozom inhibisyonunun öldürücü etkilerini atlatmak için alternatif bir yol olan agresom yolunun bloke edilmesidir. Bortezomib ve panobinostat birleştirilerek, hem proteozom hem de agresom yolları aynı anda bloke edilir. 768 hastadan oluşan randomize bir çalışmada, bortezomib / deksametazon artı panobinostat, bortezomib / deksametazon artı plasebo ile karşılaştırıldığında üstün PFS ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, panobinostat tedavisi hastaların yaklaşık % 25'inde grade 3 diyare ile ilişkili bulunmuştur.

SON SÖZ: Bortezomib / deksametazon kombinasyonuna panobinostat eklenmesi PFS'i artırmaktadır.

AKTİF (SEMPTOMATİK) MULTİPLE MİYELOM İÇİN BİRİNCİL TEDAVİ

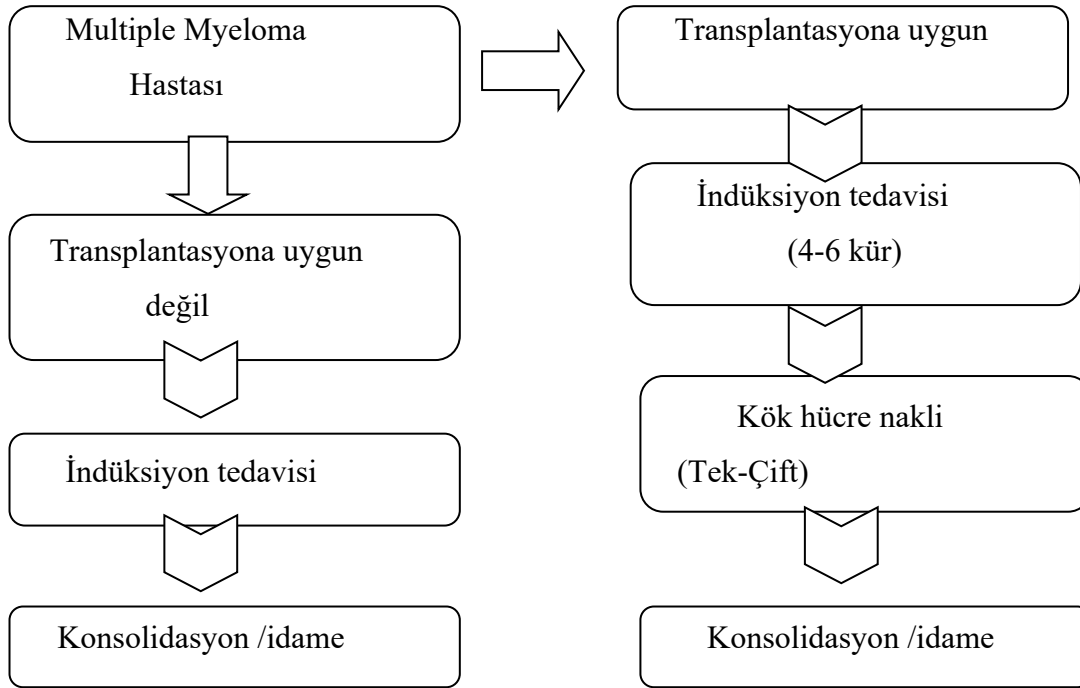
Yeni tanı MM hastalarını değerlendirmede ilk adımlardan biri, hastaların performans skoru ve komorbiditelerine göre yüksek doz tedavi ve transplant için aday olup olmadıklarını belirlemektir. Aktif (semptomatik) miyelom ile başvuran hastalar, transplant için uygun ise başlangıçta birincil tedavi ile tedavi edilir ve bunu otoHHT ile yüksek doz kemoterapi izler. Nitrozoüreler veya alkilleyici ajanlar gibi kök hücre toksinleri, kök hücre rezervini tehlikeye atar. HHT için potansiyel aday olan hastalarda kök hücreler toplanana kadar bu ajanları (özellikle melfalan) içeren rejimlerden kaçınılmalıdır. Nakil açısından uygunluk değerlendirmesinde ileri yaş ve böbrek fonksiyon bozukluğunun nakil için mutlak kontrendikasyon olmadığı unutulmamalıdır. Bu nedenle, hastanın HHT için uygun olup olmadığını değerlendirmek için bir nakil merkezine sevk önemlidir.

SON SÖZ: HHT için potansiyel aday olan hastalarda kök hücreler toplanana kadar melfalan gibi kök hücre rezervini azaltan ilaçları içeren rejimlerden kaçınılmalıdır.

Transplantasyona uygun tüm hastalarda birincil tedavide standart olarak en az 3-ilâç rejimleri tercih edilmelidir. Bu, klinik çalışmalarda görülen gelişmiş yanıt oranlarına, yanıt derinliğine ve PFS veya OS oranlarına dayanmaktadır. İkili rejimler, nakil adayları için başlangıç tedavisinde önerilmemektedir. Başlangıç tedavisinde ikili rejimler, sadece düşük performans durumu nedeniyle 3 ilâç rejimini tolere edemeyen ve nakil yapılamayan hastalar için düşünülebilir. Tablo 53'te MM hastalarında ilk yaklaşım gösterilmiştir.

SON SÖZ: Başlangıç tedavisinde ikili rejimler, sadece düşük performans durumu nedeniyle 3 ilâç rejimini tolere edemeyen ve nakil yapılamayan hastalar için düşünülebilir.

Tanı anında tüm hastalar için destekleyici bakımın düşünülmesi de önemlidir. Hastaların %80'inde kemik hastalığı ve %33'e varan oranda böbrek yetmezliği vardır. Tüm hastalarda, terapötik sonucu tehlikeye atabilecek erken komplikasyonlardan kaçınmak için destekleyici bakıma özen gösterilmesi çok önemlidir. Kemik hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, enfeksiyonlar, hiperkalsemi, hiperviskozite ve tromboz gibi komplikasyonlar tedavi edilmelidir.

Tablo 53. MM'da tedavi algoritması

Bortezomib ile tedavi, t(4;14) pozitif vakalarda bu kötü prognostik etkinin üstesinden gelebilmektedir. Tek başına IMiD grubu ajanlar ise del17p'nin üstesinden gelememektedir. Genel kanı bir proteozom inhibitörü ile IMiD kombinasyonunun yüksek riskli sitogenetik özelliklere sahip hastalarda etkili bir başlangıç tedavisi olduğu yönündedir. Ancak, hasta ister standart isterse yüksek riskli sitogenetik özelliklere sahip olsun ve de indüksiyon fazında hangi rejim kullanılırsa kullanılsın nakle uygun hastalar için temel tedavi yaklaşımı ilk basamakta HHT'nin gerçekleştirilmesi yönündedir. Sitogenetik özelliklere göre tedavi bireyselleştirilebilmesi adına net önerilerde bulunmak için bir süre daha devam eden çalışmaların sonuçlarını beklemek yararlı olacaktır.

MM hastalarında tedavi yönetimini 4 başlık altında toplamak istedik:

- I. Kök hücre nakli adayları olan hastada güncel indüksiyon tedavileri
- II. Kök hücre nakline uygun olmayan hastada güncel indüksiyon tedavileri
- III. Nüks/dirençli MM'da tedavi
- IV. MM'da kök hücre nakli

I. KÖK HÜCRE NAKLİ ADAYI OLAN HASTALARDA GÜNCEL İNDÜKSİYON TEDAVİLERİ

İndüksiyon tedavisinde amaç 1) tümör yükünde belirgin bir azalma sağlamak, 2) semptomları düzeltmek, 3) graft purging ve 4) yeterli kök hücre elde etmektir. Genel amaç sağkalım süresini uzatmaktır. Bu amaçla nakil adayı yeni tanı MM olgusunda kullanılan indüksiyon rejimleri bortezomib bazlı, lenalidomid bazlı ve bunların kombinasyonundan oluşan çeşitli protokollerdir (Tablo 54). Sıklıkla 3 ilaç rejimleri tercih edilmektedir (örnek VTD, VRD gibi). Kombinasyonlar artıkça toksisite artışı olacağı da unutulmamalıdır. Bu ajanların seçiminde yine hastanın risk grubu veya böbrek yetmezliği (böbrek yetmezliğinde; bortezomib-bazlı rejimler) gibi eşlik eden durumlar da belirleyici olabilmektedir.

SON SÖZ: İndüksiyon tedavisinin ana amacı; nakil öncesinde en kısa zamanda ve kök hücrenin kalitesini etkilemeden, myelom hücrelerine de etki gösteren, en derin ve en kaliteli yanıt olmalıdır.

Tablo 54. Nakil için uygun hastalarda ilk basamak tedavi seçenekleri

Nakil İçin Uygun Hastalarda İlk Basamak Tedavi
<u>Tercih Edilen Rejimler</u> ☐ Bortezomib/lenalidomid/deksametazon
<u>Diğer Önerilen Rejimler</u> ☐ Karfilzomib/lenalidomid/ deksametazon ☐ Daratumumab/lenalidomid/bortezomib/ deksametazon ☐ Iksazomib/lenalidomid/ deksametazon
<u>Belirli Durumlarda Kullanılabilecek Rejimler</u> • Bortezomib/siklofosfomid/ deksametazon^a • Bortezomib/doksorubisin/ deksametazon • Karfilzomib/ siklofosfomid / deksametazon^b • Iksazomib/ siklofosfomid / deksametazon^b • Bortezomib/thalidomid/ deksametazon • Siklofosfomid /lenalidomid/ deksametazon • Daratumumab/karfilzomib/lenalidomid/ deksametazon^c • Daratumumab/ siklofosfomid /bortezomib/ deksametazon

- Daratumumab/bortezomib/thalidomid/ deksametazon
- Deksametazon /thalidomid/sisplatin/doksorubisin/siklofosfomid /etoposid/bortezomib (VTD-PACE)

a-Akut böbrek yetmezliği olan veya bortezomib/lenalidomid/deksametazon erişimi olmayan hastalarda başlangıç tedavisi olarak tercih edilir. Böbrek fonksiyonu düzeldikten sonra bortezomib/lenalidomid/deksametazon tedavisine geçme düşünülmelidir.

b-Böbrek yetmezliği ve/veya periferik nöropatisi olan hastalar için tedavi seçeneği.

c-Genellikle agresif miyeloma tedavisi için kullanılır.

Talidomid bazlı rejimler

Talidomid + deksametazon

Geçmiş yıllarda IMiD grubu bir ajan olan talidomidin tedaviye girmesinden sonra TD (talidomid + deksametazon) rejimi, VAD (vinkristin + adriamisin + deksametazon) rejiminin yerini almıştı. Ancak, TD ile toplam yanıt oranları %58-76 arasında değişmekle birlikte TR oranları düşüktü. Ek olarak, talidomidin yumuşak dokuya düşük aktivite göstermesi nedeniyle TD rejimi plazmasitomu olanlarda çok uygun bir seçenek değildir. Bunun dışında TD rejimi ile yapılan 3 çalışmaya bakıldığında, transplant sonrası klinik sonuçların yalnızca bir çalışmada iyileştiği görülmektedir (Tablo 55).

Tablo 55. Talidomid tabanlı indüksiyon rejimleri

	TD vs D	TD vs D+plasebo	TD vs VAD	TAD vs VAD	TD vs VAD	CTD-CVAD
Araştırmacı	Rajkumar	Rajkumar	Cavo	Lokhorst	Macro	Morgan
N	207	470	200	556	204	1114
Yanıt	RR: % 63/41 p = 0.0017 TR farksız	TR+VGPR: % 43.8/15.8 p < 0.001	RR: % 76/52 TR farksız	PFS: 33/25 ay p < 0.001 OS farksız	VGPR Pre-OtoHHT: % 35/17 Post-OtoHHT: % 44/42	> PR: %87/75 TR: %19/4
Toksosite	% 67/43 (G III NH) p < 0.001	% 30.3/23.8 (Gr IV) p < 0.001			-	
DVT	% 17/3		% 15/2		% 23/7.5	

*TD (talidomid + deksametazon), VAD (vinkristin + adriamisin + deksametazon), CTD (siklofosfamid + talidomid + deksametazon)

*DVT, derin ven trombozu; PFS, progresyonsuz sağkalım; PR, kısmi yanıt; RR, yanıt oranı; Oto-HHT, otolog hematopoietik hücre transplantasyonu; OS, genel sağkalım; TR, tam yanıt; VGPR, çok iyi kısmi yanıt

Talidomidin yumuşak dokuya düşük aktivite göstermesi nedeniyle TD rejimi plazmasitomu olanlarda çok uygun bir seçenek değildir.

Bortezomib/talidomid/deksametazon

GIMEMA İtalyan Multipl Miyelom Ağı, birincil tedavi olarak bortezomib/ talidomid/ deksametazon (n=241) ile talidomid/deksametazon (n= 239) ve ardından yüksek doz melfalan ile tandem oto-HHT'yi ve ardından birincil rejimle aynı konsolidasyonu araştıran bir faz III çalışmasının sonuçlarını bildirdi. Talidomid ve deksametazona bortezomib eklenmesi, birincil tedaviden sonra ORR'yi önemli ölçüde iyileştirdi. Birincil tedaviden sonra, bortezomib/talidomid/ deksametazon alan 73 hastada (%31; %95 CI, 25.0-36.8) ve talidomid/ deksametazon alan 27 hastada (11%; 95% CI, 7.3–15.4) TR/yakın TR elde edildi. TR/yakın TR ve VGPR veya daha iyisi oranları bortezomib/talidomid/deksametazon grubunda, birinci ve ikinci oto-HHT ve konsolidasyon tedavisinden sonra talidomid/deksametazon grubuna kıyasla daha yüksekti. Bortezomib içeren rejimi alan hastalarda derece 3/4 periferik nöropati görülmüştür. Tek merkez bir retrospektif çalışmadan elde edilen veriler, GIMEMA çalışmasından elde edilen ara verilere benzerdi. Bu analizin bulguları, bortezomib/talidomid/deksametazon ile birincil tedaviden sonra ORR'nin hastaların %94'ünde olduğunu göstermektedir (34 hastanın 32'si, VGPR oranı $\geq$ %56 dahil olmak üzere bir yanıt göstermiştir).

İspanyol Miyelom Grubu (PETHEMA/GEM) tarafından yapılan randomize faz III çalışmasının sonuçlarında birincil tedavi olarak bortezomib/talidomid/deksametazon ile hem genel olarak (%35'e karşı %14, P = .001) hem de yüksek riskli sitogenetiği olan hastalarda (%35'e karşı %0, P = 0,002) önemli ölçüde daha yüksek bir TR oranı gösterdi. Birincil tedavi olarak bortezomib/talidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda talidomid/ deksametazon ile tedavi edilenlere kıyasla oto-HHT'den sonra TR oranı önemli ölçüde daha yüksek olmaya devam etti (%46'ya karşı %24).

Faz III IFM 2013-04 çalışması, yeni tanı konmuş MM'li hastalarda (n = 340) oto-HHT'den önce indüksiyon tedavisi olarak 4 siklus CyBorD'ye karşı 4 siklus bortezomib/talidomid/deksametazonu değerlendirdi. 2015 ASH toplantısında bildirilen sonuçlar, indüksiyon tedavisi olarak bortezomib/ talidomid/ deksametazon alan hastaların CyBorD alanlara (%84) kıyasla daha yüksek ORR (%92,3) elde ettiğini göstermektedir. Bortezomib/talidomid/deksametazon alanların VGPR (p=0.04) ve PR (p=0.02) oranları önemli ölçüde daha yüksekti. Hematolojik toksisite CyBorD kolunda daha yüksekti; ancak, bortezomib/talidomid/deksametazon kolunda daha yüksek periferik nöropati oranları bildirilmiştir. Bortezomib/talidomid/deksametazon ile yapılan çalışmaların hiçbirinde OS'de anlamlı bir fark gözlenmedi. Daha uzun bir takip süresi gereklidir.

Bortezomib bazlı rejimler

Bortezomib haftalık veya haftada iki doz uygulanabilir ancak haftada iki doz bortezomib, tedavinin gecikmesi veya kesilmesi nedeniyle etkinliği sınırlayabilen nöropati ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, Reeder ve arkadaşları, rejimi haftada bir bortezomib olacak şekilde değiştirmiştir. Çalışmada, haftalık bortezomib ile tedavi edilen hastalar, haftada iki kez yapılan rejime göre benzer yanıtlar elde etmiştir (ORR, %93'e karşı %88; VGPR, %60'a karşı %61). Ayrıca, daha az derece $\frac{3}{4}$ yan etki görülmüştür (%37/%3'e karşı %48/%12). Modifiye edilmiş rejimde daha az bortezomib/deksametazon dozu azaltımı gerekliydi ve siklus başına toplam bortezomib dozu haftada iki uygulamaya kıyasla haftada bir rejimde daha yüksek olmasına rağmen (6.0 mg/m²'ye karşı 5.2 mg/m²) nöropati oranları her iki grupta da aynıydı.

Subkutan uygulama bortezomib için tercih edilen yoldur. Bu, MMY-3021 çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır. Çalışma, hastaları (n=222), geleneksel intravenöz (IV) veya subkutan yolla uygulanan tek ajanlı bortezomibe randomize etmiştir. Çalışmadan elde edilen bulgular, birincil sonlanım noktasına göre (4 siklus tek ajan bortezomib sonrası ORR) subkutan ile IV bortezomib arasında daha düşük etkililik olmadığını göstermiştir. Gruplar arasında PFS veya 1 yıllık OS açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte, subkutan olarak bortezomib alan hastalarda periferik nöropatide önemli bir azalma olmuştur.

İndüksiyon rejimi olarak bortezomib + deksametazon (Vd) kullanılan iki klinik çalışmada transplant öncesi ve sonrası TR oranları %12 ve %33 olarak bulunmuştur. 2008 yılında uzun dönem sonuçları yayınlanan Popat ve ark.nın PAD rejimi (bortezomib + adriamisin + deksametazon) ile yaptığı çalışmada, %24 TR olmak üzere toplam yanıt %95 bulunmuştur. PAD ile indüksiyon sonrası transplant uygulanan hastalarda TR oranı ise %43

saptanmıştır.

Bortezomib/doksorubisin/deksametazon (PAD)

Evre II/III MM'li yeni tanı konulan hastaların HOVON-65 / GMMG-HD4 grup faz III çalışmasından elde edilen güncellenmiş sonuçlarında, birincil bortezomib/ doksorubisin/ deksametazon tedavisi vinkristin/doksorubisin/deksametazon (VAD) ile karşılaştırıldığında yüksek yanıt oranları göstermiştir ve bu üstün yanıt oranı (TR + TR'ye yakın: %31'e karşı %15; $p<0.001$), önemli ölçüde daha yüksek ORR ile HHT'den sonra bile korunmuştur. Beklenmeyen toksisiteler meydana gelmemiştir. Yanıt oranları bortezomib idamesi ile iyileşti (%34'e karşı %49; $p<0.001$). Medyan 41 aylık bir takipten sonra, birincil tedavi olarak bortezomib/doksorubisin/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda PFS, ardından HHT ve bortezomib idamesi VAD ve ardından HHT ve talidomid ile idame ile tedavi edilen hastalarda 28 aya karşı 35 aydı. 41 aylık medyan takipten sonra, birincil tedavi olarak bortezomib/doksorubisin/deksametazon ile tedavi ardından HHT ve ardından bortezomib idamesi alanlarda PFS 35 ay iken birincil tedavi olarak VAD ardından HHT ve talidomid idamesi alandalarında PFS 28 ay olarak saptandı. Bortezomib/doksorubisin/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda önemli ölçüde daha iyi bir PFS vardı (HR, 0.75; %95 CI, 0.62-0.90; $p=0.002$). OS'nin de bortezomib, doksorubisin ve deksametazon kolunda daha iyi olduğu bulundu (HR, 0.77; %95 CI, 0.60–1.00; $p=0.049$). 2 mg/dL'den fazla artmış kreatinin ile başvuran yüksek riskli hastalarda bortezomib, PFS'yi medyan 13 aydan 30 aya kadar (HR, 0.45; %95 CI, 0.26-0.78; $p=0.004$) ve OS'yi medyan 21 aydan 54 aya anlamlı olarak iyileştirdi (HR, 0.33; %95 CI, 0.16-0.65; $p<0.001$). 17p delesyonu olan hastalarda PFS artışı açısından fayda gözlemlendi. Derece 2 ila 4 periferik nöropati oranı, bortezomib içeren rejimle tedavi edilenlerde VAD'ye karşı daha yüksekti (%40'a karşı %18). Ayrıca, talidomid idamesi sırasında hastaların %8'inde ve bortezomib idamesi sırasında hastaların %5'inde yeni gelişen derece 3 ila 4 periferik nöropati meydana geldi.

Bortezomib/Siklofosfamid/Deksametazon (VCD)

Yeni tanı MM hastalarını içeren üç faz II çalışmasından elde edilen veriler, birincil tedavi olarak siklofosfamid, bortezomib ve deksametazon (CyBorD) ile yüksek yanıt oranları göstermiştir. Reeder ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da yürüttüğü çalışma, birincil rejim olarak CyBorD ile %61 $\geq$ VGPR ve %39 TR/yakın TR dahil olmak üzere %88'lik bir ORR gösterdi. Birincil tedaviden sonra görülen yanıt derinliği, transplantasyon geçirenlerde devam etmiştir (%70 TR/yakın TR; %74 $\geq$ VGPR). Uzun dönem takip analizine göre 5 yıllık PFS ve OS oranları %42 (%95 CI, 31–57) ve %70 (%95 CI, 59-

82) idi. Alman DSMM XIa çalışmasının analizi de birincil tedavi olarak CyBorD ile yüksek yanıtlar (%84 ORR, %71.5 PR oranı ve %12.5 TR oranı) göstermiştir. Olumsuz sitogenetiğe sahip hastalarda yüksek yanıt oranları görüldü. Faz II EVOLUTION çalışmasının güncellenen sonuçlarında, CyBorD ile birincil tedavi %75'lik ORR (%22 TR ve %41 $\geq$ VGPR) ve 1 yıllık %93'lük PFS gösterdi.

Diğer çalışmalarda da bortezomib + siklofosfamid + deksametazon (VCD), bortezomib + talidomid + deksametazon (VTD) ve bortezomib + lenalidomid + deksametazon (VRD) gibi bortezomib içeren 3 ajanlı rejimler ile anti-myelom etkinin yüksek olduğunun kanıtlanması bu rejimlerin indüksiyonda tercih edilir olmalarını sağlamıştır. Southwest Oncology Group (SWOG) tarafından yapılmış randomize bir çalışmada VRD ve Rd karşılaştırılmış, sonuç olarak VRD kolunda hem PFS hem de OS avantajı elde edilmiştir. Aynı zamanda VTD'nin hem ikili kombinasyonlardan hem de VCD'den daha üstün olduğu da gösterilmiştir.

SON SÖZ: VRD kombinasyonu ile Rd'e göre hem PFS hem de OS avantajı elde edilmiştir.

Sonuç olarak, 3 ilaçlı indüksiyon rejimleri, 2 ilaçlı rejimlerden daha üstün görünmektedir (VCD, VTD, VRD, PAD > Vd ve TD). Dört ilaçlı indüksiyon rejimlerin ise 2 veya 3 ilaçlı rejimlere göre daha toksik olduğu gösterilmiştir. Bortezomib bazlı indüksiyon rejimler özellikle sitogenetik yüksek riskli grupta ve böbrek yetmezlikli olgularda oldukça etkili olduğundan MM hastalarında indüksiyon fazının günümüz için vazgeçilmez tedavilerindendir. Ancak, bortezomib bazlı indüksiyon rejimlerinde esas problem tedavi esnasında gelişen periferik nöropatidir. Bu istenmeyen durum, bortezomibin haftada 2 uygulama yerine haftada bir uygulaması ve IV uygulama yerine cilt altı uygulamanın tercih edilmesi sayesinde büyük oranda azaltılabilmektedir. Ayrıca, bortezomibin kök hücre kalitesi ve mobilizasyonu üzerine herhangi bir negatif etkiye sahip olmadığı da gösterilmiştir.

SON SÖZ: Bortezomib tabanlı indüksiyon rejimleri böbrek yetmezliği olan olgularda tercih edilmelidir.

SON SÖZ: Bortezomib indüksiyon tedavisinin omurgasını oluşturur. Periferik nöropati riski haftalık uygulama ve cilt altı uygulaması ile azaltılabilir.

Lenalidomid-deksametazon (Rd)

Bir IMiD türevi olan lenalidomidin, haftalık 40 mg deksametazon ile kombinasyonu da indüksiyon fazında kullanılabilecek bir rejimdir. Bu rejimi kliniğe kazandıran iki randomize çalışma MM-009 ve MM-010 çalışmalarıdır. Bu rejim kullanılırken dikkat edilmesi gerekli hususlar; lenalidomid kök hücre mobilizasyonu üzerine negatif etkili bir ajan olduğundan mümkünse indüksiyonda 4 kurstan fazla verilmemelidir veya 4 kurstan fazla verilecek ise 4. kurs bitiminde kök hücrenin toplanması önerilir. Ayrıca, bu rejim tromboza meyil yarattığından hastanın risk faktörleri göz önünde bulundurularak aspirin veya anti-koagülan ajanlar ile primer anti-trombotik profilaksi önerilir.

SON SÖZ: Lenalidomid kök hücre mobilizasyonu üzerine negatif etkili bir ajan olduğundan nakle uygun hastalarda mümkünse indüksiyonda 4 kurstan fazla verilmemelidir veya 4 kurstan fazla verilecek ise 4. kurs bitiminde kök hücrenin toplanması önerilir.

Siklofosfamid/Lenalidomid/Deksametazon (RCD)

Siklofosfamid/ lenalidomid/ deksametazonun yeni tanı konmuş hastalarda etkinliği ve tolere edilebilirliği bir faz II çalışmasında gösterilmiştir. Araştırmaya katılan 53 hastanın %85'inde, %47'sinde VGPR dahil olmak üzere $\geq$ PR yanıt vardı. Medyan PFS 28 aydı (%95 CI, 22.7-32.6) ve 2 yılda OS %87 (%95 CI, 78-96) idi. Miyeloma XI çalışmasında siklofosfamid/ lenalidomid/ deksametazon ile siklofosfamid/ talidomid/ deksametazon karşılaştırılmıştır. İlk sonuçlar, lenalidomid/ siklofosfamid/ deksametazon kombinasyonunun her yaştan hastada etkili olduğunu ve iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu bildirdi.

Bortezomib/Lenalidomid/Deksametazon (VRD)

Faz II ve III çalışmalarının sonuçları, bortezomib/lenalidomid/deksametazon ile birincil tedavinin yeni tanı konmuş hem nakil için uygun hem de nakil için uygun olmayan MM hastalarında iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon ile yeni tanı konan MM hastalarında yapılan ilk Faz I/II prospektif çalışmada, PR oranı %100,

%74 $\geq$ VGPR ve %52 TR/yakın TR elde edilmiştir. Birincil tedavi olarak bortezomib/ lenalidomid/deksametazonun yararları, Faz II IFM 2008 çalışmasının ve Faz II EVOLUTION çalışmasının sonuçlarında da görülmüştür. Faz II IFM 2008 çalışmasında, hastalar indüksiyon tedavisi olarak bortezomib, lenalidomid ve deksametazon ve ardından HHT ve daha sonra iki siklus bortezomib/lenalidomid/deksametazon konsolidasyon ve 1 yıllık lenalidomid idamesi aldı. İndüksiyon tamamlandığında $\geq$ VGPR oranı %58 idi. Transplantasyon ve konsolidasyon tedavisinden sonra $\geq$ VGPR oranı sırasıyla %70 ve %87 idi.

Randomize çok merkezli Faz II EVOLUTION çalışması, bortezomib/ siklofosfamid/ lenalidomid/deksametazon ve bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon ve bortezomib/ siklofosfamid/ deksametazon kombinasyonunun tolere edilebilirliğini ve etkinliğini incelemek için tasarlanmıştır. Bortezomib/lenalidomid deksametazon ile birincil tedavi ve ardından bortezomib ile idameden sonra ORR %85'ti (%51 $\geq$ VGPR ve %24 TR) ve bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon kolunda karşılık gelen bir yıllık PFS %83'tü. Bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon, çok merkezli Faz III SWOG S077 çalışmasında lenalidomid/ deksametazon ile karşılaştırılmıştır. Daha önce tedavi görmemiş MM hastaları (n=525) rastgele olarak, 6 aylık indüksiyon tedavisi olarak bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon (n = 264) veya lenalidomid/deksametazon (n=261), ardından progresyon veya intoleransa kadar lenalidomid/ deksametazon ile idame tedavisi kollarına atanmıştır. Üçlü ilaç rejimi grubunda anlamlı olarak daha uzun PFS (30 aya karşı 43 ay; HR, 0.712; %96 CI, 0.56-0.906) ve iyileştirilmiş medyan OS (75 aya karşı 64 ay; HR, 0.709; %95 CI, 0.524-0.959) bulundu. Beklendiği gibi, $\geq$ derece 3 nöropati, bu çalışmada bortezomib intravenöz olarak uygulandığından bortezomib içeren kolda daha sıkı (%24'e karşı %5; p<0.0001). Daha uzun süreli takip ile (medyan 84 ay), lenalidomid ve deksametazona bortezomib eklenmesinin faydalarının korunduğu görüldü. Bortezomib/lenalidomid/deksametazon ile PFS 41 ay iken, lenalidomid/deksametazon için 29 aydı. Bortezomib rejimi ile OS'ye henüz ulaşılmazken (>84 ay) lenalidomid/deksametazon için 69 aydı.

Standart dozda bortezomib/lenalidomid/deksametazon ile görülen toksisiteleri en aza indirmek için, bir Faz II çalışmasında doz ayarlı bortezomib/ lenalidomid/ deksametazonun (VRd-lite) etkinliği değerlendirilmiştir. VRd-lite rejimi, 1, 8, 15 ve 22. günlerde subkutan bortezomib (1.3 mg/m²) ve bortezomib uygulamasının yapıldığı gün ve sonraki gün oral deksametazon (20 mg) içermiştir. Lenalidomid, bortezomib uygulama günleri olan 1, 8 ve 15. günlerde verilmemiştir. Dört VRd-lite siklusundan sonra ORR, %25'lik bir TR dahil olmak üzere %83 olmuştur. ORR ve VGPR otoHHT uygulananlarda %100 ve %74 olacak şekilde daha da iyileşti.

Karfilzomib bazlı rejimler

Yeni tanı MM hastalarında bir diğer alternatif karfilzomib + lenalidomid + deksametazondan oluşan KRd rejimidir. Karfilzomib, proteozoma yüksek oranda seçici ve geri dönüşümsüz olarak bağlanan ikinci nesil bir proteozom inhibitörüdür. İntravenöz olarak uygulanır. Rd ile kombine kullanımda etkili bir anti-myelom tedavi rejimi olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle genç ve yüksek risk sitogenetik özelliklere sahip vakalarda tercih sebebi olabilir. Karfilzomib potansiyel olarak kardiyak, renal ve pulmoner toksisitelere neden olabilir. Karfilzomib ile tedaviye başlamadan önce dikkatli değerlendirme ve tedavi sırasında yakın izlem önerilir. Doz ve uygulama ile ilgili olarak, karfilzomib haftada bir veya iki kez ve farklı dozlarda kullanılabilir.

Karfilzomib/Lenalidomid/Deksametazon (KRd)

Çok merkezli bir faz I/II çalışması, yeni tanı MM hastalarında karfilzomib, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonunu değerlendirdi. Bu çalışmada, hastalar (n = 53) lenalidomid ve düşük doz deksametazon ile birlikte karfilzomib aldı. 4 siklustan sonra, uygun hastalardan hematopoietik hücreler toplandı. Hematopoietik hücrelerin toplandığı 35 hastadan 7'si transplantasyona geçti ve geri kalanı karfilzomib/lenalidomid/deksametazon ile devam etti. 13 aylık medyan takipte 24 aylık PFS %92 olarak tahmin edildi. Hastaların ≥ 10 'unda en yaygın 3. ve 4. derece toksisiteler hipofosfatemi (%25), hiperglisemi (%23), anemi (%21), trombositopeni (%17) ve nötropeni (%17) idi. Periferik nöropati, derece 1/2 (%23) ile sınırlandı.

Başka bir Faz II çalışmada, yeni tanı MM hastalarında (n=45) aynı rejim (lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde karfilzomib) değerlendirilmiştir. 8 kür tedaviden sonra, stabil hastalığı olan hastalar, 24 siklusa kadar 1-21.günler arası 10 mg/gün lenalidomid almıştır. Otuz sekiz hasta yanıt ve toksisite açısından değerlendirilebilirdi. Medyan 10 aylık takipten sonra, PFS %83.3 idi. Yirmi beş hasta, 8 kür karfilzomib, lenalidomid ve deksametazon rejimi aldı, bunların 24'ü lenalidomid tedavisine devam eden ve 1 hasta ilk tedaviden sonra çalışmadan çıkmayı tercih etti. Hastaların > 10 'unda en yaygın hematolojik olmayan ve hematolojik toksisiteler ($\geq$ derece 3) elektrolit bozuklukları (%18), karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (%13), döküntü/kaşıntı (%11), yorgunluk (%11), lenfopeni (%63), anemi (%16), lökopeni (%13) ve trombositopeni (%11) idi.

Çok merkezli başka bir faz 2 çalışmada yeni tanı transplant için uygun hastalarda (n = 76) 18 kurs karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon ardından otoHHT yapılanlarda $\geq$ TR oranı %86 iken 18 kurs karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon alıp ardından otoHHT yapılmayanlarda $\geq$ TR oranı %59 saptandı. 3 yıllık PFS, tek başına karfilzomib/ lenalidomid/

deksametazon için %80 ve karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon ardından otoHHT olan hastalarda %86 idi. Üç yıllık OS, tek başına karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon için %96 ve karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon ardından otoHHT ile %95 idi. OtoHHT yapılan karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon kolunda, kardiyak istenmeyen olaylar tüm dereceler için %4 (%0 derece 3/4), hipertansiyon %16 (%4 derece 3/4) ve dispne %32 (3 % derece 3/4) idi.

SON SÖZ: Karfilzomib ile kardiyak istenmeyen olaylar tüm dereceler için %4, hipertansiyon %16 ve dispne %32.

Randomize çok merkezli bir faz 3 çalışması (ENDURANCE E1A11), indüksiyon tedavisi olarak bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon veya karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon ile tedavi edilen yeni tanı MM hastaları (n=1053) çalışmıştır. Yüksek riskli özelliklere sahip hastalar (t(4;14) olan hastalar hariç) bu çalışmaya dahil edilmedi. Medyan 9 aylık takipten sonra, medyan PFS bortezomib rejimi ile 34.4 ay iken karfilzomib rejimi ile 34.6 ay olmuştur. Bortezomib/lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastaların %65'inde ve karfilzomib/lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastaların %74'ünde $\geq$ VGPR yanıt görülmüştür (p=0.0015). Advers olaylarla ilgili olarak, karfilzomib rejimi daha az periferik nöropati ile ancak daha fazla kardiyak, pulmoner ve renal toksisite ile ilişkilendirilmiştir.

SON SÖZ: Bortezomib (VRd) ile karfilzomib (KRd) karşılaştırması $\geq$ VGPR %65 vs %74

İksazomib bazlı tedavi

İksazomib/siklofosfamid/deksametazon (ICD)

Faz I çalışmada, bu rejimin yeni tanı MM hastalarında, tamamı oral bir kombinasyon olduğu, iyi tolere edildiği ve etkili olduğu gösterildi. Daha sonra, çok merkezli, Faz 2 çalışmada indüksiyon olarak iksazomib, siklofosfamid ve düşük doz deksametazon, ardından tek ajan iksazomib idamesi, yaşlı, transplantasyon için uygun olmayan yeni tanı almış hastalarda verilmiştir. İksazomib/siklofosfamid/deksametazon ile ilk tedaviden sonra ORR %73 idi. 26.1 aylık medyan takipten sonra, PFS 23.5 aydı.

SON SÖZ: İksazomib siklofosfamid ve deksametazon kombinasyonu ile ORR %73 PFS 23.5 ay bildirilmiştir.

İksazomib/Lenalidomid/Deksametazon (IRD)

İksazomib, daha önce en az bir sıra tedavi görmüş MM hastalarının tedavisi için lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde FDA tarafından onaylanmış bir oral proteozom inhibitörüdür. Bir Faz I/II çalışmasında Kumar ve arkadaşları, yeni tanı MM hastalarında iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon kombinasyonunu inceledi. Bu çalışmanın sonuçları, rejimin çalışma popülasyonunda iyi tolere edildiğini ve aktif olduğunu göstermektedir. Yanıtın değerlendirilebildiği 64 hastanın 37'sinde (%58; %95 CI, 45-70) $\geq$ VGPR yanıt vardı. 41 (%63) hastada kombinasyondaki herhangi bir ilaca bağlı 3. derece veya daha yüksek yan etkiler bildirilmiştir. Bunlar arasında deri ve deri altı doku bozuklukları (11 hasta, %17), nötropeni (8 hasta, %12) ve trombositopeni (5 hasta, %8); 4 (%6) hastada derece 3 veya daha yüksek ilaca bağlı periferik nöropati meydana geldi.

Daratumumab bazlı rejimler

Randomize bir çalışma, monoterapi olarak daratumumab ve hiyalüronidaz-fihj'nin subkutan formülasyonunu, IV daratumumab ile karşılaştırıldığında benzer bir ORR, PFS ve güvenlik profili ve daha az infüzyonla ilgili reaksiyon ile sonuçlanmıştır. Daratumumab IV infüzyonu veya daratumumab ve hiyalüronidaz-fihj subkutan formülasyonu, daratumumab içeren tüm rejimlerde kullanılabilir. Bazı hastalar, örneğin ciddi trombositopenisi olanlar subkutan tedavi için uygun olmayabilir.

Daratumumab/Siklofosfamid/Bortezomib/Deksametazon (D-VCD)

Yeni tanı hastalar (n=87) ve relaps hastalar (n=14) dahil olmak üzere MM hastaları (n=101) daratumumab/bortezomib/siklofosfamid/deksametazon almıştır. Yeni tanı hastalarda, 4 kür indüksiyon tedavisinden sonra, %44,2'sinde $\geq$ VGPR yanıt vardı ve ORR %79.1 bildirilmiştir. Medyan PFS'ye ulaşamadı ve 12 aylık PFS oranı %87 idi. 12 aylık OS oranı %98.8 (%95 CI, %92,0-99,8) olarak gözlenmiştir. Etkililik, relaps MM hastalarda da gözlenmiştir.

Daratumumab/Lenalidomid/Bortezomib/Deksametazon (D-VRd)

Birincil tedavide transplantasyona uygun hastalar için dördüncü bir ilacın eklenmesinin yararı ortaya çıkmaktadır. GRIFFIN çalışmasında, transplant için uygun MM

hastaları (n=207) daratumumab/ bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon veya bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon, ardından otoHHT artı konsolidasyon ve idame tedavisine randomize edilmiştir. OtoHHT ve 4 ilaçlı rejimle konsolidasyon sonrası sTR oranı, 3 ilaçlı rejimde %32'ye karşılık %42 idi. Medyan 22 aylık takip, daratumumab içeren 4 ilaç rejimi için sTR oranlarının daha da arttığını gösterdi (%62.6'ya karşı %45.4; p=0.0177). Hematolojik toksisiteler dörtlü ilaç rejimi ile daha yüksek olmasına rağmen, çalışmada önemli güvenlik endişeleri bildirilmemiştir.

Daratumumab/Bortezomib/Talidomid/Deksametazon (D-VTD)

CASSIOPEIA çalışmasında, yeni tanı MM hastaları (n=1085) ilk olarak daratumumablı veya daratumumabsız dört siklus bortezomib/talidomid/deksametazon ile indüksiyon almak üzere rastgele atanmıştır. Ardından otoHHT artı indüksiyon rejimi ile iki konsolidasyon siklusu verilmiştir. Bu çalışmanın ilk bölümünün birincil son noktası, transplantasyondan 100 gün sonra yanıtın değerlendirilmesiydi. Bu çalışmanın ikinci randomizasyonu (daratumumab ile idame için randomizasyon) devam etmektedir. Nakilden sonraki 100. günde, daratumumab kolu daha derin yanıt oranları bildirdi ($\geq$ TR %39'a karşı %26). Daratumumab eklenmesi nötropeniyi (%28'e karşı %15), lenfopeniyi (%17'ye karşı %10) arttırdı. Daratumumaba karşı infüzyon reaksiyonları (çoğunlukla hafif) %35 oranında rapor edildi.

VTD-PACE (VRD-PACE)

Bortezomib + deksametazon + talidomid /lenalidomid + sisplatin + doksorubisin + siklofosfamid ve etoposid'den oluşan oldukça kuvvetli anti-myelom etkinlik gösteren bir kombinasyon rejimdir. Özellikle plazma hücreli lösemi veya birden çok ekstrasmedüller plazmasitomu olan vakalarda ilk basamak tedavide önerilmektedir. Genelde 2 siklus tedaviden sonra hasta nakil adayı ise otoHHT uygulanmaktadır. Arkansas grubunun total terapi protokollerinin esasını oluşturmaktadır. Total tedavi 3 (TT3) çalışması, yüksek doz melfalan bazlı tandem oto-nakillerden önce ve daha sonra konsolidasyon olarak çoklu ajan rejimi, VTD-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid ve etoposid) ile indüksiyon tedavisini değerlendirdi. Bu rejim, geleneksel kemoterapi ajanlarının yanı sıra yeni ajanların güçlü bir kombinasyonudur.

SON SÖZ: VT(R)D-PACE birden çok ekstramedüller plazmasitomu olan ve yüksek riskli vakalarda tercih edilebilir.

II. KÖK HÜCRE NAKLINE UYGUN OLMAYAN HASTADA GÜNCEL İNDÜKSİYON TEDAVİLERİ

Yaşlı hastaları tedavi öncesinde değerlendirirken IMWG tarafından oluşturulan kırılgnlık (frailty) skoru kullanılabilir. Bu skorlama sistemi oluşturulurken yaş, komorbiditeler, bilişsel ve fiziksel durum gibi özellikler kullanılarak bunların sağkalım üzerindeki prognostik değeri belirlenmiştir. Sonuç olarak, bu geriatrik değerlendirme sonucu yaşlı hastalar fit (sağlıklı), orta düzeyde sağlıklı ve kırılgn olmak üzere 3 kategoriye ayrılmaktadır. Fit hastalarda 3 yıllık OS %84, orta düzeyde sağlıklı grupta %74 ve kırılgn hastalarda %57 olarak belirlenmiştir. Fit hastalarda 3 yıllık PFS %48, orta düzeyde sağlıklı grupta %41 ve kırılgn grupta %33 bulunmuştur. Aynı zamanda derece $\frac{3}{4}$ yan etkiler kırılgn grupta daha sık bulunmuş ve fit hastalara nazaran tedaviyi bırakma oranı kırılgn grupta iki kat fazla bulunmuştur.

Sonuç olarak, IMWG şu önerilerde bulunmuştur; fit hastalarda tam doz üçlü tedaviler ve otoHHT uygulanabilir, kırılgn hastalara ise ikili tedaviler veya palyatif tedavi uygulanabilir. Bu bağlamda kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda tedavi hedefleri, olabildiğince hastalığı kontrol altında tutabilecek, aynı zamanda toksisiteyi minimuma indirecek ve hastanın hayat kalitesini en üst düzeyde sürdürebilmesini sağlayacak rejimlerin kullanılmasıdır. Genel amaç ise PFS, EFS ve mümkünse OS'ı uzatmaktır.

SON SÖZ: Kırılgn hastalarda en az toksisite ve hastanın yaşam kalitesini en üst düzeyde sürdürebilmesini sağlayacak tedavi rejimi tercih edilmelidir.

Günümüzde halen kullanılmakta olan melfalan bazlı rejimler; hematopoetik kök hücre üzerine olan toksisitesi, sekonder MDS veya lösemi gelişim riski gibi nedenlerden dolayı indüksiyon fazında çok fazla tercih edilmemektedir. Melfalan + prednizolon (MP) rejimine lenalidomid eklenmesi (MPR), PFS ve OS avantajı sağlamadığından MP rejiminden üstün bulunmamıştır. Her ne kadar randomize çalışmaların yarısında MPT (MP + talidomid) rejimi MP rejimine nazaran OS avantajı sağlasa da MPT rejiminde görülen derece $\frac{3}{4}$ toksisitelerin

ve DVT sıklığının yüksek olduğunu vurgulamak gerekir. Bir diğer rejim VMP (MP + bortezomib), MP rejimine kıyasla daha uzun OS ile ilişkili bulunmuştur. Melfalan yerine talidomidin kullanıldığı VTP (bortezomib + talidomid + prednizon) rejimi VMP'e üstünlük sağlayamamıştır. Son olarak, TD rejimi MP rejiminden daha üstün bir rejim olmadığından artık yaşlı hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Komorbiditesi olmayan fit yaşlılarda indüksiyon tedavisi olarak VRd verilebilir. Bortezomib haftada bir ve cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanırsa tolerans daha yüksek olacaktır. VRd sonrası lenalidomid ile progresyona kadar idame tedavi düşünülebilir. Yine bu grupta bortezomib bazlı (VMP) veya talidomid bazlı [MPT veya CTD (siklofosfamid + talidomid + deksametazon)] rejimler tercih edilebilir. Bortezomib bazlı rejimler içerisinde VCD, VRd ve VRD-lite diğer alternatiflerdir. OtoHHT'ye uygun olmayan yeni tanı ve nüks hastalarda, melfalan içermemesi, toleransın ve yanıtların daha iyi olması gibi avantajlarından dolayı Rd rejimi güncel iyi bir rejimdir ve ilk basamak tedavide önerilmektedir. Diğer bir ikili rejim olan Vd de ilk basamak tedavi için iyi bir alternatiftir.

Kırılgan hasta grubunda tek ajan bortezomib (mutlaka haftalık tek doz uygulama), bortezomib ile düşük doz steroid kombinasyonu, lenalidomid tek başına standart dozda veya düşük doz deksametazon ile kombine halde kullanılabilir. RVD-lite diğer bir seçenek olarak uygulanabilir.

Yaşlı hastalarda tedavi esnasında gelişen nötropeni durumlarında büyüme faktörü desteği gerekebilir. Böbrek yetmezliği olan ve tromboembolik olay geçirmiş hastalarda bortezomib, periferik nöropati öyküsü olan olgularda ise lenalidomid uygun tedavi seçeneğidir.

SON SÖZ: Böbrek yetmezliği olan ve tromboembolik olay geçirmiş hastalarda bortezomib, periferik nöropati öyküsü olan olgularda ise lenalidomid tabanlı tedavi seçimi daha uygundur.

Nakil adayları için yukarıda açıklanan rejimlerin çoğu, nakil adayı olmayan hastalar için de seçeneklerdir. Transplant için uygun hastalarda olduğu gibi, bu rejimlerin klinik çalışmalarda daha yüksek yanıt oranları ve yanıt derinliği sağladığı gösterildiğinden, üç ilaçlı rejimler tercih edilir. 2 ilaçlı rejimler yaşlı ve/veya unfit hastalar için ayrılmıştır. Nakil adayı olmayan hastalar için tercih edilen seçenekler listesi Tablo 56'da özetlenmiştir.

Tablo 56. Nakil İçin Uygun Olmayan Hastalarda İlk Basamak Tedavi

Nakil İçin Uygun Olmayan Hastalarda İlk Basamak Tedavi	
<u>Tercih Edilen Rejimler</u>	
☐	Bortezomib/lenalidomid/deksametazon
☐	Daratumumab/lenalidomid/ deksametazon
☐	Lenalidomid/ deksametazon
☐	Bortezomib/siklofosfomid/ deksametazon
<u>Diğer Önerilen Rejimler</u>	
☐	Karfilzomib/lenalidomid/ deksametazon
☐	Iksazomib/lenalidomid/ deksametazon
☐	Daratumumab/ bortezomib/ melfalan/prednizon
☐	Daratumumab/ bortezomib/siklofosfomid/deksametazon
<u>Belirli Durumlarda Kullanılabilecek Rejimler</u>	
☐	Bortezomib/deksametazon
☐	Lenalidomid/ siklofosfomid/deksametazon
☐	Karfilzomib/ siklofosfomid / deksametazon

Bortezomib/Lenalidomid/Deksametazon

Faz II çalışma sonuçları, bortezomib/lenalidomid/deksametazon ile birincil tedavinin, otoHHT durumuna bakılmaksızın tüm yeni tanı MM hastalarında etkin olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bortezomib/ lenalidomid/ deksametazonu, lenalidomid/ deksametazon ile indüksiyon tedavisini birinci basamakta transplantasyon planı olmaksızın karşılaştıran randomize Faz III SWOG S0777 çalışması, 3-ilaç rejimi ile üstün sonuçlar bildirdi. Transplant için uygun olmayan yeni tanı MM hastalarında, doz ayarlanmış VRd-lite rejimi, doz ayarlı rejimin karşılaştırılabilir etkinliğe ve standarttan daha iyi tolere edilebilirliğe sahip olduğunu göstermiştir.

VRd-lite dozajı, 1–21 gün oral yoldan 15 mg lenalidomid; bortezomib 1, 8, 15 ve 22. günlerde subkutan olarak 1.3 mg/m² ve bortezomib gününde ve sonrasında oral olarak 20 mg deksametazon 9 siklus ve ardından 6 siklus lenalidomid ve bortezomib ile konsolidasyondan oluşmaktadır. 4 siklus VRd-lite sonrasında ORR %86 idi ve %66'sı $\geq$ VGPR elde etti.

Daratumumab/lenalidomid/deksametazon

Yeni tanı transplant için uygun olmayan MM hastalarında, yakın zamanda bildirilen bir faz III çalışmanın (MAIA) sonuçları, daratumumab/ lenalidomid/ deksametazonun hastalık ilerlemesi veya ölüm riskini %44 oranında önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (HR, 0,56 (%95 CI = 0,43 –0,73; p<0.001). Lenalidomid/ deksametazona daratumumab eklenmesi, lenalidomid/deksametazon ile karşılaştırıldığında, artmış $\geq$ TR (%48'e karşı %25), $\geq$ VGPR (%79'a karşı %53) ve ORR'ye (93 %'ye karşı %81) neden oldu. Daratumumab alan hastalarda pnömoni, nötropeni ve lökopeni oranları daha yüksekti. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, FDA bu durumda daratumumab/lenalidomid/deksametazon kullanımını onayladı.

Bortezomib/Siklofosfamid/Deksametazon

Nakil için uygun olmayan MM hastalarında başlangıç tedavisi olarak bortezomib/ siklofosfamid/ deksametazonun rolü küçük bir Faz II çalışmasında (n=20) incelenmiştir. Bu çalışmadaki hastaların medyan yaşı 76 idi (aralık 66-90 yıl). Ortalama 5 siklustan sonra, ORR %95 idi ve hastaların %70'inde $\geq$ VGPR yanıt elde edildi. Toksisite ile ilgili olarak, 6 hasta sepsis ve pnömoni dahil hematolojik olmayan derece 3/4 yan etkiler (%20) yaşadı. 2 hastada (%10) nötropeni ve trombositopeni görüldü.

Lenalidomid/Düşük Doz Deksametazon

Nakil için uygun olmayan hastaları içeren SWOG SO232 çalışmasının ve yaşlı MM hastalarını içeren ECOG E4A03 çalışmasının sonuçlarına göre, lenalidomid + düşük doz deksametazon, bu hasta grupları için iyi tolere edilen ve etkili bir rejimdir. ECOG E4A03 çalışmasında OS oranı, lenalidomid artı düşük doz deksametazon kolunda, lenalidomid artı yüksek doz deksametazon koluna kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti. Yüksek doz deksametazon ile görülen daha düşük sağkalım sonucu, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda en belirgindi. 2 yılda, transplantasyona devam etmeyen hastalarda lenalidomid ve düşük doz deksametazon ile OS oranı %91'di.

Uluslararası, çok merkezli çalışma (FIRST çalışması), yeni tanı transplantasyona uygun olmayan yaşlı MM hastalarında (n=1623) 72 hafta boyunca verilen melfalan/ prednizon/ talidomid (MPT) ile sürekli verilen lenalidomid/ deksametazonun etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirdi. Bu çalışmanın birincil son noktası PFS idi ve ikincil son noktalar, OS ve ikincil malignitelerin insidansı dahil olmak üzere advers olaylardı. Medyan 37 aylık takipten sonra, sürekli lenalidomid/deksametazon alan hastalarda MPT'ye karşı progresyon veya ölüm riski %28 oranında azaldı (HR, 0.72; %95 CI,0.61-0.85; p<0.001). Sürekli

lenalidomid/deksametazon da 18 siklus lenalidomid/deksametazon ile karşılaştırıldığında progresyon veya ölüm riskini azaltmıştır (HR, 0.70; %95 CI, 0.89-1.20; p =0.70). Ara analizde, MPT'ye karşı lenalidomid/deksametazon kolunda OS yararı görüldü (HR, 0.78; CI, 0.64-0.96; P= 0.02).

Lenalidomid transplantasyon sonrası idame tedavisi olarak veya melfalan içeren bir rejimde kullanıldığında sekonder malignitelerin daha yüksek insidanslarını gösteren birkaç rapor vardır. FIRST çalışmasında, hematolojik maligniteler dahil ikincil malignitelerin genel insidansı, sürekli lenalidomid/deksametazon kolunda daha düşüktü. İkinci primer kanserlerin genel oranları, sürekli lenalidomid/ deksametazon kolunda %3.0, 18 siklus lenalidomid/deksametazon alan kolda %6.0 ve MPT kolunda %5.0 olmuştur. FIRST çalışmasına kayıtlı hastaların böbrek fonksiyonlarına dayalı bir analizinde, MPT ile karşılaştırıldığında sürekli lenalidomid/düşük doz deksametazon, normal, hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda progresyon veya ölüm riskini sırasıyla %33, %30 ve %35 azaltmıştır.

SON SÖZ: İkinci kanser oranı, sürekli lenalidomid/ deksametazon kolunda %3.0, 18 siklus lenalidomid/ deksametazon alan kolda %6.0 ve MPT kolunda %5.0.

Karfilzomib/Lenalidomid/Deksametazon

Bir Faz I/II çalışmasının sonuçları, karfilzomib/lenalidomid/deksametazon kombinasyonunun iyi tolere edildiğini ve tüm yeni tanı hastalarda etkili olduğunu göstermiştir. İleri yaş hastalarda (≥ 65 yıl), karfilzomib, lenalidomid ve düşük doz deksametazon rejiminin uzun bir süre kullanımının derin ve kalıcı cevaplarla sonuçlandığını gösterildi. Tüm hastalar en az bir PR elde etti. 30.5 aylık medyan takip ile bildirilen PFS oranı %79.6 (%95 CI, 53.5-92.0) ve OS %100 idi. Korde ve arkadaşlarının yaptığı Faz II çalışması da, karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon rejimiyle tedavinin yüksek oranda derin remisyonla sonuçlandığını göstermiştir. Araştırmadaki en yaşlı hasta 88 yaşında idi ve rejimin yüksek riskli hastalığı olan bireylerde etkili olduğu bulundu.

İksazomib/Lenalidomid/Deksametazon

Bir faz I/II çalışması, iksazomibin lenalidomid ve deksametazon ile oral kombinasyonunun güvenliğini ve etkililiğini yeni tanı hastalarda değerlendirmiştir. Bu rejimin yaşlı hastalarda (≥ 65 yaşındakiler) hem tolere edilebilirliği hem de aktivitesi, bu çalışmadaki daha genç hastalardakine benzerdi. Bir faz III çalışması (TOURMALINE-MM2), otoHHT

için uygun olmayan yeni tanı MM hastalarında lenalidomid/deksametazon artı plaseboya karşı lenalidomid ve deksametazona iksazomib eklenmesini değerlendirdi. Sekizinci SOHO Yıllık Toplantısında sunulan sonuçlar iksazomib ilavesiyle daha yüksek TR bildirdi (%26'ya karşı %14). Medyan TTP, iksazomib kolunda daha uzundu (26.8 aya karşılık 45.8 ay; HR, 0.738). Medyan PFS iksazomib eklenmesiyle 13.5 ay arttı (35.3 aya karşı 21.8 ay; HR, 0.830; p=0.073).

Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Prednizon

Randomize faz III çalışmada (ALCYONE), yeni tanı transplant için uygun olmayan MM hastaları (n=706), hastalık progresyonuna kadar daratumumab ile birlikte veya daratumumab olmadan bortezomib/ melphalan/ prednizon kollarına randomize edildi. Daratumumab eklenmesi ORR'yi (90.9%'ye karşı %73.9) artırdı ve 18 ayda PFS %50'ye karşı %72 idi. Toksikite ile ilgili olarak, 3. veya 4. derece enfeksiyon oranlarında artış (%23'e karşı %15) ve hastaların %27.7'sinde daratumumab ile ilişkili infüzyon reaksiyonları görülmüştür.

Bortezomib/Deksametazon

ABD toplum tabanlı, randomize, açık etiketli, çok merkezli, faz IIIB UPFRONT çalışması, daha önce tedavi görmemiş, HHT için uygun olmayan MM'li yaşlı hastalarda yüksek derecede aktif bortezomib bazlı üç rejimin güvenlik ve etkililiğini karşılaştırdı. Semptomatik, ölçülebilir MM'li hastalar aşağıdaki rejimlerden birine (1:1:1) randomize edilmiştir: bortezomib/deksametazon (n=168); bortezomib/talidomid/deksametazon (n=167); veya melfalan/prednizon/bortezomib (n=167), ardından bortezomib ile idame tedavisi. Birincil son nokta PFS idi; ikincil uç noktalar, ORR, TR/yakın TR ve VGPR oranları, OS ve güvenliği içeriyordu. Üç indüksiyon rejiminin tümü, tedavi süresi boyunca %73 (bortezomib/deksametazon), %80 (bortezomib/ talidomid/ deksametazon) ve %70 (melphalan/ prednizon/ bortezomib) ORR ile önemli aktivite sergilemiştir. 42.7 aylık medyan takipten sonra, medyan PFS ve OS, üç tedavi kolu arasında önemli ölçüde farklı değildi. TR ve $\geq$ VGPR dahil yanıt oranları, bortezomib idamesinden sonra iyileşti ve periferik nöropati insidansında eş zamanlı bir artış olmadı.

Siklofosfamid/lenalidomid/deksametazon

Kumar ve arkadaşlarının yaptığı Faz II çalışma ve Miyeloma X1 çalışmasının sonuçlarına dayanarak, nakil için uygun olmayanlar da dahil olmak üzere yeni tanı tüm MM hastalarının tedavisi için siklofosfamid/lenalidomid/deksametazon seçenekler arasındadır.

Karfilzomib/Siklofosfamid/Deksametazon

Bir faz II çalışması, otoHHT için uygun olmayan yeni tanı MM olan 65 yaş ve üstü hastalarda karfilzomib/ siklofosfamid/ deksametazonun güvenliliğini ve etkililiğini incelemiştir. 55 hastadan 52'sinde (%95) en az PR, 55 hastanın 39'unda (%71) en az VGPR, 55 hastanın 27'sinin (%49) yakın TR veya TR yanıt ve 55 hastanın 11'inin (%20) sıkı TR vardı. Medyan 18 aylık bir takipten sonra, 2 yıllık PFS ve OS oranları sırasıyla %76 ve %87 idi. Sıklıkla bildirilen derece 3 ila 5 toksisiteler nötropeni (%20), anemi (%11) ve kardiyopulmoner olaylar (%7) idi. Periferik nöropati derece 1 ve 2 ile sınırlıydı (%9).

Karfilzomib/Siklofosfamid/Deksametazon

Karfilzomib/siklofosfamid/deksametazon rejimi, transplantasyona uygun olmayan yeni tanı MM hastalarında yapılan faz I/II çalışmalarında incelenmiştir. Çalışmalar, sabit doz siklofosfamid ve deksametazon ile birlikte hem haftada bir hem de haftada iki kez karfilzomib dozunu araştırmıştır. İki alternatif karfilzomib programını karşılaştıran iki Faz I ve II çalışmanın bir havuz analizinde, transplantasyona uygun olmayan yeni tanı MM hastaları haftada bir kez 70 mg/m² dozda karfilzomib ile tedavi edilenlerle, 36 mg/m² dozunda haftada iki kez karfilzomib ile tedavi edilenler benzer sonuçlar göstermiştir. PFS ve OS de benzerdi. Medyan PFS, haftada bir kez grupta 35.7 ay ve haftada iki kez grupta 35.5 aydı (HR =1.39; p = 0.26). 3 yıllık OS sırasıyla %70 ve %72 idi (HR =1.27; p=0.5). Yukarıdaki sonuçlarla tutarlı olarak, bir faz 1b çalışması, CHAMPION-2 yeni tanı MM hastalarının tedavisi için haftada iki kez karfilzomibin (3 farklı doz) siklofosfamid ve deksametazon ile kombinasyon halinde güvenlik ve tolere edilebilirliğini değerlendirdi. Bu çalışma, haftalık siklofosfamid ve deksametazon ile kombine edilen 56 mg/m² karfilzomibin etkili ve yönetilebilir toksisiteye sahip olduğunu bulmuştur.

Hem Nakli Adayı Olan hem de Nakil Adayı Olmayan Hastaların Primer Miyelom Tedavisinden Sonra İzleme

Yanıt Kriterleri

Tedaviye yanıtı değerlendirmek, MM tedavisinin kilit belirleyicisidir. Tedavi gören hastalar, tedaviye yanıt ve hastalık ve/veya tedavi ile ilgili semptomlar açısından izlenmelidir. Tam yanıt (TR), sıkı TR, immünofenotipik TR, moleküler TR, VGPR, kısmi yanıt (PR), nüks/refrakter MM, stabil hastalık (SD) ve ilerleyici hastalık (PD) ve minimum yanıt (MR) için güncellenmiş IMWG yanıt kriterleri tanımları tablo 24'te verilmişti. Bu, yakın zamanda MRD değerlendirmelerinin ölçümlerini içerecek şekilde güncellendi. Tüm klinik çalışmalarda

IMWG yanıt kriterlerinin kullanılması önerilir. İdeal olarak takip değerlendirmeleri için ilk çalışma sırasında kullanılan aynı görüntüleme yöntemi kullanılmalıdır.

Primer MM tedavisinden sonraki takip testleri, ilk tanı için kullanılanları içerir: tam kan sayımı; serum kreatinin ve düzeltilmiş serum kalsiyumu ve M-protein miktar tayini, serum immünoglobulinleri ve FLC (özellikle oligosekretuar veya sekretuar olmayan MM'li hastalarda) klinik olarak belirtildiği gibi değerlendirilebilir.

İki nakil için yeterli hematopoietik kök hücre toplanması (amaçlanan nakil sayısı ve yaşa bağlı olarak), bir tandem nakli veya ikinci bir nakil beklentisiyle sonraki tedavi olarak önerilir. Alternatif olarak, tüm hastalar en iyi yanıtı ulaşılan kadar birincil tedaviye devam etmeyi düşünebilir.

İDAME TEDAVİSİ

İdame Olarak Lenalidomid

OtoHHT'den sonra idame tedavisi olarak lenalidomid, iki bağımsız randomize faz III çalışmada değerlendirilmiştir. CALGB çalışmasında, hastalar otoHHT sonrası plaseboya (n = 229) karşı lenalidomid ile idame tedavisine (n = 231) randomize edilmiştir. Medyan 34 aylık bir takipte, lenalidomid alan hastaların %37'sinde, plasebo alan hastaların %58'inde hastalık progresyonu oldu veya öldü. Lenalidomid grubunda medyan TTP 46 aya karşılık plasebo grubunda 27 aydı ($p < 0.001$). Lenalidomid alan 18 hastada (%8) ve plasebo alan 6 hastada (%3) ikinci primer kanser meydana geldi.

SON SÖZ: Lenalidomid idamesi alanlarda progresyona kadar geçen medyan süre 46 aya karşılık plasebo grubunda 27 ay ($p < 0.001$).

Uluslararası, randomize, çift kör faz III IFM 2005-02 çalışmasından (n = 614) elde edilen veriler, otoHHT'den sonra konsolidasyon tedavisi olarak lenalidomid ve ardından idame tedavisi olarak lenalidomid ile tedavi edilen hastaların yanıtlarının arttığını göstermektedir. Araştırmaya katılan 614 hastanın 307'si lenalidomid idame tedavisine ve 307'si plaseboya rastgele atandı. İdame tedavisi, hasta rızasını geri çekene, hastalık ilerleyene veya kabul edilemez toksik etkiler ortaya çıkana kadar devam etti. IFM 2005-02 çalışmasının son analizi, 30 aylık medyan takipten sonra yapıldı ve 264 hastada hastalık progresyonu

görüldü (lenalidomid grubunda 104 ve plasebo grubunda 160). Plasebo grubunda 23 ay ile karşılaştırıldığında, lenalidomid grubunda medyan PFS 41 aydı (HR, 0.50; $p<0.001$; medyan takip süresi 30 aydı). Randomizasyondan sonra 3 yıl boyunca progresyon olmadan hayatta kalma olasılığı, lenalidomid ile tedavi edilenlerde %59 ve plasebo alanlarda %35 idi. Randomizasyondan 3 yıl sonra PFS oranı ile kanıtlanan lenalidomid idame tedavisinin yararı, plasebo alanlara kıyasla lenalidomid idame tedavisi alan tüm hastalarda daha yüksekti. Bu fayda, randomizasyonda VGPR'si olan hastalarda (%64'e karşı %49, $p=0.006$) ve olmayanlarda (%51'e karşı %18, $p<0.001$) gözlemlendi. Lenalidomid grubunda artan ikincil kanser insidansı gözlemlendi (lenalidomid grubunda 32'si ikincil kansere ve plasebo grubunda 12'sine sahipti). Aynı çalışmanın takip için 91 ay sonra güncellenmiş sağkalım analizi, medyan TTP'nin lenalidomid grubunda 57.3 ay (95% CI, 44.2–73.3) ve plasebo ile 28.9 ay (23.0-36.3) olduğunu bildirdi (HR, 0.57; 95% CI, 0.46–0.71; $p<0.0001$). Plaseboya kıyasla lenalidomid grubunda en yaygın 3-4. derece yan etkiler nötropeni (%50'ye karşı %18) ve trombositopeni (%15'e karşı %5) idi. Plaseboya kıyasla lenalidomid grubunda ikinci primer malignitelerin (hematolojik ve solid tümör) oranında artış teşhis edildi (%14'e karşı %4).

SON SÖZ: 91 aylık takip sonrası progresyona kadar geçen medyan süre lenalidomid idamesi grubunda 57.3 ay iken plasebo grubunda 28.9 ay tespit edilmiştir.

Palumbo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, lenalidomid ile idame tedavisinin daha sık 3. veya 4. derece nötropeni ve enfeksiyonlarla ilişkili olmasına rağmen, idame olmamasına kıyasla hastalığın ilerlemesi veya ölüm riskini (HR, 0.47) önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.

Lenalidomid idamesinin faydası, lenalidomid veya plasebo ile idame için randomize edilmiş, yukarıda tartışılan çalışmalarda kayıtlı 1209 hastadan elde edilen verilerin bir meta-analizinde incelenmiştir. Çalışma, lenalidomid idamesiyle gelişmiş medyan PFS göstermiştir (52.8 vs. 23.5 ay; HR 0.48; 95% CI, 0.42-0.55). 7 yılda, OS, lenalidomid idamesi alan grupta %62 iken, plasebo alan grupta %50 idi. Yüksek riskli sitogenetiği olanlarda, plaseboya karşı lenalidomid idamesi ile bir PFS faydası görüldü, ancak bir OS faydası görülmedi. Lenalidomid grubunda progresyondan önce ortaya çıkan ikinci primer malignite oranları daha yüksekti ve plasebo alan grupta PD oranları daha yüksekti.

SON SÖZ: Metaanaliz; 7 yıllık OS, lenalidomid idamesi alanlarda %62 iken plasebo alanlarda %50

HOVON 76 çalışmasından alınan bir rapor, mini-alloHHT'den sonra lenalidomid idamesinin uygun bir seçenek olmayabileceğini göstermektedir. Ancak, yakın zamanda bildirilen bir başka çalışma, alloHHT'den sonra düşük doz lenalidomid ile idame tedavisinin yüksek risk MM'da fizibilitesini gösterdi.

Faz III MM-015 çalışmasından elde edilen veriler, melfalan/prednizon/lenalidomid (MPL) ile birincil tedaviden sonra lenalidomid idamesinin hastalığın ilerleme riskini önemli ölçüde azalttığını ve ayrıca PFS'yi artırdığını göstermektedir. Bu çalışmada, yeni tanı ≥ 65 yaş MM hastaları (n = 459) MP ardından plasebo, MPL veya MPL ve ardından progresyona kadar lenalidomid almak üzere randomize edildi. Lenalidomid ile idame, PFS'yi önemli ölçüde uzatmıştır. MPL ve ardından idame lenalidomid ile tedavi edilen hastaların (n=152; medyan, 31 ay) PFS'si, diğer iki kolla karşılaştırıldığında önemli ölçüde uzadı: MPL (n=153; medyan, 14 ay; HR, 0.49; p<0.001) veya MP (n =154; medyan, 13 ay; HR, 0.40; p<0.001). Lenalidomid idame tedavisi, yaştan bağımsız olarak plaseboya kıyasla PFS'yi %66 oranında iyileştirdi. FIRST çalışmasında, progresyona kadar süresiz olarak lenalidomid kullanımı, 18 aylık sabit bir süreyle kıyasla daha üstün bir PFS ile ilişkilendirildi.

4 randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi, hem transplantasyon hem de transplantasyon dışı ortamlarda idame veya plasebo uygulanmayan hastalara karşı lenalidomid idamesi ile tedavi edilen hastaları incelemiştir. Analiz, lenalidomid idame tedavisi ile tedavi edilen hastaların PFS'yi (HR, 0.49; p<0.001) önemli ölçüde iyileştirdiğini ve idame yapılmamasına veya plaseboya karşı daha iyi OS'ye doğru bir eğilim (HR, 0.77; p= 0.071) göstermiştir. Lenalidomid kullanımı ile anlamlı derecede daha fazla derece 3/4 nötropeni ve 2 kat artmış ikincil malignite riski vardı.

İdame Tedavisi Olarak Bortezomib

HOVON çalışmasının sonuçları, otoHHT'den sonra tek ajan bortezomib ile idamenin iyi tolere edildiğini ve ORR'nin iyileşmesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. HOVON çalışmasındaki hastalar, VAD ile birincil tedaviyi takiben otoHHT ve talidomid ile idame veya bortezomib/doksorubisin/deksametazon ve otoHHT ardından 2 yıl boyunca idame tedavisi olarak ve bortezomibden oluşan iki koldan birine rastgele atandı. Çalışma, bortezomib bazlı rejimle birincil tedaviden sonra yüksek TR/ yakın TR oranları bildirdi.

İdame tedavisi olarak bortezomib iyi tolere edildi ve yanıt oranlarında ilave iyileşme ile ilişkilendirildi. Yeni tanı MM hastalarında yapılan çok merkezli bir faz III çalışması, otoHHT'den sonra bortezomib ile konsolidasyonun, yalnızca otoHHT'den sonra en az VGPR'ye ulaşamayan hastalarda PFS'yi iyileştirdiğini göstermiştir. OtoHHT'den sonra $\geq$ VGPR'si olan hastalarda PFS'de fark yoktu.

Faz III UPFRONT çalışmasının sonuçları ayrıca, tek ajanlı bortezomib ile idamenin, bortezomib bazlı birincil tedavi ile tedaviden sonra uygulandığında iyi tolere edildiğini göstermektedir. Yeni tanı, yüksek doz tedavi ve HHT için uygun olmayan MM hastaları randomize edildi (1:1:1) ve aşağıdaki bortezomib bazlı birincil rejimlerden biriyle tedavi edildi: bortezomib ve deksametazon; talidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde bortezomib; veya melfalan ve prednizon ile bortezomib, ardından bortezomib ile idame tedavisi. Sonuçlar, TR ve $\geq$ VGPR dahil olmak üzere yanıt oranlarının, bortezomib idamesinden sonra tüm kollarda iyileştiğini ve eş zamanlı olarak periferik nöropati insidansında bir artış olmadığını göstermektedir.

İdame Tedavisi Olarak Iksazomib

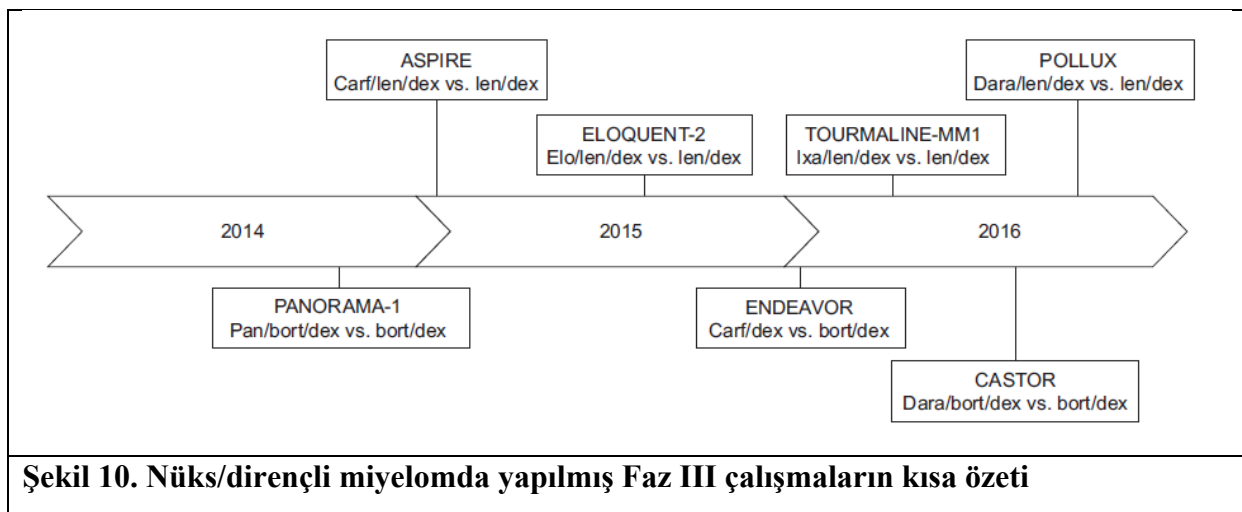
TOURMALINE-MM3 çalışması, indüksiyon tedavisini ve tek bir otoHHT'yi takiben en azından PR elde eden hastalarda plaseboya karşı iksazomib ile iki yıllık idameyi inceledi. Iksazomib, PFS'yi iyileştirdi (medyan 26.5 [%95 CI 23.7-33.8] vs 21.3 ay; HR 0.72, %95 CI 0.58-0.89). İkincil malignite geliştirme riski kontrol kolunda ve idame iksazomib ile benzerdi.

III. NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPLE MİYELOMADA TEDAVİ

MM hastalarında derin yanıtlar elde edilse dahi nüks kaçınılmazdır. Remisyon süresi, eklenen her bir rejim ile daha da kısalmaktadır. Günümüz koşullarında nüks/dirençli vakalarda seçenekler; kurtarma kemoterapisi, 2. otoHHT, alloHHT ve nakil sonrası konsolidasyon/idame tedavilerden oluşmaktadır. Bortezomib ve lenalidomid bazlı rejimlere dirençli vakaların seyri kötüdür. Nüks olmuş bir vakada hangi tedavinin seçileceği de klinikte karşılaştığımız önemli sorunlardan birisidir. Lenalidomid bazlı tedavinin başarısızlığında bortezomib bazlı bir rejim düşünülebilir. Bortezomib bazlı tedavi başarısızlığında lenalidomid bazlı tedaviye geçiş yapılabilir. Genel bir kaide olarak son verilen tedavinin bitiminden sonra 6 aydan daha fazla bir süre geçmiş ise hastalığı başarılı bir şekilde kontrol altına alan ilk rejim tekrar verilebilir. Nüks vakada tedavi seçimini etkileyen temel faktörler arasında hastanın

yaşı, komorbiditeler, bir önce kullanılan rejimin tipi, daha önce alınan tedavi sayısı, bir önceki tedavi ile elde edilen yanıtlar ve daha önce kullanılan rejimden kalan yan etkiler sayılabilir.

Nüks/dirençli MM vakalarında bortezomib ve lenalidomid bazlı rejimler ile tekrardan yanıt alınabilmekte, fakat yukarıda bahsedildiği üzere bu yanıtların süresi kısa olmaktadır. Bu nedenle anti-mielom etkinliği olan ve aynı zamanda farklı etki mekanizmalarına sahip başkaca ajanların kullanılması gerekliliği sonucunu doğurmuştur. FDA tarafından özellikle nüks/dirençli miyeloma alanında yapılmış faz II/III çalışmalar neticesinde onay alan karfilzomib, pomalidomid, panobinostat, ixazomib, elotuzumab ve daratumumab gibi yeni nesil ajanların kombine tedavi rejimleri ile sonuçları ümit vaat etmektedir (Şekil 10).



Nüks/dirençli MM hastalarında onay alan yeni ajanlara ait faz III çalışma sonuçlarını Tablo 39’de ve bu rejimler ile ilişkili ciddi yan etki sıklıklarını Tablo 40’ta bulabilirsiniz. Tablo 41’de ise nüks/dirençli MM tedavisinde kullanılan yeni ajanların doz modifikasyonları özetlenmiştir.

SON SÖZ: Hastalar daha önce hiç otoHHT olmamışlar ise veya idame ile en az 36 ay veya daha uzun süreli bir remisyon elde etmişler ise otoHHT düşünülmelidir.

İlaç tedavisi açısından hastanın refrakter olmadığı en az iki yeni ilacı içeren üçlü bir rejim düşünülmelidir

SON SÖZ: Tedavinin kesilmesinden 6 ay sonra nüks meydana gelirse, başlangıçta MM’u kontrol eden ilk tedavi rejimi yeniden başlatılabilir.

Önemli olan bir nokta her nüksle tedavi gerekmediğidir. Nüksler agresif nüks ve agresif olmayan nüks olarak ikiye ayrılır. Klinik nüks veya belirgin biyokimyasal nüks varlığında tedavi başlanması endikedir. Klinik nüks olmadan belirgin biyokimyasal nüks kriterleri şunlardır:

- 2 ay aralıkla yapılmış 2 ardışık ölçümde M proteininin katlanması veya
- 2 ardışık ölçümde aşağıdaki artışlardan herhangi birinin olması
- Serum M proteini absölu seviyesi ≥ 10 g/L veya
- İdrar M proteininde ≥ 500 mg/24 saat artış veya
- Etkilenmiş FLC seviyesinde ≥ 20 mg/dL artış (ve anormal FLC oranı) veya %25 artış (hangisi büyükse)

Biyokimyasal nüks ve klinik nüks kriterleri tablo 57’de verilmiştir.

Tablo 57. Biyokimyasal nüks ve klinik nüks kriterleri

Biyokimyasal Nüks	Klinik Nüks
Serumda (mutlak artış, $\geq 0,5$ g / dL) veya idrarda (mutlak artış, ≥ 200 mg / gün) M-proteininin en düşük doğrulanmış yanıtından $\geq \% 25$ artış • Etkilenmiş ve etkilenmemiş serum hafif zincirler arasındaki doğrulanmış en düşük yanıtta $\geq \% 25$ artış (mutlak artış, > 10 mg / dL) • Kemik iliği plazma hücrelerinin mutlak yüzdesinde $\geq \% 10$ artış • Ölçülen lezyonların SPD toplamına göre seri olarak ölçülen mevcut plazmasitomlarda veya kemik lezyonlarında $\geq \% 50$ (ve ≥ 1 cm) artış	Altta yatan klonal plazma hücre proliferatif bozukluğuyla ilgili hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonu (CRAB) özellikleri gibi artan hastalık ve / veya uç organ disfonksiyonunun doğrudan göstergeleri • Serum kalsiyum konsantrasyonu > 11 mg / dL • Serum kreatinin düzeyi 2 mg / dL • Hb seviyesinin ≥ 2 g / dL azalması (tedavi veya miyelomla ilişkili olmayan diğer durumlarla ilgili değil) • Serum paraprotein seviyesi ile ilgili hiperviskozite

İlk relapsta hastaların 40% -50%’sinde yanıt elde edilir. MM009 ve MM010 çalışmalarında, $\geq$ VGPR yanıt elde edilenlerde PR yanıt elde edilenlere kıyasla OS anlamlı olarak daha uzundu (OS: NR vs 44 ay). MM003 çalışmasında ise OS ile yanıt derinliğinin

ilişkisi saptanmamıştır. Bu çalışmalarda ELOQUENT-2 hariç, önemli bir hasta grubu TR elde etmiştir. İlk relapsta fit hastalarda TR hedeflenebilir ancak sonraki relapslarda hedef hastalık kontrolü ve organ tutulumunu engellemektir. Önceki tedavinin verilebilmesi için en az PR yanıt elde edilebilmiş olmalı ve minimal yanıt süresi 6 ay olmalıdır. Eğer relapsta tedavi değiştirme seçeneği var ise, ilaç sınıfının değiştirilmesi tercih edilir. Ancak sonraki nükslerde daha önce kullanılmış olan ilaçlar sonraki aşamalarda farklı klonların aktifleşmesi nedeniyle tekrar kullanılabilir. Lenalidomid refrakter tanımı; en az 2 ay süreyle lenalidomid içeren bir tedavi almış ancak bu tedavinin bitiminden sonraki ilk 60 günde progrese olma, Bortezomib refrakter tanımı; bortezomib içeren bir tedavinin bitiminden sonraki ilk 60 günde progrese olma olarak yapılmaktadır. Tablo 58 ve Tablo 59 ‘da relaps refrakter MM’da etkinliği gösterilen kombinasyonların çalışmaları özetlenmiştir. Tablo 60 ve Tablo 61’de erken relaps ve geç relapslarda kullanılması önerilen kombinasyonlar verilmiştir.

Tablo 58. Relaps refrakter MM’da etkinliği gösterilen kombinasyonlar

Rejim	Faz	N	Dizayn	Takip	ORR	PFS	OS
VRd	2	64	VRd tek kol	44 ay	%64	9.5 ay	30 ay
KRd ASPIRE	3	792 396+396	KRd’a karşılık Rd ÖBS 1-3 m : 2	32 ay	%87.1 vs %66.7; p<0.001	26.3 ay’a karşılık 17.6 ay; p=0.0001	48.3 ay’a karşılık 40.4 ay; p: 0045
DVd CASTOR	3	498 251+247	DVd’a karşılık Vd ÖBS ≥1 m:2	40 ay	%85 vs %63; p<0.0001	16.7 ay’a karşılık 7 ay; p<0.0001	
DKd CANDOR	3	466 312+154	DKd’a karşılık Kd	27 ay	%95 vs %87		
DRd POLLUX	3	569 286+283	DRd’a karşılık Rd ÖBS≥1 m:1	55 ay	%93 vs %76; p<0.001	45 ay’a karşılık 17.5 ay; p<0.0001	

ÖBS, önceki basamak sayısı; PFS, progresyonsuz sağkalım; OS, genel sağkalım

Tablo 59. Relaps refrakter MM’da etkinliği gösterilen kombinasyonlar

Rejim	Faz	N	Dizayn	Takip	ORR	PFS
IsaPd ICARIA-MM	3	307 154+153	IsaPd vs Pd ÖBS $\geq$ 2 m:3	12 ay	%56’a karşılık %24	11.5 ay’a karşılık 6.5ay
IRd TOURMALİNE- MM1	3	722	IRd vs Rd ÖBS $\geq$ 1	15 ay	%78’a karşılık %72; p=0.035	20.6 ay’a karşılık 14.7 ay
IPd Alliance	1	22	IPd ÖBS $\geq$ 2		%55	
PVd OPTIMISMM	3	559 281+278	PVd vs Vd ÖBS 1-3 m:2	15.9 ay		11 ay’a karşılık 7 ay; p<0.0001

ÖBS, önceki basamak sayısı; PFS, progresyonsuz sağkalım; OS, genel sağkalım

Tablo 60. Erken relapslarda önerilen tedaviler (1-3 basamak tedavi sonrası relapslar)

Erken relapslarda önerilen tedaviler (1-3 basamak tedavi sonrası relapslar)	
- Bortezomib/lenalidomid/deksametazon - Karfilzomib/lenalidomid/deksametazon - Daratumumab/bortezomib/deksametazon - Daratumumab/karfilzomib/deksametazon - Daratumumab/lenalidomid/deksametazon - Iksazomib/lenalidomid/deksametazon - Isatuksimab-irfc/karfilzomib/deksametazon	Bir IMID ve bir PI içeren 2 basamak tedavi sonrası, son tedavi sırasında veya bitiminden sonraki ilk 60 günde progrese olanlar - Iksazomib/ pomalidomid/deksametazon - Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon Lenalidomid ve PI içeren 2 basamak tedavi sonrası progrese olanlar - Isatuksimab-irfc/ pomalidomid / deksametazon - Daratumumab/ pomalidomid/deksametazon

IMID, immunmodulator ilaçlar; PI, proteozom inhibitörleri

Tablo 61. Geç relapslarda önerilen tedaviler (>3 basamak tedavi sonrası relapslar)

Geç relapslarda önerilen tedaviler (>3 basamak tedavi sonrası relapslar)
Bir anti-CD38 moAB, bir PI ve bir IMID dahil en az 4 basamak tedavi sonrası relapslar ○ Belantamab mafodotin-blmf ○ Idecabtagene vicleucel
En az 2 PI, en az 2 IMID ve anti CD38 moAB tedaviye refrakter ve en az 4 basamak tedavi almış hastalar ○ Selinexor/deksametazon

IMID, immunmodulator ilaçlar; PI, proteozom inhibitörleri

Karfilzomib bazlı rejimler

Önceden bortezomib ve lenalidomid ile tedavi edilmiş nüks MM hastalarında kullanılmak üzere 2013 yılında FDA tarafından onay almıştır.

Karfilzomib/Lenalidomid/Deksametazon

792 hastadan oluşan randomize, çok merkezli, Faz III bir çalışma (ASPIRE), daha önce bir ila üç basamak tedavi almış, relaps/refrakter MM hastalarında karfilzomib ile veya karfilzomib olmadan lenalidomid ve deksametazon kombinasyonunu inceledi. Çalışmanın birincil son noktası PFS idi. Sonuçlar, lenalidomid ve deksametazona karfilzomib eklenmesinin PFS'yi 8,7 ay (karfilzomib kolu için 26,3 ay ve lenalidomid ve düşük doz deksametazon için 17,6 ay; progresyon veya ölüm için HR, 0,69; %95 CI, 0,57–0,83; P = .0001) kadar önemli ölçüde iyileştirdiğini gösterdi. Medyan tedavi süresi karfilzomib grubunda daha uzundu (88,0 haftaya karşı 57 hafta). Periferik nöropati insidansı her iki kolda da hemen hemen aynıydı (%17). Lenalidomid ve deksametazon ile karşılaştırıldığında karfilzomib grubunda daha yüksek olan hematolojik olmayan yan etkiler ($\geq$ derece 3) arasında dispne (%2,8'e karşı %1,8), kalp yetmezliği (%3,8'e karşı %1,8) ve hipertansiyon (%4,3 ve %1,8) idi. Karfilzomib kolunda yan etkilere bağlı olarak daha az tedavi sonlandırıldı (%15,3'e karşı %17,7). Karfilzomib kolundaki hastalar, lenalidomid ve deksametazon alanlara göre sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu bildirdi.

Karfilzomib (haftada iki kez)/Deksametazon

Önceden birden fazla tedavi yöntemiyle tedavi edilen nüks/refrakter MM hastalarında faz III ENDEAVOR çalışmasının sonuçları, bortezomib/deksametazon ile karşılaştırıldığında

karfilzomib/deksametazon ile medyan PFS'de iki kat iyileşme gösterdi (18.7 ay ve 9.4 ay; HR, 0.53; $P < .0001$). ORR, karfilzomib grubunda %77 iken bortezomib grubunda %63'tü; $\geq$ TR oranları sırasıyla %13 ve %6 ve VGPR oranları sırasıyla %42 ve %22 idi. Medyan yanıt süresi karfilzomib grubunda 21.3 ay ve bortezomib grubunda 10.4 aydı. Bortezomib koluna kıyasla karfilzomib kolundaki advers olaylar (derece 3 veya üstü), hipertansiyon (%6'ya karşı %3), anemi (%12'ye karşı %9), trombositopeni (%10'a karşı %14) ve dispneyi (%5'e karşı %2) içeriyordu. Derece ≥ 2 periferik nöropati oranı karfilzomib grubunda %6 ve bortezomib grubunda %32 idi. OS analizi, karfilzomib/deksametazon ile tedavi edilenlerin 7.6 ay daha uzun yaşadığını gösterdi (medyan OS, karfilzomib grubunda 47.6 aya karşılık bortezomib grubunda 40 aydı; HR, 0.791 [%95 CI, 0.648-0.964]; $P = .010$). Bortezomib koluna kıyasla karfilzomib kolunda en sık görülen 3. derece ve üzeri yan etkiler hipertansiyon (%15'e karşı %3), anemi (%16'ya karşı %10), dispne (%6'ya karşı %2), azalmış lenfosit sayısı (%6'ya karşı %2), ishal (%4'e karşı %9) ve periferik nöropatiyi (%1'e karşı %6) içerir. Trombositopeni, pnömoni ve yorgunluk oranları her iki grupta da benzerdi.

Karfilzomib/Siklofosfamid/Deksametazon

Bir faz II çalışması, daha önce nüks/refrakter MM için bir rejim almış hastalarda bortezomib/siklofosfamid/deksametazon ile karfilzomib/ siklofosfamid/ deksametazonun güvenlik ve toksisitesini karşılaştırdı. Çalışma, karfilzomib/ siklofosfamid/ deksametazonun iyi tolere edildiğini ve karfilzomibin toksisite profilinin diğer çalışmalarda görülene benzer olduğunu bildirdi. Çalışma, karfilzomib/ siklofosfamid/ deksametazonun iyi tolere edildiğini ve karfilzomibin toksisite profilinin diğer çalışmalarda görülene benzer olduğunu bildirdi.

Karfilzomib/siklofosfamid/talidomid/deksametazon

Faz I/II çalışmasının (CYCLONE) sonuçları, bu 4 ilaçlı rejimin %91'lik bir ORR ile etkili olduğunu ve MM hastalarında 4 siklustan sonra %76'sının VGPR veya daha fazlasına ulaştığını göstermiştir.

Pomalidomid bazlı rejimler

Üçüncü kuşak IMiD grubu bir ajan olan pomalidomid, FDA ve EMA (European Medicines Agency) tarafından 2013 yılında en az 2 sıra tedavi (bortezomib ve lenalidomid bazlı) almış nüks/refrakter MM tedavisi için onaylanmıştır. Bortezomib ve lenalidomide dirençli vakalarda cevap oranı yaklaşık %30'dur.

Pomalidomid/Deksametazon

Avrupa'da yürütülen bir faz III, çok merkezli, randomize, açık etiketli çalışma (MM-003), hem lenalidomid hem de bortezomibe dirençli relaps olan hastalarda pomalidomid ve düşük doz deksametazon (n=302) ile yüksek doz deksametazonun (n=153) etkinlik ve güvenliğini karşılaştırdı. 10 aylık medyan takipten sonra, çalışmanın birincil sonlanım noktası olan PFS, yüksek doz deksametazon alanlara kıyasla pomalidomid ve düşük doz deksametazon alan hastalarda anlamlı ölçüde daha uzundu (4 aya karşılık 1.9 ay; HR , 0.45; $p<0.0001$). Pomalidomid ve düşük doz deksametazon alan hastalarda medyan OS anlamlı olarak daha uzundu (12.7 ay ve 8.1 ay; HR, 0.74; $p=0.0285$). Yüksek doz deksametazon ile karşılaştırıldığında düşük doz deksametazon ve pomalidomid ile daha yüksek bulunan en yaygın hematolojik derece 3 ve 4 yan etkiler nötropeni ve pnömoni idi.

Avrupa'daki çok merkezli, tek kollu, açık etiketli bir faz IIIb çalışması, büyük bir hasta popülasyonunda (n=604) pomalidomid ve düşük doz deksametazonun güvenliliğini ve etkililiğini değerlendirdi. Raporlanan medyan PFS 4.2 ay ve OS 11.9 aydı. Hastaların daha önce lenalidomid veya bortezomib alıp almadığına göre bildirilen PFS, OS ve ORR benzerdi. Bu çalışmanın sonuçları, pivotal MM-003 çalışmasında gözlemlenenlerle tutarlıdır. Ek olarak, MM nüksetmiş lenalidomid ve/veya bortezomibe yanıt vermeyen hastalarda pomalidomid ve deksametazon kullanımını değerlendiren birkaç tamamlayıcı faz II çalışması yayınlanmıştır.

Bir faz II çalışması, ilerlemiş MM'li 84 hastada iki farklı pomalidomid ve deksametazon doz rejimini araştırdı. Pomalidomid (4 mg) 1 ila 21. günlerde oral olarak veya 28 günlük bir siklus boyunca sürekli olarak verildi ve deksametazon (40 mg) haftada bir kez oral yoldan verildi. ORR, 21 günlük ve 28 günlük gruplardaki hastalar için sırasıyla %35 ve %34 idi. 23 aylık medyan takip ile, medyan yanıt süresi, PFS ve OS, her iki grupta da sırasıyla 7.3, 4.6 ve 14.9 aydı. Tüm hastalar her iki grupta da benzer yan etkiler yaşadı. Advers olaylar esas olarak miyelosupresyona bağlıydı.

Başka bir faz II çalışmasında, önceden ağır tedavi görmüş hastalarda (n = 35) haftada 40 mg deksametazon ile iki doz pomalidomid 2 mg veya 4 mg değerlendirildi. 2 mg'lık kohorttaki ORR, 4 mg'lık kohorttaki %43'e karşılık %49 idi. 6 ayda OS, 2 ve 4 mg kohortta sırasıyla %78 ve %67 idi. Miyelosüpresyon en yaygın toksisiteydi. FDA, pomalidomidi, lenalidomid ve bortezomib dahil olmak üzere önceden en az iki tedavi görmüş ve son tedavinin tamamlanmasından sonraki 60 gün içinde veya içinde hastalık progresyonu gösteren MM hastaları için onaylamıştır. FDA tarafından önerilen pomalidomid dozu ve programı, hastaların hematolojik toksisiteler, özellikle nötropeni için izlenmesi tavsiyesiyle birlikte,

hastalık progresyonuna kadar tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 21. günlerinde oral yoldan 4 mg'dır.

Pomalidomid/Siklofosfamid/Deksametazon

Bir faz II çalışması, daha önce ikiden fazla tedavi almış nüks/refrakter MM hastalarında (n=70) pomalidomid/ siklofosfamid/ deksametazon ile pomalidomid/ deksametazon kombinasyonunu karşılaştırdı. Üçlü ilaç kombinasyonu ORR'yi önemli ölçüde iyileştirdi ($\geq$ PR, %64.7'ye karşı %38.9; p=0.0355). Raporlanan medyan PFS, 4.4 aya karşılık 9.5 aydı. Tedavi kolları arasında advers olay raporlarında önemli farklılıklar yoktu; derece 3 ve 4 anemi, nötropeni ve trombositopeni, pomalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastaların %11, %31 ve %6'sında ve üçlü rejim ile tedavi edilen hastaların %24, %52 ve %15'inde bildirilmiştir. Benzer sonuçlar, transplant veya hastalık progresyonu bildirilene kadar pomalidomid/siklofosfamid/deksametazon alan nüks/refrakter MM hastalarında (n = 20) yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada rapor edilmiştir. Üçlü ilaç rejimine yanıt %63 idi ve hastaların yaklaşık yarısı (%42) 1 siklustan sonra yanıt verdi. Bir yıllık medyan PFS %80,7 idi ve hastaların %65'inde nüks gözlenmedi.

Pomalidomid/Bortezomib/Deksametazon

Faz 3 açık etiketli, çok merkezli, randomize çalışma (OPTIMISMM), daha önce lenalidomid almış, relaps veya refrakter MM hastalarında (n= 278) pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon (n=281) ile bortezomib/deksametazon karşılaştırmasını değerlendirdi. Medyan 15.9 aylık takipte, pomalidomid kolunda önemli ölçüde iyileşmiş bir PFS görüldü (medyan 11.20 aya karşı 7.10 ay; HR, 0.61; %95 CI, 0.49-0.77; p<0.0001). Bu çalışmada pomalidomid kolunda bildirilen en yaygın derece $\frac{3}{4}$ tedaviyle ilişkili advers olaylar nötropeni, enfeksiyonlar ve trombositopenidir.

Pomalidomid/Karfilzomib/Deksametazon

Faz I çalışmasının cesaret verici sonuçlarına dayanarak, pomalidomid, karfilzomib ve deksametazonun, lenalidomide dirençli ve proteozom inhibitörlerine naif/duyarlı relaps/refrakter MM'li hastalarda güvenlik ve etkililiğini değerlendirmek için bir faz II çalışması yapılmıştır. Medyan 7,2 siklustan sonra (aralık = 0,6-27,1 siklus), PR %84, MR %91, VGPR %26 ve TR/yakın TR %12 idi. 18 aylık medyan takipten sonra (aralık=1-39 ay), 55 hastanın tümü için medyan PFS 12,9 ay ve tahmini 18 aylık OS %86.5 idi.

SON SÖZ: Pomalidomid daha önce IMiD almış nüks/dirençli MM olgularında da etkili bir ajandır. İkili ve üçlü kombinasyonları etkin gözükmemektedir.

İksazomib bazlı rejimler

20S proteozomu geri dönüşümlü inhibe eden ilk oral proteazom inhibitörü ajan olan iksazomib (peptid boronate) hem nüks/dirençli hem de yeni tanı MM hastalarında aktif bir ajandır. Bortezomibe nazaran doku penetrasyon oranı oldukça yüksektir. Haftada bir oral kullanımı (yarı ömür: 9.5 gün) en büyük avantajlarından birisidir. Önerilen doz şeması 28 günde bir 1., 8, ve 15. günlerde 4 mg/haftadır.

İksazomib/deksametazon

Nüks/refrakter MM hastalarında tek ajan iksazomib ile yapılan iki faz I çalışmasından elde edilen veriler, iksazomibin maksimum tolere edilen dozunun haftada iki kez 2,0 mg/m² ve haftalık programda 2,97 mg/m² olduğunu saptamıştır. Bu çalışmalardaki hastaların birden fazla önceki tedavi basamağı vardı (her iki çalışmada da medyan dört tedavi basamağı). Haftalık programlı çalışmada, değerlendirilebilir 30 hastada $\geq$ PR oranı %27 idi. Haftada iki kez programda, değerlendirilebilir 55 hastadan $\geq$ PR oranı %15 idi. Derece $\geq$ 3 advers olaylar, haftada iki kez programda hastaların %78'inde (ilaçla ilgili %62) ve haftalık programda hastaların %65'inde (%53) bildirilmiştir. Bunlara haftada iki kez uygulama yapılanlarda trombositopeni (%37), nötropeni (%17) ve cilt ve deri altı doku bozuklukları (%8) ve haftalık uygulama yapılanlarda trombositopeni (%33), nötropeni (%18) ve diyare (%17) dahildir. Periferik nöropati, haftada iki kez yapılan programda, hastaların %17'sinde (%12'sinde ilaca bağlı) rapor edilmiş olup, 3. derece olay görülmemiştir. Haftalık programda, hastaların %20'sinde (%2 derece 3) ilaca bağlı periferik nöropati bildirilmiştir. Daha sonra, daha önce bortezomibe sınırlı maruziyeti olan MM'li hastalarda deksametazonlu veya deksametazonsuz iksazomibi değerlendirmek için faz II çalışmaları tasarlandı. Bir çalışmada, relaps MM hastalar (n = 33) haftalık iksazomib 5.5 mg aldı ve yetersiz yanıt veya hastalık ilerlemesi için deksametazon eklendi (hastaların %67'sinde). Altı ek hasta, deksametazon eklendikten sonra bir PR elde etti. Bildirilen deksametazon ilaveli veya ilavesiz $\geq$ PR %34'tü. Advers olaylar, derece $\geq$ 3, %78 oranında rapor edilmiştir. Gözlenen en yaygın yan etkiler trombositopeni, yorgunluk, bulantı ve diyaredir.

Başka bir faz II çalışmasında, nüks MM olan hastalarda (n= 70) iki doz haftalık iksazomib (A kolu, 4 mg ve B kolu, 5.5 mg) artı haftalık deksametazon (40 mg)

değerlendirildi. Araştırmaya katılan hastalar daha önce bir proteozom inhibitörü (bortezomib dahil) ile tedavi edilmemişti veya 6 siklustan daha az bortezomib tedavisi almıştı ve PR ya da daha iyi yanıt vardı ve tedavinin kesilmesi sırasında progresyon yoktu. ORR'ler A kolunda %31 (%95 CI, 17-49) ve B kolunda %51 (%95 CI, 34-69) idi. Daha önce bortezomib maruziyeti olmayan hastalarda yanıt oranları A kolu için %38 ve B kolu için %52 idi. Bu çalışmada rapor edilen en yaygın toksisiteler yorgunluk, trombositopeni, diyare ve mide bulantısı olup, B kolunda daha fazla derece 3 toksisite vardı. Muhtemelen iksazomib ile ilişkili periferik nöropati, A kolunda %55 (sadece derece 1 veya 2) ve B kolunda %43'ünde (2 hastada derece 3) görülmüştür.

İksazomib/Lenalidomid/Deksametazon

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü, Faz III TOURMALINE MM1 çalışmasında, nüks ve/veya refrakter MM'li 722 hasta, iksazomib artı lenalidomid ve deksametazon veya tek başına lenalidomid ve deksametazon kombinasyonuna randomize edilmiştir (kontrol grubu). Bu çalışma, bir faz I/II çalışmasının umut verici sonuçlarına dayalı olarak tasarlanmıştır. TOURMALINE MM1 çalışmasının sonuçları, iksazomib içeren rejimle PFS'de önemli bir gelişme olduğunu göstermektedir. Yaklaşık 15 aylık bir medyan takipten sonra, kontrol grubuna kıyasla iksazomib rejimi ile tedavi edilen grupta PFS'de %35'lik bir iyileşme görüldü (HR, 0.74; p=0.01). Medyan PFS, iksazomib ile tedavi edilen grupta 20.6 aya karşılık tek başına lenalidomid ve deksametazon alan grupta 14.7 aydı. Kontrol grubuna karşı iksazomib ile tedavi edilen grupta, ORR (%78'e karşı %72, p=0.035) ve TR (%11.7'ye karşı %6.6, p=0.019) iyileştirildi. Dikkat çekici bir şekilde, iksazomib alan çalışmaya kayıtlı yüksek riskli sitogenetiği olan hastalar, PFS için tüm çalışma popülasyonu ile benzer bir HR'ye sahipti (sırasıyla HR, 0,596 ve 0,543). Derece ≥ 3 advers olaylar sırasıyla iksazomib ile tedavi edilen ve kontrol gruplarındaki hastaların %74 ve %69 oranında rapor edilmiştir. Bunlar arasında anemi (iksazomib/lenalidomid/deksametazon ile %9'a karşı lenalidomid/deksametazon ile %13), trombositopeni (%19'a karşı %9) ve nötropeni (%23'e karşı %24) yer almaktadır. İksazomib/ lenalidomid/ deksametazon grubu, lenalidomid/ deksametazon ile karşılaştırıldığında biraz daha yüksek bir periferik nöropati oranına sahipti (%27'ye karşı %22).

İksazomib/Pomalidomid/Deksametazon

Faz I Alliance A061202 çalışmasında (n=22), hastaların %32'si bir lenalidomid/ proteozom inhibitörü kombinasyonuna dirençliydi ve %68'i bu ilaçların sıralı kullanımına

dirençliydi. Hastaların çoğu (%65) yüksek riskli sitogenetiklere sahipti. Hastaların yarısından fazlası 3. ve 4. derece nötropeni ve lenfopeni yaşadı. Periferik nöropati, döküntü, diyare ve diğer yan etkiler derece 1 ve 2 ile sınırlıydı. Proteozom inhibitörü veya lenalidomide refrakter hastalığı olanlarda ORR %55 idi ve yanıtların zaman içinde kalıcı olduğu bulundu. Başka bir faz I/II çalışması, daha önce birden fazla tedavi görmüş, tek başına lenalidomide dirençli olan veya lenalidomid ve bortezomib ya da lenalidomid, bortezomib ve karfilzomibe dirençli hastalarda iksazomib/pomalidomid/deksametazonun güvenliliğini ve etkililiğini araştırmıştır. ORR, iki farklı ixazomib dozu ile %33 ve %40 olmuştur.

İksazomib/siklofosfamid/deksametazon

Bu rejimin yeni tanı hastalarda tolere edilebilir ve etkili olduğu gösterilmiştir. Bir faz II çalışmasında bu rejim, medyan yaşı 63 olan hastalarda relaps/refrakter ortamında değerlendirildi ve iyi tolere edildiği bulundu. Faz II çalışmasında medyan 15.2 aylık takipte medyan PFS 14.2 aydı. Bu rejimdeki PFS eğilimi, 65 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında 65 yaş ve üzerindeki hastalarda daha iyiydi (medyan 18.7 ay ve 12.0 ay; HR 0.62, P = .14).

Daratumumab bazlı rejimler

Daratumumab, bir faz II çalışmada tek ajan olarak daha önceden yoğun tedavi almış nüks/dirençli MM vakalarında yaklaşık %30 cevap elde edilmesi üzerine 2015 yılında FDA tarafından onay almıştır. Daratumumab, miyelom hücreleri üzerindeki CD38 yüzey proteinini hedefleyen bir insan IgG kappa monoklonal antikorudur. Bir faz I/II çalışmasında, bir IMiD ve bir proteozom inhibitörü dahil olmak üzere üçten fazla tedavi basamağı almış veya proteozom inhibitörü ve IMiD'e çifte refrakter hastalar, iki farklı daratumumab dozuna (8 mg/kg'a karşı 16 mg/kg) randomize edildi. ORR %29,2 (3 sTR, 10 VGPR ve 18 PR) idi. Medyan yanıt süresi 7.4 ay ve medyan TTP 3.7 aydı. Tahmini 1 yıllık OS oranı %65 idi. Bildirilen advers olaylar yorgunluk (%39.6), anemi (%33.0), bulantı (%29.2) ve trombositopeni (%25.5) idi. Derece 1 ve 2 infüzyonla ilgili reaksiyonlar, hastaların %42,5'inde, özellikle ilk infüzyon sırasında görülmüştür. Hiçbir hasta infüzyonla ilişkili reaksiyonlar nedeniyle çalışmayı bırakmadı.

Daratumumab/Bortezomib/Deksametazon

Çok merkezli, randomize, faz III, CASTOR çalışması, bortezomib ve deksametazon tedavisine daratumumab eklenmesinin, nüks/refrakter MM hastalarında sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. En az bir dizi tedavi almış hastalar (n=498) daratumumab/bortezomib/deksametazon veya bortezomib/deksametazon almak üzere randomize edilmiştir. Bortezomib subkutan, 1.3 mg/m², sekiz siklus ve deksametazon 20 mg, oral yoldan, sekiz siklus uygulanmış; bu VD tedavisine ilave olarak daratumumab alan hastalarda (DVD) daratumumab IV 16 mg/kg birinci siklustan üçüncü siklusa kadar her hafta, dördüncü siklustan sekizinci siklusa kadar her üç haftada bir ve sonrasında ise hastalık progresyonuna göre dört haftada bir uygulanmıştır. Daratumumab kolundaki ORR, kontrol kolundaki %63.2'ye kıyasla %82.9'du (P < .001). VGPR ve TR oranları, kontrol koluna kıyasla daratumumab kolunda iki katıydı (%59.2'ye karşı %29.1, P < 0.001 ve %19.2 vs. %9.0, P = .001). 12 aylık tahmini PFS oranı, daratumumab kolunda kontrol koluna kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti (%60.7'ye karşı %26.9). Daratumumab ve kontrol gruplarında bildirilen en yaygın 3. veya 4. derece yan etkiler trombositopeni (sırasıyla %45.3 ve %32.9), anemi (sırasıyla %14.4 ve %16.0) ve nötropeni (sırasıyla %12.8 ve %4.2) idi. Daratumumab grubundaki hastaların %45.3'ünde daratumumab ile ilişkili derece 1 veya 2 infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve hastaların %8.6'sında derece 3 infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu infüzyonla ilişkili reaksiyon oranları, daha önceki daratumumab çalışmalarından elde edilen bulgularla tutarlıdır. 40 aylık bir medyan takipten sonra, daratumumab içeren rejim alan hastalar, hastalığın ilerlemesi veya ölüm riskinde %69'luk bir azalma göstermiştir (medyan PFS, 16.7 ay vs 7.1 ay; HR, 0.31; %95 CI, 0.25-0.40; P < 0.0001); ek olarak anlamlı olarak daha iyi ORR gösterdi (%85'e karşı %63; P < 0.0001). Daratumumab ile en büyük yararı daha önce bir basamak tedavi gören hastalar gösterdi (medyan PFS, 27,0 ay - 7,9 ay; HR, 0,22; %95 CI, 0.15–0.32; P < 0.0001).

Daratumumab/Lenalidomid/Deksametazon

Çok merkezli, açık etiketli bir faz 3 çalışmasında (POLLUX), nüks/refrakter MM hastaları (n= 569) hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar daratumumablı veya daratumumabsız lenalidomid/deksametazon tedavisine randomize edilmiştir. Medyan 13,5 aylık takip süresinde, daratumumab kombinasyon halinde lenalidomid ve deksametazon ile tek başına lenalidomid/deksametazon ile karşılaştırıldığında daha iyi PFS ve ORR ile ilişkiliydi. 25,4 aylık medyan takipten sonra, sonraki bir analiz daratumumab alanlarda daha yüksek ORR (%76.4'e karşı %92.9, P < 0.001) ve PFS (12 ayda %83'e karşı %60; 24 ayda %68'e karşı %41; HR 0.41, 95% CI 0.31-0.53) saptanmıştır.

Daratumumab rejimi ile tedavi edilen hastalarda lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalara karşı derece 3 veya 4 en yaygın yan etkileri nötropeni (%51,9'a karşı %37,0), trombositopeni (%12,7'ye karşı %13,5) ve anemi (%12,4'e karşı %19,6) idi. Daratumumab ile ilişkili infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (çoğunlukla derece 1 veya 2) hastaların %47.7'sinde bildirilmiştir. 3.5 yıllık uzun bir takip süresiyle, daratumumab rejimi ile tedavi edilen hastalarda (16.7'ye karşı 7.1 ay; HR, 0.31; %95 CI, 0.25-0.40; $P < 0.0001$) PFS ve ORR'deki gelişmeler korunmaya devam etti. Önceden bir basamak tedavi alan hasta alt grubunda, medyan PFS, daratumumab ile 27,0 aya karşılık bortezomib ve lenalidomid ile 7,9 aydı (HR, 0.22; %95 CI, 0.15-0.32; $P < 0.0001$). Daratumumab rejimi alan önceden bir basamak tedavi alan hastalarda ORR oranları, bortezomib/deksametazon alanlardaki %74'e kıyasla %92'dir.

Daratumumab/karfilzomib/deksametazon

Bir Faz 1b, açık etiketli, randomize olmayan, çok merkezli bir çalışma ilk olarak bu rejimi, nüks veya refrakter MM hastalarında (n= 82) inceledi. 16 aylık medyan takipte ORR %84 idi. Genel tedavi popülasyonunda, medyan PFS'ye ulaşılmazken, 12 aylık ve 18 aylık PFS oranları sırasıyla %74 ve %66 idi. Çok merkezli, açık etiketli bir faz 3 çalışmasında (CANDOR), daratumumabın karfilzomib artı deksametazona eklenmesi ile daha derin yanıtlar ve gelişmiş PFS gösterildi.

Daratumumab/Pomalidomid/Deksametazon

Daratumumab/pomalidomid/deksametazon kombinasyonu, açık etiketli, çok merkezli bir faz 1b çalışmasında (MMY1001) değerlendirilmiştir. Bu çalışma, önceden en az iki tedavi basamağı (daratumumab veya pomalidomid hariç) almış olan hastaları (n = 103 hasta) içermiştir. 13.1 aylık medyan takipte ORR %60 idi. Medyan PFS ve medyan OS sırasıyla 8.8 ve 17.5 aydı ve 1 yılda tahmini sağkalım %66 idi. Bildirilen toksisiteler, nötropeni artışı dışında, pomalidomid ve daratumumab ile yapılan diğer çalışmalarda görülenlere benzerdi.

Daratumumab/Siklofosamid/Bortezomib/Deksametazon

LYRA çalışmasında, nüks MM'lı küçük hasta kohortu arasında (n = 14), 4 siklus indüksiyon tedavisinden sonra ORR %12.3 ve $\geq$ VGPR hastaların %57.1'inde görülmüştür. 4 indüksiyon siklusundan sonra ORR %71.4 idi. Medyan PFS 13.3 aydı (%95 CI, 6.8-13.3). 12 ayda, OS oranı %54.5 idi (%95 CI, %8.6-86.1).

Elotuzumab bazlı rejimler

Elotuzumab tek ajan olarak anti-myelom etkinlik gösteremediğinden Rd ile kombine kullanılmaktadır.

Elotuzumab/Lenalidomid/Deksametazon

Faz III ELOQUENT-2 çalışması 646 hastayı elotuzumab lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu ya da tek başına lenalidomid ve deksametazon alacak şekilde 1:1 randomize etti. 1 ve 2 yılın sonundaki PFS oranları, tek başına lenalidomid ve deksametazon alanlara göre (1 yılda %57 ve 2 yılda %27) elotuzumab içeren rejim alan hastalarda (1 yılda %68 ve 2 yılda %41) daha yüksekti. Elotuzumab içeren rejimi alan grupta medyan PFS 19.4 aydı ve tek başına lenalidomid ve deksametazon alanlarda 14.9 aydı (elotuzumab grubunda progresyon veya ölüm için HR, 0.70; %95 CI, 0.57-0.85; $P < 0.001$) ve hastalık ilerlemesi veya ölüm riskinde %30'luk bir azalma olduğu gösterildi. Araştırmanın her iki kolundaki yaygın 3. veya 4. derece yan etkiler lenfositopeni, nötropeni, yorgunluk ve pnömoni idi. Elotuzumab grubunda 33 hastada (%10) infüzyon reaksiyonları meydana geldi ve 29 hastada derece 1 veya 2 idi. Yukarıdaki bulgularla tutarlı olarak, 3 yıllık takibin bir alt grup analizi, lenalidomid/ deksametazon ile karşılaştırıldığında elotuzumab/ lenalidomid/ deksametazon kombinasyonu ile progresyon riskinin %27 oranında azaldığını bildirdi. ELOQUENT-2 çalışmasının nihai sonuçları, lenalidomid/deksametazona elotuzumabın eklenmesinin, önceden 1-3 tedavi hattı alan MM hastalarında OS'yi iyileştirdiğini göstermiştir (48.3 aya karşı 39.6 ay).

Elotuzumab/Pomalidomid/Deksametazon

Bir faz II çalışmada, nüks/refrakter MM olan ve lenalidomide ve bir proteozom inhibitörüne dirençli olan hastalar ($n= 117$), pomalidomid/ deksametazon veya pomalidomid/ deksametazon/ elotuzumab almak üzere randomize edilmiştir. 9,1 aylık bir takipten sonra, medyan PFS ve ORR, elotuzumab ile iki katından fazlaydı (PFS, 10.3 aya karşı 4.7; ORR, %53'e karşı %26).

Elotuzumab/Bortezomib/Deksametazon

Bir faz II çalışması, nüks/refrakter MM hastalarında bortezomib/deksametazona elotuzumabın eklenmesinin etkisini incelemiştir. Ara analiz sonuçları, elotuzumab içeren üçlü ilaç kolundaki hastalarda bortezomib/deksametazon ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında hastalık ilerlemesi veya ölüm riskinde %28'lik bir azalma olduğunu göstermiştir (HR, 0,72; %70 CI, 0,59-0,88). Medyan PFS, elotuzumab içeren kolda anlamlı

olarak daha yüksekti (9.7 aya karşı 6.9 ay). 2 yıl sonra elotuzumabın eklenmesi, tek başına bortezomib/deksametazon ile karşılaştırıldığında, PFS'de %24 risk azalması ile etkinlik yararı göstermeye devam etti (HR, 0.76; %70 CI, 0.63-0.91).

Isatuksimab-irfc/pomalidomid/deksametazon

Açık etiketli, çok merkezli, faz 3 çalışmada (ICARIA-MM), lenalidomid ve bir proteozom inhibitörü dahil olmak üzere daha önce en az iki sıra tedavi almış olan MM hastaları (n= 307), isatuximab-irfc ile yada olmadan pomalidomid/deksametazon kollarına randomize edildi. 12 aylık bir medyan takipten sonra, daha yüksek bir ORR (%60'a karşı %35) ve gelişmiş PFS (medyan 11,5 aya karşılık 6,5 ay; HR 0,6, %95 CI 0,44-0,81) isatuximab-irfc/pomalidomid/deksametazon kolunda rapor edilmiştir. Bu çalışmanın önceden belirlenmiş bir alt grup analizinde, isatuximab-irfc eklenmesi, böbrek yetmezliği olan hastalarda ORR ve PFS'nin düzeldiğini göstermiştir.

Diğer rejimler

Belantamab mafodotin-blmf

Belantamab mafodotin-blmf, stabil, proteaza dirençli bir bağlayıcı aracılığıyla bir mikrotübül bozucu maddeye (monometil auristatin) konjuge edilmiş bir anti-B hücre olgunlaşma antijeni (BCMA) antikordur. Sınıfında birincidir. Açık etiketli faz II çalışmasında (DREAMM-2) belantamab mafodotin, MM'u birden fazla ajana dirençli olan hastalarda değerlendirildi. Yanıtlar hastaların yaklaşık üçte birinde görüldü. Güvenlik popülasyonundaki en yaygın derece 3/4 yan etkiler keratopati, trombositopeni ve anemiydi.

Panobinostat

Pan-deasetilaz inhibitörü olan panobinostat 2015 yılında bortezomib ve bir IMiD içeren en az 2 sıra anti-mielom tedavi almış nüks MM hastalarında kullanılmak üzere FDA onayı aldı. Panobinostat, proteozom inhibisyonunun ölümcül etkisinden kaçan myelom hücrelerinin kullandığı agrezom yolağını inhibe eden yeni sınıf bir moleküldür. Bortezomib ile kombine kullanımda hem proteozom hem de agrezom yolağı inhibe olmaktadır. Faz III PANORAMA-1 çalışmasında panobinostat + bortezomib + deksametazon (PVD) rejimi, Vd rejimi ile karşılaştırılmış ve PVD kolunda PFS avantajı sağlanmıştır. PVD rejiminde görülen en sık derece 3/4 non-hematolojik yan etkiler ishal ve halsizlik iken, hematolojik yan etkiler trombositopeni, lenfopeni ve nötropeni olarak bulunmuştur. Hematolojik ve non-hematolojik yan etkiler PVD kolunda daha sık görülmüştür.

SON SÖZ: Vd rejimine panobinostat eklenmesi PFS avantajı sağlanmakla birlikte daha toksik gözükmemektedir.

Selineksor/deksametazon

Selinexor, exportin 1'i (XPO1) bloke eden nükleer export bileşimini seçici olarak inhibe ederek MM hücrelerinin apoptozunu indükler. Selinexor, deksametazon ile kombinasyon halinde bir faz IIb çalışmasında (STORM) relaps/refrakter MM hastalarında incelenmiştir. Araştırmadaki hastalar önceden birden fazla tedavi almıştı ve IMiD'lere (lenalidomid ve pomalidomid), proteozom inhibitörlerine (bortezomib ve karfilzomib) ve CD38 antikoruna (daratumumab) dirençliydi. Tedavi amaçlı popülasyona toplam 122 hasta dahil edildi. Hastaların %2'sinde sıkı TR, %5'inde VGPR ve hastaların %20'sinde PR ile hastaların %27'sinde $\geq$ PR gözlemlendi. Tedavi sırasında bildirilen en yaygın yan etkiler hastaların %73'ünde trombositopeni, %73'ünde yorgunluk, %72'sinde bulantı ve %67'sinde anemi idi.

Venetoklaks/deksametazon (sadece t(11;14) hasta için)

Medyan 5 basamak tedavi basamağı alan nüks/refrakter MM hastalarında (n=66) bir faz I çalışması, hastaların %21'inde bir ORR bildirmiştir ve t(11;14) olan hastalarda (n=30) t(11;14) olmayanlarla karşılaştırıldığında yanıt oranı daha yüksektir. (%40'a karşı %6).

Yukarıda bahsedildiği üzere günümüzde nüks/dirençli MM hastalarında kullanılmak üzere birçok yeni ajan ve bunların kombinasyonları mevcuttur. Yeni ajanlarla daha derin yanıtlar elde edilebilmekte ve bu elde edilen yanıtlar PFS üzerine olumlu yansımakta ve ilerleyen dönemde OS avantajı sağlayıp sağlamadıklarını ise beklemek gerekmektedir. Fakat yeni ajanlar ile yapılmış olan çalışmalara dahil edilen hasta özelliklerinde ve çalışma dizaynındaki farklılıkların olması hangi kombinasyon rejimini, kime, ne zaman, hangi basamakta ve ne sürede uygulayalım sorusunu doğurmuştur. Aynı zamanda mevcut çalışmalara ciddi böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan vakalar alınmadığından yeni ajanlarla tedavide nefrotoksisite ve hepatotoksiste riskini minimuma indirmek amacıyla doz modifikasyonuna özen gösterilmelidir (Tablo 41). Özellikle dirençli vakaların prognozu kötü olduğundan (genelde OS 1 yılın altındadır) vakit kaybına meydan vermeden hastaya en uygun rejimin seçimi daha da bir önem kazanmaktadır. Bu noktadan hareketle uygulanacak rejim PFS ve OS avantajı sağlamanın yanı sıra toleransı kolay ve hayat kalitesini bozmadan

hastalığı kontrol altında tutabilen bir rejim olmalıdır. Karfilzomib içeren bir rejim ile kardiyak hadiselerin, monoklonal antikorlar ile tedavide infüzyon reaksiyonlarının, panobinostat ile gastrointestinal yan etkilerin ve iksazomib ile döküntü şikayetinin daha sık olduğu bilinmelidir. Bu bağlamda belirgin nöropatisi olan vakalarda bortezomib bazlı tedavi yerine karfilzomib veya iksazomib bazlı tedavi düşünülebilir. Şunu da vurgulamak gerekir ki yeni ajanları içeren kombine rejimlerin hiçbirisi henüz bir klinik çalışmada prospektif olarak bire bir karşılaştırılmamıştır. Bu yüzden bir rejim diğerinden üstündür demek şu an için mümkün değildir. Agresif nüksü olan hastalar, etkili hastalık kontrolü için DCEP, TD-PACE (talidomid, deksametazon, sisplatin, doksorubisin, yüksek doz siklofosfamid ve etoposid), ve VTD-PACE (bortezomib, talidomid, deksametazon, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid ve etoposid) gibi çoklu ilaç kombinasyonlarına ihtiyaç duyabilir.

Daha Önce Tedavi Edilen Multipl Miyelom Hastalarında Kullanılabilecek Diğer Rejimler

Bortezomib/Deksametazon

Bortezomib monoterapisi sırasında progrese olan nüks/refrakter MM hastalarında bortezomibe deksametazon eklenmesi, hastaların %18 ila %34'ünde yanıtta iyileşme ile sonuçlanmıştır.

Lenalidomid/Deksametazon

Deksametazon ile kombine edilen lenalidomid, önceden en az bir tedavi görmüş MM hastaları için bir tedavi seçeneği olarak FDA'dan onay almıştır. Bu, lenalidomidli veya lenalidomidsiz deksametazon almak üzere randomize edilmiş toplam 692 hastayla yapılan iki çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Her iki çalışmada da birincil etkinlik son noktası TTP idi. Her iki çalışmanın önceden planlanmış bir ara analizi, kontrol grubuna kıyasla lenalidomid kolunda medyan TTP'nin önemli ölçüde daha uzun olduğunu bildirdi. Daha önce tedavi görmüş 353 hastada yapılan önemli Kuzey Amerika faz III çalışmasından (MM-009) güncellenmiş klinik veriler lenalidomid + deksametazon alan MM hastalarda, deksametazon + plasebo alan hastalara kıyasla OS ve hastalık progresyonuna kadar geçen medyan sürenin arttığını bildirdi. MM-010 uluslararası çalışmasında da benzer sonuçlar görüldü. Bu çalışmaların her ikisindeki hastalar, daha önceden yoğun bir şekilde tedavi edilmişti. Birçoğunun diğer ajanlarla önceden üç veya daha fazla tedavi basamağı vardı ve hastaların %50'sinden fazlası HHT olmuştu. Çoğu yan etki ve derece 3/4 yan etki, plasebo ve deksametazon ile karşılaştırıldığında lenalidomid/deksametazon kombinasyonu alan MM

hastalarında daha sıkı. Trombositopeni (%61,5) ve nötropeni (%58,8) gözlemlenen en sık bildirilen advers olaylardı.

Bortezomib/Lenalidomid/Deksametazon

Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen veriler, lenalidomidin myelom hücrelerini bortezomib ve deksametazona karşı duyarlı hale getirdiğini göstermiştir. Faz I ve faz II çalışmaların sonuçları, bortezomib/lenalidomid/deksametazonun iyi tolere edildiğini ve aktif olduğunu ve daha önce lenalidomid, bortezomib, talidomid ve HHT dahil yüklü tedaviler alan hastalar da dahil olmak üzere sürdürülebilir yanıtlarla ilişkilidir. Medyan 44 aylık takipten sonra medyan PFS 9,5 ay ve medyan OS 30 aydı.

Bortezomib/Lipozomal Doksorubisin/Deksametazon

Lipozomal doksorubisinli (PLD) bortezomib, daha önce bortezomib almamış ve en az bir tedavi görmüş MM hastaları için bir tedavi seçeneği olarak FDA tarafından onaylanmıştır. Onay, kombinasyonun kullanımının tek başına bortezomib ile karşılaştırıldığında hastalığın progresyonuna kadar geçen medyan süreyi önemli ölçüde uzattığını gösteren uluslararası bir faz III çalışmasından (n = 646) elde edilen verilerin incelemesine dayanmaktadır (9,3'e karşı 6,5 ay). Medyan yanıt süresi kombinasyon tedavisi ile 7.0 aydan 10.2 aya çıkarıldı.

Bortezomib/Siklofosfamid/Deksametazon

Bir alkilleyici ajanın (siklofosfamid gibi) ve yeni bir ajanın (lenalidomid veya bortezomib gibi) deksametazona eklenmesinin etkileri, relaps/refrakter MM hastalarında araştırılmıştır. Bortezomib, deksametazon ve siklofosfamid kombinasyonunun, kabul edilebilir bir toksisite profili ile relaps/refrakter MM hastalarında etkili olduğu bulundu.

Siklofosfamid/Lenalidomid/Deksametazon

Siklofosfamid ve deksametazon ile kombinasyon halinde lenalidomidin etkinliğini değerlendirmek için yapılan retrospektif bir analiz, bu rejimin, ağır ön tedavi görmüş hastalarda yönetilebilir yan etkileri olan etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir.

Bendamustin

Knop ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, otoHHT'den sonra nüks yaşayan 31 hasta, artan dozlarda bendamustin almak üzere atanmıştır. ORR %55 olup,

medyan PFS tüm hastalar için 26 hafta ve daha yüksek dozlarda bendamustin (90-100 mg/m²) alan hastalar için 36 haftadır. Toksisite hafifti ve esas olarak hematolojikti. 39 hastanın retrospektif bir analizi, bendamustinin %36'lık bir ORR ile ilerlemiş progresif MM hastalarında etkili ve tolere edilebilir olduğunu bildirmiştir.

Bendamustin/Bortezomib/Deksametazon

Bir faz II çalışmasında, daha önce birden fazla tedavi ile tedavi edilen ve bortezomib direnci olmayan nüks/refrakter MM hastalarında (n = 75; medyan yaş 68) altı adet 28 günlük siklus boyunca ve ardından her 56 günde bir altı siklus boyunca uygulanan bendamustin/bortezomib/deksametazon değerlendirildi. PR oranı %71.5 (%16 TR, %18.5 VGPR, %37 PR) idi. 12 aylık takipte medyan TTP 16.5 aydı ve 1 yıllık OS %78 idi.

Bendamustin/Lenalidomid/Deksametazon

Çok merkezli bir faz I/II çalışmasında, relaps/refrakter MM olan hastalarda (n = 29) tedavi olarak bendamustin, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu araştırıldı. Araştırmada medyan PFS 6,1 ay (%95 CI, 3,7-9,4 ay) ve bir yıllık PFS oranı %20 (%95 CI, %6-41) idi.

Tablo 62. Nüks/dirençli MM hastalarında onay alan yeni ajanlara ait Faz III çalışma sonuçları

Çalışma	Hasta Populasyonu	DeneySEL grup (n)	Karşılatırılan grup (n)	DeneySEL grup median PFS (ay)	Karşılaştırılan grup median PFS (ay)	HR (%95 CI) ve p değeri
ASPIRE	Nüks	Carf/len/dex (396)	Len/dex (396)	26.3	17.6	0.69 0.0001
ELOQUENT-2	Nüks/dirençli	Elo/len/dex (321)	Len/dex (325)	19.4	14.9	0.70 < 0.001
TOURMALINE-MM1	Nüks/dirençli	Ixa/len/dex (360)	Len/dex (362)	20.6	14.7	0.74 0.01
POLLUX	Nüks/dirençli	Dara/len/dex (286)	Len/dex (283)	-	-	0.37 < 0.001
PANORAMA-1	Nüks/dirençli	Pan/bor/dex (387)	Bor/dex (381)	12.0	8.1	0.63 < 0.0001

HR: hazard ratio, **CI:** confidence interval

Tablo 63. Nüks/dirençli MM tedavisinde kullanılan yeni ajanlar ile kombine tedavilerin ana toksisiteleri

Derece ^{3/4} yan etki	Pomalidomid- dxm (Pd)	Karfilzomib- dxm (Kd)	Karfilzomib- lenalidomid- dxm (KRd)	İxazomib- lenalidomid-dxm (IRd)	Daratumuma- lenalidomid-dxm (DRd)	Elotuzumab- lenalidomid-dxm (ERd)
Hematolojik	Anemi %33 Nötropeni %48 Trombositopeni %22	Anemi %14 Nötropeni %2 Trombositopeni %8	Anemi %18 Nötropeni %30 Trombositopeni %17	Anemi %9 Nötropeni %22 Trombositopeni %19	Anemi %12 Nötropeni %52 Trombositopeni %13	Anemi %19 Nötropeni %34 Trombositopeni %19 Lenfopeni %77
Non- hematolojik	Pnömoni %14 Halsizlik %5	Hipertansiyon %9 Dispne %5 Kalp yetmezliği %5	Hipertansiyon %4 Dispne %3 Kalp yetmezliği %4	Diare %6 Döküntü %5	Halsizlik %6 Diare %5 Kabızlık %1 İnfüzyon reaksiyonu %5	Halsizlik %8 Döküntü %5

Tablo 64. Nüks/dirençli MM tedavisinde kullanılan yeni ajanların doz modifikasyonu

Ajan	Tedavi başlamadan önce dikkat edilmesi gerekli husus(lar)	Doz modifikasyonu
Karfilzomib	-Uygun hidrasyon -Sıvı yüklenmesi ve serum potasyum seviyesi açısından monitörizasyon	-Aşağıdaki durumların gelişmesi halinde tedaviyi durdur; a. Mutlak nötrofil sayısı $<1500/\text{mm}^3$, b. Febril nötropeni gelişmesi, c. Trombosit sayısı $< 10,000/\text{mm}^3$, d. Kreatinin klirensi $< 15 \text{ ml/dakika}$ (veya bazale göre $\leq \%50$ azalma), e. Derece $\frac{3}{4}$ non-hematolojik toksisite gelişmesi (kardiyak toksisite ve dispne gibi). -Yukarıda bahsi geçen toksisiteler ortadan kalktığında tedavi azaltılmış dozda yeniden başlanabilir. -Serum transaminazları yükseldiğinde tedavi sonlandırılmalı veya doz azaltılmalıdır.

Ajan	Tedavi başlamadan önce dikkat edilmesi gerekli husus(lar)	Doz modifikasyonu
Daratumumab	-İnfüzyon öncesi pre-medikasyon (IV steroid, oral anti-piretik, oral/IV anti-histaminik) -İnfüzyon sonrası medikasyon (oral steroid uygulanabilir, obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda bronkodilatör ve inhaler steroid uygulaması düşünülebilir)	-İlaç eğer iyi tolere edilirse infüzyon hızı arttırılabilir. -Derece $\frac{1}{2}$ infüzyon ilişkili reaksiyon gelişirse tedavi durdurulmalı, hasta stabilize olduğunda daha düşük infüzyon hızında başlanabilir. -Derece 3 infüzyon ilişkili reaksiyon gelişirse tedavi tamamen durdurulmalıdır.
Elotuzumab	-İnfüzyon öncesi pre-medikasyon	-Derece $\frac{1}{2}$ infüzyon ilişkili reaksiyon gelişirse tedavi durdurulmalı, hasta stabilize olduğunda daha düşük infüzyon hızında başlanabilir. -Derece ≥ 2 infüzyon ilişkili reaksiyon gelişirse tedaviye ara verilmeli, derece ≥ 3 infüzyon ilişkili reaksiyon gelişirse tedavi tamamen durdurulmalıdır.

Ajan	Tedavi başlamadan önce dikkat edilmesi gerekli husus(lar)	Doz modifikasyonu
İksazomib	-Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$ olmalı, -Trombosit sayısı $\geq 75,000/\text{mm}^3$ olmalı, -Non-hematolojik toksisiteler derece ≤ 1 olmalı.	-Orta veya ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunda azaltılmış doz (3 mg) önerilir. -Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğunda (kreatinin klirensi ≤ 30 ml/dakika) veya dializ gerektiren son dönem böbrek yetmezliği olan vakalarda azaltılmış doz (3 mg) önerilir. -Febril nötropeni, trombositopeni ve nötropeni durumunda doz azaltımı gerekebilir.
Panobinostat	-Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$ olmalı, -Trombosit sayısı $\geq 100,000/\text{mm}^3$ olmalı, -EKG'de QT aralığı < 480 ms olmalı, -Elektrolitler, tiroid ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmeli.	-Derece $\frac{3}{4}$ trombositopeni veya nötropeni varlığında, derece $\frac{2}{3}$ ishal varlığında ilaç kesilmeli, semptomlar çözüldüğünde ya aynı dozda veya bir düşük dozda tekrardan başlanabilir. -Hafif veya orta karaciğer fonksiyon bozukluğunda başlangıç dozu düşük tutulmalı, eğer tolere edilirse doz arttırımına gidilebilir. -Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunda kontrendikedir. - ≥ 65 yaş hastalarda trombositopeni ve gastrointestinal toksisite belirti ve bulguları monitörize edilmelidir. - > 75 yaş hastalarda düşük doz ile başlanması önerilir.

Ajan	Tedavi başlamadan önce dikkat edilmesi gerekli husus(lar)	Doz modifikasyonu
Pomalidomid	-Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$ olmalı, -Trombosit sayısı $\geq 50,000/\text{mm}^3$ olmalı.	- Mutlak nötrofil sayısı $< 500/\text{mm}^3$ veya febril nötropeni varsa ve trombosit sayısı $< 25,000/\text{mm}^3$ infüzyon durdurulmalı, hasta stabilize olduğunda ya aynı dozda ya da daha düşük dozda tekrardan başlanabilir. -Derece $\frac{3}{4}$ yan etki gelişirse ilaç verilmemeli, fakat bu yan etkiler düzelirse bir düşük dozda tekrardan başlanabilir. - >75 yaş hastalarda deksametazon başlangıç dozu düşük tutulmalıdır. -Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar sıkı takip edilmeli ve gerektiğinde doz ayarlaması veya kesilmesi uygulanabilir.

- Orta derece karaciğer bozukluğu: bilirubin $> 1.5-3$ x normalin üst sınırı
- Ciddi karaciğer bozukluğu: bilirubin > 3 x normalin üst sınırı
- Orta derece böbrek bozukluğu: kreatinin klirensi 30-50 ml/dakika olması
- Ciddi böbrek bozukluğu: kreatinin klirensi <30 ml/dakika olması ve dializ ihtiyacı olmaması
- Son dönem böbrek yetmezliği: kreatinin klirensi <30 ml/dakika ve dializ ihtiyacı olmaması

IV. MULTİPLE MYELOMADA HEMATOPOİETİK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

A. Myelomada ilk basamak tedavi olarak Otolog HHT

1) İlk basamakta konvansiyonel kemoterapi ve Otolog HHT

Hematopoetik Hücre Transplantasyonu Uygunluğu

Hücre nakline uygun MM hastalarında başlangıç tedavisinin bir parçası olarak otoHHT yapılması altın standarttır. Çünkü, otoHHT ile yaklaşık 12 ay ve üzerinde bir toplam sağkalım avantajı elde edilebileceği bildirilmektedir. Öte yandan, konvansiyonel kemoterapi ile otoHHT'yi karşılaştıran randomize çalışmalar arasında standardizasyon bulunmamaktadır. Tablo 42'de randomize çalışmalar özetlenmiştir. Çalışmalar analiz edildiğinde otoHHT ile TR ve PFS avantajı gösterilirken toplam sağkalım avantajı belirgin gözükmemektedir. PFS avantajı gösterilemeyen bazı çalışmalara baktığımızda sadece yanıtı hastaların randomize edildiğini görmekteyiz (PETHEMA % 75; USIGT % 63). OS avantajı gösteren 3 çalışmaya baktığımızda IFM90 çalışması 5-yıl OS %52'e karşılık %12 (p=0.03), MRC VII çalışmasında medyan OS 54 aya karşılık 42 ay (p=0.04) ve M97G çalışmasında 3-yıllık OS %77'e karşılık %62 (p=0.0005) tespit edilmiştir. Bu OS avantajı gösteren çalışmaların ortak özelliği yüksek doz melfalan bazlı hazırlık rejimleri kullanılmasıdır. Ancak, OS farksız olan çalışmalarda ise TBI tabanlı hazırlama rejimleri kullanıldığını görmekteyiz. Ayrıca nakil ile kemoterapi kıyaslaması yapılacaksa randomizasyon indüksiyon öncesi yapılmalı ve dirençli hastalar ekarte edilmemelidir. Yeni ajanlarla (bortezomib, lenalidomid) randomize olmayan çalışmalara bakıldığında ise otoHHT ile 24-36 ay olan PFS, yeni ajanlarla 18-28 ay arasında değişmektedir. Bire bir karşılaştırma olmasa da 6 ay-1 yıl PFS avantajı devam ediyor gözükmemektedir.

Tablo 65. Konvansiyonel kemoterapi ile otoHHT karşılaştıran randomize çalışmalar

Referans	TR, %	medyan EFS, ay	medyan OS, ay
IFM 90; Attal ve ark.	22'e karşılık 5*	28'e karşılık 18*	57'e karşılık 42*
MRC VII; Child ve ark.	44'e karşılık 9*	32'e karşılık 20*	55'e karşılık 42*
PETHEMA; Blade ve ark.	30'a karşılık 11	'e karşılık	67'e karşılık 65
MAG 95; Femand ve ark.	8,5'e karşılık 7	25'e karşılık 19	47,8 'e karşılık 47,6
US S9321; Barlogie ve ark.	17'e karşılık 15	25'e karşılık 21	58'e karşılık 53
Italian MMSG; Palumbo ve ark.	25'e karşılık 6*	16'a karşılık 28*	42'e karşılık 58*

Yeni ajanlar döneminde acaba yukarıda bahsi geçen PFS ve TR avantajı ne oluyor? Sağkalım avantajı değişiyor mu? diye baktığımızda bortezomib, lenalidomid indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavide kullanımının tek veya tandem otoHHT ile kıyaslandığı görmekteyiz. Bunlardan biri EMNB02/HO95 çalışmasıdır. Yeni kuşak ilaçlar döneminde bile MM tedavisinde otoHHT'nin rolü sorgulanmaktadır. Çalışmaya 1266 hasta dahil edilmiş, bunlar bortezomib, siklofosfamid ve deksametazondan oluşan kombine başlangıç tedavisini 3-4 siklus almış ve ardından periferik kök hücre toplama işlemine geçilmiştir. İlk randomizasyonda yeterli CD34 (+) hücre seviyesi eşiğine ulaşan hastalara otoHHT yapılmış (n=695) veya 4 siklus VMP (bortezomib, melfalan ve prednisone) tedavisi almıştır (n=497). İkinci randomizasyonda ise her iki kolda bulunan hastalar ya konsolidasyon tedavisi olarak 2 siklus bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRD) ya da hiç bir konsolidasyon tedavisi almamışlardır. Her iki kolda bulunan hastalar idame tedavisi olarak nüks ya da progresyona kadar 28 günde bir 21 gün 10 mg/gün lenalidomid tedavisi almışlardır. 3 yıllık PFS VMP+VRD+L kolunda 57.5 ay iken tek otoHHT 63 ay ve tandem otoHHT 73 ay tespit edilmiştir. VMP'e karşılık tek otoHHT ile hazard ratio 0,81 (0,65-1,01) (p=0.06) iken tandem otoHHT ile hazard ratio 0,56 (0,41-0,77) (p=0.03). Bu çalışma otoHHT bortezomib, melfalan ve prednisone (VMP) kemoterapisi ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalımda önemli derecede iyileşmeye neden olduğunu, bu avantajın hem yüksek riskli hasta alt gruplarında hem de standart riskli sitogenetik özelliğe sahip hasta alt gruplarında korunduğunu göstermektedir.

SON SÖZ: Güncel veriler yeni tanı konmuş MM hastalarında yeni ajanlar döneminde de otoHHT'nin ilk tedavi seçeneği olacağını desteklemektedir.

Rajkumar ve ark'nın Faz III ECOG E4A03 çalışmasında ise hastalar 4 siklus lenalidomid düşük doz deksametazon veya yüksek doz deksametazona randomize edilmiş ardından ya erken otoHHT ya da lenalidomide devam edilmiş. 3-yıllık OS otoHHT uygulanan grup lehine %94'e karşılık %78 bildirilmiştir (p=0.008).

Yeni ajanlarla yapılan Boccadoro ve ark bir diğer çalışmasında ise 4 siklus Rd indüksiyonu (n=402) sonrası hastalar ya 6 siklus MPR (n=202) veya tandem otoHHT (n=200) konsolidasyonuna randomize edilmiş. Daha sonra MPR (n=98) veya otoHHT kolu (n=100) lenalidomid 10 mg ile idame tedavisine randomize edilmiş. TR %25'e karşılık %20 (p=0.45)

iken 3 yıllık PFS %59'e karşılık %38 ($p=0.009$) otoHHT lehine izlenmiştir. 3 yıllık OS'de farklılık izlenmemiştir (%77'e karşılık %76).

Bir çalışmada, 474 hasta çift otoHHT'den önce ve HHT'den sonra konsolidasyon tedavisi olarak bortezomib/deksametazon/talidomid ($n = 236$) veya talidomid/deksametazon ($n = 238$) ile tedaviye randomize edildi. 2 ilaç rejimiyle karşılaştırıldığında 3 ilaçlı rejim yüksek yanıt oranları ile ilişkili bulundu (TR oranı %19 (karşı %5) ve $\geq$ VGPR oranı %62 (%31'e karşı)).

VAD'ye karşı bortezomib ve deksametazon ile birincil tedavi alan semptomatik MM hastalarının IFM 2005/01 çalışmasından elde edilen sonuçlar bortezomib ile ORR'de belirgin bir iyileşme gösterdi. Yanıtlar, birincil tedaviden ve otoHHT sonrası değerlendirildi. İlk otoHHT'den sonra, TR/ yakın TR oranları bortezomib artı deksametazon kolunda %35.0 iken VAD kolunda %18,4 idi. VGPR oranları %37.2'ye karşı %54,3 idi. Medyan PFS, 32.2 aylık bir medyan takipten sonra bortezomib artı deksametazon ile 29.7 aya karşı 36.0 aydı ($P = .064$). Ayrıca, birincil tedaviden sonra VGPR'ye eşit veya daha iyi yanıtı ulaşan hastalarda PFS, VGPR'den daha az yanıtı ulaşan hastalara göre (medyan 36'ya karşı 29.7 ay) önemli ölçüde daha uzundu.

IFM 2009 faz III çalışması, 65 yaş ve altındaki hastalarda yeni tanı MM tedavisi için tek başına bortezomib/lenalidomid/deksametazon ile bortezomib/lenalidomid/deksametazon artı otoHHT'nin etkinlik ve güvenliğini karşılaştırdı. Bildirilen TR oranı, transplantasyon grubundaki %59'a karşılık tek başına indüksiyon tedavisi alan grupta %48 idi ($P = .03$). Tek başına bortezomib/lenalidomid/deksametazon alan hastaların %65'inde MRD saptanmazken, indüksiyon tedavisi artı otoHHT alan hastaların %79'unda MRD saptanmamıştır ($P < .001$). OtoHHT ile PFS'de anlamlı iyileşme oldu (36 aya karşı 50 ay). Bu sonuçlar, ilk tedaviden sonra MRD'si olmayanlarda daha yüksek kalıcı yanıt oranları ile otoHHT'nin yararını açıkça göstermektedir. Birlikte ele alındığında, çalışmalar, birincil rejimle iyileştirilmiş yanıtların, IMiD ve proteozom inhibitörü bazlı üçlü rejim alan hastalarda bile transplantasyondan sonra daha iyi sonuçlarla sonuçlandığını göstermektedir. IFM 2009 faz III çalışmasındaki hastaların OS'si, otoHHT alan ve almayan her iki grupta da yüksekti. OtoHHT, PFS'yi iyileştirmesine rağmen, OS'yi iyileştirmede, bu da otoHHT'yi geciktirmenin bir seçenek olduğunu ve OS üzerindeki olumsuz etkilerle ilişkili olmadığını düşündürdü.

Tablo 66. Yeni ajanlar ile otoHHT karşılaştıran randomize çalışmalar

EMN02/HO95 Cavo ve ark.	VCD(İ)- VMP(İ)-VRD (K)-L (İ)	25'e karşılık 25	63 'e karşılık 57*	NS
ECOG E4A03 Rajkumar	Ld-T			94 'e karşılık 78*
İtalyan/İsrail Boccadora ve ark.	Ld-MPR-L	25'e karşılık 20	59 'e karşılık 38*	77 'e karşılık 76
IFM/DFCI 2009 Attal ve ark.	VRD-VRD-L	58'e karşılık 46*	61 'e karşılık 48*	NS

*= $p<0.05$

Randomize çalışmaların toplam 2411 hastayı içeren metaanalizinde otoHHT konvansiyonel kemoterapiye göre PFS avantajı sağlamakta ancak OS farklılığı görülmemiştir. Modern Kanser Merkezlerin çoğunluğu yeni tanı MM olguları otoHHT için aday ve aday değil şeklinde ayırıp 4-6 kurs indüksiyon tedavisi verip ardından tandem nakile yetecek miktarda kök hücre toplayıp ardından ilk basamakta otoHHT konsolidasyonu yapmayı tercih etmektedir.

Yeni ilaçlardan oluşan indüksiyon rejimlerinden bağımsız olarak otoHHT remisyon derinliğini iyileştirmekte, PFS ve OS'yi iyileştirmektedir. 2018 yılı itibarı ile yeni ilaç indüksiyonlarından sonra bile otoHHT'nin önemli bir konsolidasyon tedavisi olarak yerini koruduğunu ve uygun her hasta için standart tedavi olması gerektiğini söyleyebiliriz.

SON SÖZ: OtoHHT konvansiyonel kemoterapiye göre PFS avantajı sağlamakta ancak OS farklılığı yoktur. Günümüzde PFS avantajı nedeniyle otoHHT tercih edilmelidir.

OtoHHT için Böbrek Yetmezliği Sınırlayıcı Bir Faktör müdür?

Badros ve ark.nın çalışmasında 81 böbrek yetmezliği olan MM hastasında melfalan 200 mg/m² ile aşırı toksisite gözlenirken 140 mg/m² ile TRM %5 tespit edilmiştir. 3 yıllık EFS % 48 ve OS %55 tespit edilmiştir. Diyalize bağımlı veya değil, böbrek yetmezliği olan performans durumu iyi myelomalı hastalara otoHHT uygulanabilir. Hazırlama rejimi dozunun azaltılması önerilir.

SON SÖZ: Böbrek yetmezliği otoHHT için sınırlayıcı bir faktör müdür?

- ☐ Kreatinin klirensine göre hazırlama rejimi dozunun azaltılması önerilir.

SON SÖZ: Kimlerde melfalan doz azaltması yapalım?

- ☐ >70 yaş ve kreatinin >2 mg/dL üzerinde olan hastalarda önerilir.

2) İlk basamakta tek otoHHT veya tandem otoHHT

Tandem HHT, ilk kurstan sonraki 6 ay içinde planlanan ikinci yüksek doz tedavi ve HHT'yi ifade eder. Planlı tandem transplantlar birkaç randomize çalışmada incelenmiştir. Attal ve arkadaşları tarafından rapor edilen IFM94 çalışması, MM'li yeni tanı hastaları tekli veya tandem otoHHT kollarına randomize etti. Tandem transplant grubuna atanan hastaların toplam %78'i, ikinci transplantı birinciden medyan 2,5 ay sonra aldı. Nüks hastalığın tedavisi için çeşitli seçenekler sağlandı. Örneğin, her iki grupta da nüks hastalara ya hiç tedavi uygulanmadı, ek konvansiyonel tedavi ya da başka bir HHT uygulandı. Teşhisten sonraki 7 yıl boyunca EFS olasılığı, çift transplant grubunda %20'ye kıyasla tek transplant grubunda %10 idi. Bir alt grup analizinde, ilk nakilden sonraki 3 ay içinde TR veya VGPR elde edemeyen hastaların ikinci bir nakilden en fazla fayda sağladığı görüldü. IFM94 çalışmasının araştırmacıları, tandem transplant ile ilişkili öngörülen hayatta kalmadaki iyileşmenin, iyileştirilmiş yanıt oranlarıyla değil, daha uzun yanıt süreleriyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Diğer dört randomize çalışma, tekli ve tandem nakli karşılaştırdı. Bu çalışmaların hiçbirisi OS'da önemli bir gelişme göstermedi. Bununla birlikte, bu çalışmalarda medyan takip süresi 42 ila 53 ay arasında değişmiştir. Cavo ve ark. tarafından yapılan çalışma ilk nakilden sonra yakın TR veya TR'de olmayan hastaların ikinci bir nakilden en çok fayda sağladığını bulmuştur. Bu, TBI bazlı olmayan yüksek doz rejimleri kullanan IFM94 çalışmasının gözlemlerini doğrulamaktadır. Hem Fransız hem de İtalyan çalışmalarında, ilk nakilde TR veya VGPR (M-protein seviyesinde >%90 azalma) elde edemeyen hastalarda ikinci bir otoHHT'nin yararı görüldü. Bu iki çalışma ilk transplantasyondan sonra TR veya VGPR elde eden hastalarda bir veya iki transplantın eşdeğerliğini değerlendirmek için yeterli güce sahip değildi.

Barlogie ve arkadaşları tarafından yapılan birkaç otoHHT çalışmasının uzun dönem sonuçlarının gözden geçirilmesi, tandem transplantasyonların hem tekli transplantasyonlardan hem de standart tedavilerden daha üstün olduğunu bulmuştur. Ayrıca, EFS, tandem

transplantasyondan sonra en az 3.5 yıl sürdürüldüğünde, relaps sonrası sağkalım daha uzundu. Çok merkezli, faz III çalışmasının sonuçları (EMN02/HO95 MM çalışması), yeni tanı MM için tandem otoHHT'nin, bortezomib bazlı bir rejimle indüksiyon tedavisinden sonra tek otoHHT'ye kıyasla PFS'yi uzatmada daha üstün olabileceğini göstermiştir. Daha yakın tarihli başka bir çalışmada, ilk HHT'den sonra hastalar, ikinci bir HHT ve ardından lenalidomid idamesi veya dört siklus bortezomib, lenalidomid ve deksametazon ve ardından lenalidomid idamesi veya tek başına lenalidomid idamesi almak üzere rastgele atanmıştır. 38 ayda, üç kol da benzer PFS ve OS gösterdi.

Uygun tüm hastalarda en az bir HHT için ve tandem transplant veya kurtarma transplantı düşünülecekse daha genç hastalarda 2 transplant için yeterli hematopoietik kök hücre toplanmasını önerilir. HHT adayı olan tüm hastalar için idame tedavisi olan veya olmayan bir tandem transplantasyon ilk otoHHT'den sonra en az bir VGPR elde edemeyen ve yüksek riskli özellikleri olan hastalar için düşünülebilir. Tandem transplantasyondan sonra idame tedavisinin kullanımına yönelik destek, Palumbo ve ark.'nın otoHHT'den sonra lenalidomid ile idame tedavisinin rolüne değinen çalışmasından gelmektedir.

Daha sık derece 3 veya 4 nötropeni ve enfeksiyonlarla ilişkili olmasına rağmen, lenalidomid ile idame tedavisinin, idame yapılmamasına kıyasla hem tekli hem de tandem transplantasyondan sonra hastalık ilerlemesi veya ölüm riskini (HR, 0.47) önemli ölçüde azalttığı bulundu. Hastalığın nüksetmesi sırasında ikinci bir otoHHT düşünülebilir. İkinci bir otoHHT uygulanan hastaları, nüks MM için geleneksel kemoterapi ile tedavi edilen hastalarla karşılaştıran retrospektif vaka eşlemeli bir kontrol analizi yapıldı.

Daha önce yayınlanmış daha küçük çalışmalara benzer şekilde, bu retrospektif analiz, ikinci bir otoHHT'nin konvansiyonel kemoterapiye kıyasla daha üstün nüks ile ilişkili mortalite (%68'e karşı %78) ile birlikte gelişmiş 4 yıllık OS (%32'ye karşı %22) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu analizde, gelişmiş OS ve PFS ile ilişkili faktörler arasında daha genç yaş (<55 yaş), tanı anında beta-2 mikroglobulin <2,5 mg/L, >9 aylık bir remisyon süresi ve ilk otoHHT sonrası PR'den daha yüksek yanıt yer almaktadır. Bu analiz, tekrarlayan veya ilerleyici MM için ikinci bir otoHHT'nin, dikkatle seçilmiş hastalar için bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Bu hastalardan bazıları kalıcı tam veya kısmi remisyon sağlayabilir.

Çok merkezli, randomize bir faz III çalışması, birincil tedavi olarak otoHHT alan relaps MM hastalarında yüksek doz melfalan artı ikinci otoHHT ile siklofosfamid tedavisini karşılaştırdı. Çalışmaya dahil edilen hastalar 18 yaşından büyüktü ve önceki bir otoHHT'den en az 18 ay sonra ilerleyici veya nükseden hastalık için tedaviye ihtiyaçları vardı. Tüm

hastalara ilk önce bortezomib/doksorubisin/deksametazon indüksiyon tedavisi verildi. Yeterli hematopoietik kök hücreye sahip hastalar daha sonra yüksek doz melfalan artı ikinci otoHHT (n = 89) veya oral siklofosfamid (n = 85) kollarına randomize edildi. Birincil son nokta, hastalığın ilerlemesine kadar geçen süreydi. Medyan 31 aylık bir takipten sonra, indüksiyon tedavisinden sonra ikinci otoHHT uygulanan hastalarda medyan TTP 19 ay iken siklofosfamid ile tedavi edilenler için 11 aydı (HR, 0.36; %95 CI, 0.25–0.53; P < .0001). HHT grubunda medyan OS 67 aya karşılık siklofosfamid idame grubunda 52 aydı. Derece 3-4 nötropeni (%76'ya karşı %13) ve trombositopeni (%51'e karşı %5), siklofosfamide kıyasla otoHHT uygulanan grupta daha yüksekti. OtoHHT'den sonra nüks eden hastaların prognozu, nüksün zamanlamasına bağlı olarak farklılık gösteriyor gibi görünmektedir. Geriye dönük çalışmalardan elde edilen veriler, nükseden hastalık için ikinci otoHHT'nin değerlendirilmesi için minimum remisyon süresi olarak 2 ila 3 yıl önermektedir.

Yeni ajanların döneminden önce yapılan randomize çalışmalarda ilk otoHHT sonrası VGPR üzerinde yanıt alınamayan hastalarda tandem otoHHT'nin PFS/OS'ı uzatabileceği bildirilmektedir. Yeni ajanların kullanıma girmesi ile birlikte ise tandem naklin faydasının bortezomib bazlı indüksiyon rejimleri sonrası TR elde edilemeyen ve del17p (+) ve/veya t(4;14) ile sınırlı olduğu bildirilmektedir. Rehberler ise tandem otoHHT'nin tanı anında yüksek riskli sitogenetik özellikler taşıyan ve/veya del17p (+) seçilmiş vakalar ve/veya ilk otoHHT sonrası VGPR ve üzerinde yanıt alınamayan hastalar için düşünülmesi gerektiğini bildirmektedir.

SON SÖZ: Yüksek riskli sitogenetik özellikler taşıyan ve/veya del17p (+) seçilmiş vakalarda tandem otoHHT düşünülmelidir.

ASH 2017 sunulan Cavo ve ark.nın Faz III EMN02 / HO95 çalışmasında, yeni tanı myelomalı hastalar tek ve tandem otoHHT kollarına randomize edilmiştir. 3 yıllık PFS %64'e (%57-72) karşılık %73 (%66-79) (p=0.04) idi. Yüksek risk grubunda ise 3 yıllık %44'e (%31-63) karşılık %69 (%55-88) (p=0.014) olarak tandem nakil lehine bildirilmiştir. Tandem nakil grubunda yüksek ve standart risk grubu arasında PFS farklılığının olmaması (%76 karşılık %69; p=0.483) tandem naklin kötü prognostik özelliği ortadan kaldırdığı şeklinde yorumlanabilir. 3-yıllık OS %82'e karşılık %89 (HR:%51; %31-86) (p=0.011).

Tablo 67. Tek veya Tandem otoHHT

Grup	N	Yaş (median)	Hazırlık	TR (%) tek vs çift	EFS/PFS (%) tek vs çift	OS (%) tek vs çift
IFM 94 Attal	399	60	M200 M140+TBI→M140	42/50	25/30 *	48/58*
HOVON 24 Sonneveld	303	65	M200 vs M140→Cy120+TBI	13/28 *	20/22 *	55/50
GMMG HD2 Goldschmidt	261	65	M200 vs M200→M200	NR	23/29 *	farksız
MAG 95 Ferland	227	55	M140+CCNU/VP16/Cy +TBI vs M140→M140+TBI	39/37	31/33	49/73
Bologna96 Cavo	321	53	M200 vs M200 →M120+ Bu	33/47*	23/35*	65/71
EMN02/HO95 Cavo	695	58	M200 Vs M200 →M200	8/36	64/73*	82/89*

*p<0.05

SON SÖZ: İlk basamakta tek mi tandem otoHHT mi?

- ☐ İlk otoHHT sonrası VGPR ve TR sağlanamayan hastalarda tandem otoHHT ile EFS/PFS daha iyi ancak OS değişmemektedir.

3) OtoHHT sonrası TR elde edilmesinin sağkalıma etkisi

OtoHHT sonrası İFE negatifleşen hastalarda, EFS ve OS oranlarının PR elde edilen hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu konuda yayınlanan 21 çalışmayı (10 prospektif, 11 retrospektif) kapsayan 4990 hastanın incelendiği bir metaanalizde, TR elde edilmesi uzun PFS ve OS ile ilişkili bulunmuştur. Yine ayrıca otoHHT sonrası moleküler yanıtın, akım sitometri ile immünolojik ve PET/BT ile metabolik yanıtın PFS ve OS ilişkili olduğu bilinmektedir.

SON SÖZ: OtoHHT sonrası yanıt sağkalımı etkiliyor mu?

- ☐ **OtoHHT sonrası hematolojik, moleküler, metabolik ve immünolojik TR elde edilmesi EFS ve OS oranlarını artırmaktadır.**

4) Primer tedavi ile TR sağlanan hastalar OtoHHT intensifikasyonundan fayda görür mü?

Konvansiyonel kemoterapi veya tek nakil ile TR sağlanan hastalarda, otoHHT veya çift nakil ile yapılan ileri intensifikasyonun teorik olarak uzun süreli sağkalım yararı veya kür sağlayacağı tahmini yapılabilir. Ancak, MD. Anderson grubu konvansiyonel kemoterapi ile TR sağlanan ve otoHHT yapılmayan hastaların, otoHHT sonrası TR sağlanan hastalar ile aynı PFS ve OS oranlarına sahip olduklarını göstermiştir. Aynı şekilde, tek otoHHT sonrası TR veya VGPR sağlanan hastalar tandem nakilden fayda görmemektedir. Mayo klinik çalışmasında da nakil sırasında TR’de bulunan hastalar ile nakil sonrası TR sağlanan hastaların benzer sağkalıma sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Bu nedenle primer tedavi ile TR sağlanan hastaların otoHHT intensifikasyonundan fayda görüp görmeyeceği tam bilinmemektedir. Primer tedavi olarak yüksek TR oranları sağlayan güncel ajanların varlığında, bu soru klinik olarak daha anlamlı hale gelmiş ve yanıtı bu konuda yapılacak randomize çalışmalarla verilebilecektir.

SON SÖZ: Primer tedavi ile TR sağlananlar otoHHT intensifikasyonundan fayda görür mü?

- ☐ **Primer tedavi (konvasiyonel KT veya otoHHT) ile TR elde edilmesi durumunda ileri intensifikasyon ilave fayda sağlamamaktadır. Ancak randomize çalışmalara**

gereksinim var.

B. NÜKS/DİRENÇLİ MYELOMDA OTOLOG HEMATOPOİETİK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

1) Nüks veya dirençli hastalıkta otoHHT

Dirençli ve nüks MM hastaları otoHHT için ideal hasta grubu olmamasına rağmen geçici de olsa yüksek anti-myelom aktivitesi ve bu kötü risk grubunda dahi TR sağlanan hastaların ¼'ünde 10 yıl boyunca remisyonun devam edebildiği gösterilmiştir. OtoHHT kemoterapiye duyarlı nüks hastalarda standart yaklaşım olarak düşünülmelidir.

Primer refrakter MM hastalarının da otoHHT'den fayda gördükleri bilinmektedir. Fakat, bu verilerin anlamlı bir şekilde yorumlanabilmesi için primer refrakter olarak düşünülen 2 grup hastanın (primer yanıtsız progresif hastalığa sahip ve klinik progresyon olmadan çok az yanıt alınan veya yanıt alınmayan hastalar) ayrı olarak ele alınması gerekir. PETHEMA grubu çalışmasında, 31 primer yanıtsız progressif hastalığa sahip olup otoHHT yapılan hastada ortalama sağkalım yalnızca 21 ay bulunmuştur. Primer refrakter hastalarda otoHHT sonuçları Tablo 68'de özetlenmiştir.

Tablo 68. Primer refrakter hastalarda otoHHT

Referans	Hasta Sayısı	Yaş	B2M, mg/L	TR, %	Ortanca EFS, yıl	Ortanca OS, yıl
Alexanian ve ark. (1994)	27	45	2.8	8	3.5	6
Vesole ve ark. (1994)	72	50	-	15	1.7	4
Singhal ve ark. (2002)	43	54	3.3	40	2	-
Kumar ve ark. (2004)	50	56	2.7	20	2.5	5
Alexanian ve ark. (2004)	89	52	3.7	16	7	7

2) İlk otoHHT sonrası nüks izlenen hastalarda ikinci otoHHT

Hastalar daha önce hiç otoHHT olmamışlar ise veya idame ile en az 36 ay veya daha uzun süreli bir remisyon elde etmişler ise otoHHT düşünülmelidir. Mansi ve ark. ilk otoHHT

sonrası medyan 20 ayda nüks eden hastalarda, ikinci otoHHT ile hastaların %55'inde TR, %38'inde PR sağlanabildiğini ve yanıt süresinin medyan 17 ay olduğunu bildirmişlerdir. Fakat tandem nakil sonrası nükseden hastalarda uzun süreli hastalık kontrolünün sağlanamadığı görülmüştür.

SON SÖZ: otoHHT sonrası nüks eden olgularda ikinci otoHHT

- **Hastalar daha önce hiç otoHHT olmamışlar ise veya idame ile en az 36 ay veya daha uzun süreli bir remisyon elde etmişler ise otoHHT düşünülmelidir. Tandem nakil sonrası nükseden hastalarda uzun süreli hastalık kontrolünün sağlanamadığı görülmüştür. Bu nedenle tandem otoHHT rutin uygulanmamalıdır.**

C. Yeni ajanların indüksiyonda kullanılması ve nakil başarısı

Yeni ajanlarla indüksiyon tedavisi sonrası elde edilen IFE negatif TR oranları konvansiyonel eski ajanlar ile elde edilen oranlara göre daha yüksektir (%30'e karşılık %10). Teorik olarak, yeni indüksiyon rejimlerinin anti-myelom aktivitelerinin daha yüksek olması, nakil öncesi tümör yükünde daha fazla azalma ve buna bağlı nakil sonrası daha yüksek oranlarda TR elde edilmesi ve daha uzun süreli sağkalım sağlayabileceklerini düşündürmektedir. Tablo 69'da güncel indüksiyon rejimleri ile otoHHT öncesi ve sonrası TR oranları özetlenmektedir.

OtoHHT öncesi tümör yükünde belirgin azalma sağlanması ile nakil sonrası TR oranlarında da artış beklenmektedir. İlgi çekici olarak, bortezomib içeren indüksiyon rejimleri ile umut verici yüksek TR oranları elde edilmekte ve en azından kısa süreli klinik sonuçlara bakıldığında, yüksek riskli MM hastalarında kötü sitogenetik özelliklerin negatif etkisinin üstesinden gelinebileceği görülmektedir.

Tablo 69. Güncel indüksiyon rejimleri ile otoHHT öncesi ve sonrası TR oranları

Tedavi Rejimi	Oto-HHT öncesi, TR %	Oto-HHT sonrası, TR %
Talidomid/Deksametazon	6	23-34
Bortezomib/Deksametazon	12	33
PAD	24	43

VTD	21-30	43-49
Total Terapi III	-	56 (2y)

SON SÖZ: Yeni ajanlar otoHHT başarısını artırıyor mu?

- ☐ **Yeni ajanlar TR oranları artırmaktadır ancak bunun sağkalıma etkisi henüz net değildir.**

D. Yeni ajanlar yüksek doz tedavi rejimlerinin etkinliğini artırabilir mi?

MM'da yüksek doz tedavi rejiminde altın standart melfalan 200 mg/m²'dir. Siklofosfamid, etoposid, BCNU, tiotepa, busulfan ile yapılan kombinasyonlar, melfalan dozunun 220 mg/m²'ye artırılması veya 140 mg/m² melfalan ile tüm vücut ışınlanması (TBI)'nın birlikte kullanılması klinik sonuçlarda iyileşme sağlamamıştır. Melfalan 200 mg/m² rejimine askorbik asid veya arsenik trioksit eklenmesinin güvenli olduğu ve melfalanın antimyelom aktivitesini artırabileceği bildirilmiştir.

İlginç olarak bortezomib, kemoterapi ile sinerjistik etki gösterir. Bu nedenle, transplant adayı olmayan yaşlı hastalarda bortezomib %30 oranında IFE negatif TR sağlar. Bortezomib dozunun (1-1,6 mg/m²) ve uygulama sırasının (melfalan uygulandıktan 24 saat önce veya 24 saat sonra) araştırıldığı faz I çalışmada, melfalan 200 mg/m² ve bortezomib kombinasyonu %93 oranında $\geq$ PR yanıt (15 hastadan 14'ünde) sağlamış ve toksisite profili ile engrafman kinetikleri tek başına melfalan 200 mg/m² kullanılan historik kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. IFM grubu 35 yüksek risk MM hastasında bortezomibi -6, -3, 1 ve 4. günde, melfalan 200 mg/m² ise -2. günde vermiş, yanıt ve engrafman ilişkili sonuçlar oldukça umut verici olmuştur. Bu nedenle, melfalan 200 mg/m² ile birlikte yeni ajan kombinasyonlarının denendiği klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

SON SÖZ: Yeni ajanlar yüksek doz tedavi rejimlerinin etkinliğini artırabilir mi?

- ☐ **Mevcut yeterli veri yok. Karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim var.**

E. Yeni ajanların oto-HHT sonrası konsolidasyon/idame tedavide yeri

Nakil sonrası konsolidasyon/idame tedavi kime, nasıl ve ne sürede verilmelidir sorusuna uygun cevap bulabilmek önemlidir.

SON SÖZ: MM'da otoHHT sonrası TRM'nin esas sebebi hastalık progresyonudur.

Konsolidasyon tedavisinin amacı kısa süreli tedavi uygulaması ile yanıtın derinliğini arttırmak ve doğal olarak sağkalım süresini uzatmak olmalıdır. Konsolidasyon tedavisi seçenekleri arasında otoHHT ve bortezomib, talidomid, lenalidomid gibi yeni ajanlar sayılabilir. Nordic Myelom Çalışma Grubu'nun bortezomib konsolidasyon monoterapisini araştırdığı çalışmada, indüksiyon tedavisi (bortezomib içermiyor) sonrası tek veya çift otoHHT (n=403) yapılmıştır. OtoHHT'den 3 ay sonra hastalar randomize edilmiştir (n=370). Bir kola sadece gözlem yapılırken (n=182) diğer kola bortezomib (n=188) 1.3 mg/m² (IV), 3 haftalık 2 siklus şeklinde 1., 4., 8., 11. günlerde + 4 haftalık 4 siklus şeklinde 1., 8., 15. günlerde (21 haftada toplam 20 enjeksiyon) verilmiştir. Çalışmanın medyan takip süresi 27 ay idi. Tek ajanlı bortezomib konsolidasyonunun transplant sonrası yanıtları arttırdığı ve yan etki profilinin kabul edilebilir düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bazı merkezler otoHHT sonrası VGPR ve üzeri yanıt elde edilemeyen hastalarda bortezomib tabanlı konsolidasyon kullanmaktadır. OtoHHT sonrası konsolidasyon amaçlı TD kıyasla VTD, TR (%46 vs %60) ve 3 yıllık PFS (%60 vs %48) oranlarını iyileştirmektedir. Ancak VTD kolunda nöropati daha fazla izlenmektedir. Bu nedenle bir çok merkez nöropati riskini azaltmak için talidomid yerine lenalidomid kullanmayı tercih etmektedir. Bir çok merkez otoHHT sonrası 2 siklus VRD konsolidasyonu önermektedir. Pomalidomid, karfilzomib ve diğer yeni ajanlar otoHHT sonrası konsolidasyon tedavisinde halen denenmektedir. Uzun dönem sonuçlarını beklemek gerekmektedir.

İdame tedavisinin amacı elde edilen yanıtı, uzun süreli tedavi uygulaması (progresyona veya tolere edilemez toksisite gelişene kadar) ile devam ettirmektir. Genel amaç doğal olarak sağkalım süresini uzatmak olmalıdır. Yeni ajanlarla konsolidasyon ve idame tedavisi ile ilgili çalışmalar artmaktadır. İdame tedavinin artmış yan etki oranı ile ilişkili olduğu da unutulmamalıdır. Talidomid idamesi PFS'de orta derecede düzelme sağlamakta ancak non-hematolojik toksisite sıklığı nedeniyle kullanımını sınırlamaktadır.

Bortezomib ile idame tedavi ise yanıt derinliğini arttırmanın yanı sıra hem PFS hem de OS'ı uzatıyor görünmektedir. Faz III Hovon-65/GMMG-HD4 randomize çalışmasında (n=827) VAD indüksiyonu ardından otoHHT yapılmış ve talidomid idamesi ya da PAD indüksiyonu ardından otoHHT ve bortezomib (2 haftada bir 2 yıl) idamesi uygulanmıştır. Bortezomib tabanlı indüksiyon ve idamenin yanıt (%76 vs %56; p<0.001) ve PFS (35 ay vs

28 ay; $p=0.02$) avantajı sağladığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışma bortezomib idamesinin faydasını göstermek için dizayn edilmemiştir. OtoHHT sonrası talidomide göre PFS avantajı sağladığı söylenebilir. Özellikle del17p olan hastalarda PAD ve takiben bortezomib idamesi PFS (26,2 aya karşılık 12 ay; $p=0.024$) ve OS (3 yıllık OS %69 vs %17; $p=0.028$) avantajı sağlamaktadır.

SON SÖZ: OtoHHT sonrası 2 haftada bir 2 yıl bortezomib tabanlı idame tedavi sağkalım avantajı sağlamaktadır.

Lenalidomid idamesinin PFS ve OS üzerine olumlu etkileri vardır. Faz-III CALGB 100104 çalışmasında ($n=460$) lenalidomid idamesinin (10 mg/gün) placebo koluna göre median PFS 57 aya karşılık 29 ay ($p<0.001$) ve OS’de iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Diğer bir Faz-III IFM 2005-02 çalışmasında ($n=614$) otoHHT sonrası 10-15 mg/gün lenalidomid idamesi uygulanmıştır. Tüm hastalar lenalidomid idamesi öncesi 2 siklus 25 mg/gün lenalidomid konsolidasyonu almış ve 4 yıllık PFS %43’e karşılık %22 bildirilmiştir ($p<0.001$). OS’de farklılık gözlenmemiştir (%73 vs %75). 2017 yılında lenalidomid, otoHHT sonrası idame tedavisi olarak FDA tarafından onaylanmıştır.

SON SÖZ: OtoHHT sonrası 10 mg/gün lenalidomid idame tedavisi sağkalım avantajı sağlamaktadır.

SON SÖZ: İdame tedavi nasıl olmalıdır?

- ☐ İnterferon ve tek başına prednison önerilmez.
- ☐ Talidomid ile idame PFS’de uzama sağlarken, OS’de her zaman uzama görülmemektedir.
- ☐ Lenalidomid ile idame PFS ve OS’de anlamlı uzama sağlamaktadır.
- ☐ Bortezomib yanıt derinliği, PFS ve OS uzatmaktadır.
- ☐ Bortezomib idamesi özellikle del 17p ve t(4;14) gibi yüksek riskli olgularda düşünülmelidir.

E. Allojenik Hematopoietik Hücre Nakli

Allojenik hematopoietik hücre nakli (AlloHHT) myelom hastalarında küratif potansiyeli olan bir tedavi yöntemidir. Otolog ve singeneik (ikizler arasında yapılan) nakilde myelom hücrelerine karşı immunolojik etkinin az veya hiç olmaması nedeniyle, uzun dönem izlemlerde hastalarda nüks riskinin devam ettiği bilinmektedir. Buna karşılık alloHHT yapılan hastalarda 'graft versus myeloma' etkisi nedeniyle remisyon sürelerinin daha uzun olduğu ve kür sağlanabildiği bilinmektedir. Bu şans myeloablatif rejimlerde daha yüksektir. Bu nakil tipinde en büyük sorun transplant ilişkili ölümün (TRM) fazla olmasıdır. Bu nedenle, myeloablatif alloHHT sıklıkla performans durumu iyi olan, genç ve konvansiyonel kemoterapilere dirençli hastalarda uygulanmaktadır. Bu yüzyılın başlangıcından itibaren sitoredüksiyondan daha çok immunsupresif özelliği ön plana çıkan azaltılmış yoğunluklu hazırlama (RIC) rejimlerin uygulamaya girmesi, MM hastalarında alloHHT endikasyonunun genişlemesine neden olmuştur. Bu yöntem ile oldukça ileri yaşta hatta birden fazla komorbid durumu olan hastalara bile nakil yapılabilir. Bu yöntem ile oldukça ileri yaşta hatta birden fazla komorbid durumu olan hastalara bile nakil yapılabilir.

AlloHHT, ya miyeloablatif ya da miyeloablatif olmayan (yani, "mini" transplant) transplantları içerir. AlloHHT, reinfüze edilen otolog tümör hücrelerinin kontaminasyonunu önlemek için aynı zamanda allojenik transplantlarla ilişkili faydalı greft-tümör etkisinden faydalanmak için otoHHT'ye bir alternatif olarak araştırılmıştır. Bununla birlikte, uygun donör eksikliği ve artan morbidite, özellikle tipik yaşlı MM popülasyonu için bu yaklaşımı sınırlamıştır. Miyeloablatif olmayan transplantlar, yüksek doz kemoterapinin morbiditesini azaltmak, ancak yararlı graft-versus-tümör etkisini korumak için tasarlanmıştır. Bu nedenle, miyeloablatif ve miyeloablatif olmayan nakiller arasındaki temel fark, kullanılan kemoterapi rejimi ile ilgilidir.

Küçük aday havuzu göz önüne alındığında, miyeloablatif allojenik ile otolog HHT'yi karşılaştıran hiçbir randomize klinik çalışmanın olmaması şaşırtıcı değildir, ancak alloHHT'yi bir başlangıç tedavisi veya nüks/refrakter MM tedavisi olarak tanımlayan çok sayıda vaka serisi yayınlanmıştır. 1999 yılındaki bir incelemede Kyle, 100 gün içinde %25'lik bir ölüm oranı ve yaklaşık olarak %40'lık nakille ilişkili ölüm oranı rapor etti ve çok az hasta iyileşti. Diğer incelemeler ayrıca, sağkalımın arttığına dair ikna edici kanıtlar olmadan artan morbidite bildirdi. Bununla birlikte, SWOG randomize otolog transplant ve konvansiyonel kemoterapi çalışmasında HLA özdeş kardeşleri olan hastalardan oluşan ablatif, allojenik bir transplant grubu vardı. Otuz altı hasta allograft aldı ve %45'lik yüksek 6 aylık mortalite nedeniyle allojenik kol kapatıldı. 7 yıllık takipten sonra konvansiyonel kemoterapi, otolog ve allojenik kollarda OS (%39) aynıydı. Otolog ve konvansiyonel kemoterapi kolları bir plato

göstermezken, allojenik eğri %39'da düzdü. Bu, bu hastaların bir kısmının uzun süreli hayatta kalanlar olduğunu göstermektedir. Bu nedenle miyeloablatif alloHHT'ye, özellikle tekli veya tandem otoHHT için önemli bir kür oranı olmadığı göz önüne alındığında, devam eden bir ilgi vardır. AlloHHT'den sonra hastalığı yanıt vermeyen veya nükseden hastalar, yararlı bir graft-versus-miyeloma etkisine neden olması için donör lenfosit infüzyonları alabilirler.

1) Myeloablatif Allojenik Hematopoietik Hücre Nakli

Gerek graftın tümör hücresi içermemesi, gerekse ‘graft versus myeloma’ etkisi nedeniyle allojenik naklin otolog nakile teorik üstünlüğü bulunmaktadır. Bununla birlikte, MM’da alloHHT’nin %30-50 arasında değişen oranlarda TRM ve nakil sonrası nüks olmak üzere başlıca iki önemli kusuru bulunmaktadır. Buna rağmen, alloHHT yapılan %10-20 hasta uzun süre hastalıksız kalabilmekte ve bu hastaların çoğunda da moleküler remisyona ulaşabilmektedir (Tablo 47). EBMT (The European Society for Blood and Marrow Transplantation) çalışmasında 1994-1998 yılları arasında alloHHT yapılan hastalarda alloHHT mortalitesinin %46’lardan %30’lara düştüğü ancak yakın zamanda yayınlanan analizde ise 1998-2002 yılları arasında yapılan alloHHT’de TRM’nin hala %37 civarında olduğu bildirilmiştir.

Tablo 70. MM’da myeloablatif alloHHT

Çalışma	n	Yaş	Hazırlama Rejimi	TRM 100g/1yıl	aGVHH II/>III	TR (%)	PFS (yıl)	OS (yıl)
Bensinger (Seattle)	80	44	Bu/Cy +TBI	%41 %66	%34 %19	36	%20 (4.5)	%24 (4.5)
Bjorkstrand (EBMT)	189	43	TBI/Cy (140)	-- %41	%3 %9	48	%40 (2)	%49 (2)
Kroger (DSMM)	18	44	Bu/Cy/TBI	%17 --	%35 %6	53	%31 (6)	%77 (6)
Lokhorst (HOVON)	53	48	Cy/TBI	%34 --	%45 %11	19	---	%56 (2)
Hunter (BSBMT)	139	52	Mel/TBI Cy/TBI	-- %35/32	%62/41 %6/19	%65 %47	%36/13 (5)	%44/28 (5)
Ballen (NMDP)	71	44	TBI (%64)	%42 --	%47 %34	--	%21 (2)	%27 (2)
Majolino	30	48	Mel+Bu	%16 %30	%53 %17	%71	%67 (6)	%60 (6)

2) Periferik kök hücre nakli

EBMT çalışmasında (770 hasta) periferik kök hücre ve kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanılan hastalar arasında TRM açısından herhangi bir fark bulunmamıştır.

3) T hücre deplesyonu (azaltılması)

Faz III Hovon 24 Çalışmasında daha önce tedavi almamış 53 MM hastasına indüksiyon tedavisi ardından HLA-uygun kardeşten kısmen T hücre-azaltılmış miyeloablatif alloHHT yapılmış. ORR %89 (n=47/53) ve TR %19 (10/53) tespit edilmiş. PFS median 17 ay, OS 25 ay tespit edilmiş. T hücre azaltılmış nakil klinik çalışma kapsamı dışında önerilmemektedir.

4) Donör lenfosit infüzyonu

Donör lenfosit infüzyonu (DLİ) ile ‘graft versus myeloma’ etkisinin oluşturulabilmesi, hem kalıcı hastalık hem de alloHHT sonrası nüks durumunda DLİ tedavisinin kullanılabileceğini düşündürmektedir. DLİ’nin ‘graft versus myeloma’ etkisi, ‘graft-versus-host hastalığı’ (GVHH) gelişimi ve yüksek oranda ifade edilen myelom ilişkili antijenlere karşı gelişen antikor yanıtı ile ilişkilidir. DLİ’ye yanıt oranı %20-30’u TR olmak üzere %45-61 arasında değişmektedir. Fakat, yanıtın bir yıldan fazla sürdüğü hasta sayısı yaklaşık %20 gibi oldukça düşük orandadır.

5) Myeloablatif alloHHT ve otoHHT karşılaştırması

EBMT tarafından yapılan bir vaka-kontrol çalışmasının retrospektif analizinde, otoHHT ve alloHHT yapılan hastaların sağkalımları karşılaştırılmış ve sağkalım otoHHT’de anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Tablo 71’de otoHHT ile alloHHT sonuçları özetlenmiştir.

SON SÖZ: MM’da otoHHT ile ilişkili NRM oranı düşüktür (%1-4).

Tablo 71. otoHHT vs alloHHT sonuçları

	n	OS (ay)	PFS(ay)	TRM(%)	TR(%)	Yanıt (%)
Varterasian	Allo (24)	38.6	31	25	--	--
	Oto (24)	33.5	16.7	12	--	--
Björkstrand (EBMT)	Allo (189)	34*	10	41	48	72
	Oto (189)	18	18	13 ^b	40	86 ^a
Couban	Allo (22)	7*	--	27	--	--
	Oto (40)	+48	--	5 ^a	--	--
Lokhorst	Allo (11)	+44	Ulaşılamadı	18	45	--
	Oto (50)	+44	Ulaşılamadı	4	28	--
Reynolds	Allo (21)	+15	Ulaşılamadı	19	67*	76
	Oto (35)	+27	Ulaşılamadı	9	37	80
Bruno	Allo+Oto (58)	Ulaşılamadı 58*	43 33	10 2	55* 26	86 89
	Çift Oto (46)					

3) RIC rejimi kullanılarak yapılan alloHHT (Allo-RIC)

RIC rejimi kullanılarak yapılan alloHHT (Allo-RIC) transplant ilişkili toksisiteyi azaltmak ve ‘graft versus myeloma’ etkisinden yararlanmak için geliştirilen bir tedavi yöntemidir. Başlıca hazırlama rejimleri fludarabin/melfalan ve/veya anti-timosit globulin (ATG) veya alemtuzumab ile in vivo T hücre deplesyonu veya düşük doz TBI ± fludarabinden oluşmaktadır. Allo-RIC ile yapılan çalışmaların erken sonuçlarına göz atıldığında, TRM’nin %20, akut ve kronik GVHH’nın yaklaşık sırasıyla %30 ve %50, TR oranının yaklaşık %50 civarında olduğu görülmektedir (Tablo 72 ve 73). ATG veya alemtuzumab ile T hücre deplesyonunun nakil başarısı üzerine negatif etkisi bulunmaktadır. Allo-RIC nakil sırasındaki düşük tümör yükünün, uzun dönem sağkalım ile ilişkili başlıca faktör olduğu gözlenmektedir.

Tablo 72. RIC- alloHHT Faz-II çalışmalar

Yazar	Sayı		Rejim	Önceki otoHHT sayısı	GVHH Proflaksisi	%					
	n	MUD				Kimerizm	aGVHH, 2-4	cGVHH	TRM	TR	Sağkalım (yıl)
Rotta	102	0	TBI 12 Gy ± Flu	102	CsA Tac MMF	100	42	74	18	62	64 (5)
Bruno	100	0	TBI 2 Gy	96	CsA MMF	97	38	50	11	53	65 (5)
Lee	45*	12	Yüksek-doz Mel 100 (TBI 2 Gy, Flu)	12	CsA	89	58	13	38	64	36 (3) 86t
Gerull	52	20	TBI 2 Gy, Flu	0	CsA MMF	90	37	70	17	27	41 (1,5)
Mohty	41		Bu, Flu, ATG	0	CsA MTX	98	36	41	17	24	62 (2)
Kroger	49	49	yüksek-doz Mel140, Flu, ATG	-	CsA MTX	NR	25	35	25	49	26 (5)
Majolino	53	0	Thiotepa, Flu Mel	-	CsA MTX	80	45	64	13	62	45 (3)
Van Dorp	59	16	TBI 2 Gy ±Flu ±ATG	36	CsA MMF	95	44	54	9	32	82 (2)
Vesole	23	0	Flu Cy	23	CsA Steroid	-	17 (> 3)	39	9	33	78 (2)
Einsele	22	15	TBI 2 Gy, Flu, Cy	0	ATG CsA MMF	-	38	32	23	27	26 (2)

Tablo 73. RIC-AKHN ile çalışmalar

	n	Hazırlama	Toplam yanıt (%)	TR (%)	TRM (%)	PFS (yıl)	OS (yıl)
Kroger	120	Mel/Flu	87	49	8	%60 (2y)	%75 (2y)
Crawley	229	Flu/ATG/Alem	73	25	10	%21 (2y)	%41 (2y)
Giralt	22	Mel/Flu	72	32	19	%19 (2y)	%30 (2y)
Mohty	41	Bu/Flu/ATG	--	27	17	%41 (2y)	%62 (2 y)
Gerull	52	TBI/Flu	--	27	17	%29 (1.5y)	%41 (1.5 y)

SON SÖZ: Hangi hastalar Allo-RIC'den daha fazla fayda görür?

- ☐ Tümör yükü az, kemoterapi duyarlı, nüks hastalık

4) Myeloablatif alloHHT ve Allo-RIC karşılaştırması

Myeloablatif alloHHT ile TRM'nin yüksek olması araştırmacıları Allo-RIC yönüne itmektedir. Bu konuda, EBMT grubu 1998-2002 yılları arasında myeloablatif alloHHT yapılan 196 hasta ile Allo-RIC yapılan 320 hastaya ait verileri yayınlamıştır (Tablo 74). Sonuçlara bakıldığında, TR oranları ve EFS konvansiyonel hazırlama rejimi kullanılan hastalarda yüksek bulunmasına rağmen, OS oranları arasında herhangi bir fark bulunmamıştır.

Tablo 74. Myeloablatif alloHHT ile RIC alloHHT'nin karşılaştırılması (EBMT 1998-2002)

İşlem	Hasta Sayısı	TRM, %	TR, %	3 yıllık PFS, %	3 yıllık OS, %
Myeloablatif	196	37	53.4	18.9	50.8
RIC	320	24	33.6	34.5	38.1
P değeri		0.002	<0.001	<0.001	NS

OtoHHT sonrası tümör yükü azaltılan kemoterapi duyarlı hastaların Allo-RIC transplanttan fayda görme şansları daha yüksektir. Şu anki bilgilerimize göre, primer tedavi veya otoHHT sonrası TR elde edilen hastalara alloHHT yapılması uygun görünmemektedir. Kemosensitif nüks olan hastalar Allo-RIC'den fayda görebilir. Bununla birlikte, ilerlemiş hastalığı olanlarda Allo-RIC'in yararı şüphelidir. Ek olarak Allo-RIC uygulanan hastaların az bir kısmında uzun dönem hastalık kontrolü sağlanabildiği de bilinen bir gerçektir. Her durumda, TRM'nin %10-20, kronik GVHH oranının %50-70 olduğu ve sağkalıma ait plato hakkında çelişkili sonuçlar bulunduğu göz önüne alındığında, Allo-RIC'in yalnızca diğer tedavilerin yetersiz kaldığı yüksek nüks riski taşıyan genç MM hastalarında klinik çalışma protokolü kapsamında yapılması daha uygun görünmektedir.

SON SÖZ: Myeloablatif alloHHT mi? Allo-RIC mi?

- ☐ **Mevcut veriler Allo-RIC'in klinik çalışma protokolü kapsamında yapılması yönündedir.**

5) Tandem OtoHHT + Allo-RIC nakil

Nakil sırasındaki düşük tümör yükünün Allo-RIC'in başarısı için önemli olduğu bilindiğinden, otoHHT ile tümör yükünün azaltılmasının ardından Allo-RIC yapılmasının klinik sonuçlarının araştırılması gündeme gelmiştir (Tablo 75). Bu amaçla yeni tanı MM hastalarında başlangıç otoHHT'ni takiben yaklaşık 2-4 ay sonra yapılan düşük doz TBI temelli non-myeloablatif nakil yöntemi dizayn edilmiştir. Amaç, 200 mg/m² yüksek doz melfalan ile sitoredüksiyon sağlamak ve TRM'i azaltarak 'graft versus myeloma' etkisinden yararlanmaktır. Seattle grubunun 54 hastayı içeren prospektif çalışmasında, 1 hasta dışındaki tüm hastalarda tam verici kimerizmi sağlandığı saptanmıştır. TR oranı %57, TRM %22 bulunmuştur. Altmış aylık izlem sonunda OS oranı %69, PFS %38 olarak saptanmıştır.

Tablo 75. Tandem OtoHHT + allo-RIC sonuçları

Referans	N	Ortanca izlem Süresi, yıl	aGVHH(II-IV) / krGVHH, %	TR, %	EFS, ay	5 yıllık OS
Rotta ve ark. (2009)	102	6.6	42/74	57	36	Ulaşılamadı
Bruno ve ark (2009)	100	5	38/74	53	37	Ulaşılamadı

6) Tandem OtoHHT ile tandem OtoHHT + Allo-RIC karşılaştırması

Güncel veriler incelendiğinde tandem otoHHT + Allo-RIC yaklaşımının, tandem OtoHHT'ne üstünlüğü gösterilememiştir (Tablo 76 ve 77). Uzun dönem sonuçları beklemek uygun yaklaşım olacaktır. Genç, 17p-, tam uyumlu vericisi olanlarda Allo-RIC yapılabilir.

Tablo 76. Çift OtoHHT ile tandem otolog + Allo-RIC randomize çalışmalar

	Garban ve ark (2006)		Bruno ve ark (2007)		Rosinol ve ark (2008)	
	n=166 vs 51	P	n=82 vs 80	p	n=85 vs 25	P
TR, %	32,5 vs 32,6	NS	26 vs 55	0.004	11 vs 40	0.01
EFS, ay	31,7 vs 35	NS	29 vs 35	0.02	26 vs 19,6	NS
OS, ay	42,7 vs 35	0.07	54 vs 80	0.01	58 vs ulaşılmadı	NS

Tablo 77. Çift OtoHHT ile otolog + Allo-RIC'nin karşılaştırıldığı çalışmalardaki farklılıklar

Referans	Hasta alım Kriterleri	Hazırlık Rejimleri
Garban ve ark (2006)	Yüksek risk (Yüksek β_2M , 13 q-)	Fludarabin/Busulfan/ATG
Bruno ve ark. (2007)	Tüm hastalar	TBI (2 Gy)
Rosinol ve ark. (2008)	İlk OtoHHT ile TR/Tama yakın remisyon sağlanamayan hastalar	Fludarabin/MEL-140

Tablo 78. Tandem OtoHHT ile tandem otolog + Allo-RIC çalışmaları

Yazar	Çalışma grubu	Populasyon	Yaş	Takip (ay)	N		Yaş		Hazırlama rejimi		GVHH profilaksi
					Oto	Oto+RIC	Oto	Oto+RIC	Oto	RIC-Allo	
Bjorkstrand	EBMT	Yeni tanı MM	<70	61	249	108	57	54	Mel200	Flu+TBI 200 cGy	CSA+MMF
Garban, Moreau	IFM	Kr 13 del + β2M >3 mg/L	<65	56	219	65	58	54	Mel200, Mel220	Bu+Flu+ATG	CSA+MTX
Giaccone, Bruno	NA	Yeni tanı MM	65	86	82	80	54	54	Mel200, Mel100- 200	TBI 200 cGy	CSA+MMF
Knop	DSMM	Kr 13 del (FISH)	60	41	73	126	56	52	Mel200	Flu+Mel± ATG	NA
Krishnan (SR)	BMT- CTN	Yüksek riskli olmayan	70	40	436	189	55	53	Mel200	TBI 200 cGy	CSA+MMF
Krishnan (HR)	BMT- CTN	Kr13 del veya β2M>4 mg/L	70	40	48	37	57	51	Mel200	TBI 200 cGy	CSA+MMF
Rosinol	PETHE MA	OtoHHT sonrası TR edilemeyen	<65	62	85	25	55	52	Mel200 / CVB	Flu+Mel	CSA+MTX

Tablo 79. Tandem OtoHHT'e karşılık OtoHHT + alloHHT randomize çalışmaları

GRUP	N	TR (%)	EFS (ay)	OS (ay)	P değeri
IFM	166/46	37/55	25/21	57/41	anlamsız
GIMEMA	82/80	26/55	33/37	64/ulaşılamadı	anlamlı (EFS/OS)
PETHEMA	82/25	11/40	20/26	58/60	anlamsız
HOVON	101/115	42/45	34/39	63/56	anlamsız
EBMT	249/108	41/51	% 18/35 (5 yıl)	% 58/65 (5 yıl)	Anlamlı (EFS/OS)

SON SÖZ: Çift OtoHHT mi? Otolog + Allo-RIC mi?

- 5 prospektif randomize çalışmanın sonuçları çalışma dizaylarından kaynaklanan nedenlerle çelişkili olsa da sağkalım avantajı gösterilememiştir (3/5 çalışma).

HEMAPOTOPOETİK HÜCRE NAKLİ SPESİFİK KOMORBİDİTE SKORU

AlloHHT küratif bir tedavi yönetimidir ancak morbidite ve nüks dışı mortalite (NRM) ile de ilişkilidir. Hematopoietik hücre nakli komorbidite indeksi (HCT-CI/CCI) allojenik nakil sonrası NRM ve sağkalım riskini öngörmektedir (Tablo 80).

Tablo 80. Kök hücre nakli spesifik komorbidite skorları (HCT-CI ve CCI)

Komorbidite	TANIMI	HCT-CI	ORJİNAL CCI
Aritmi	Atriyal fibrilasyon veya flutter, hasta sinüs sendromu ya da ventriküler aritmiler	1	0
Kardiyak	Koroner arter hastalığı, KKY, miyokard enfarktüsü ya da EF ≤ 50%	1	1
İnflamatuvar barsak hastalığı	Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit	1	0
Diyabet	İnsülin ya da oral hipoglisemik ilaçlara gereksinim olması	1	1
SVO	Geçici iskemik atak ya da serebrovasküler hadise	1	1
Psikiyatrik hastalık	Depresyon ya da anksiyete için psikiyatri konsültasyonu veya tedavi gereksinimi	1	
Karaciğer, hafif	Kronik hepatit, bilirubin > sınırın 1.5 katı ya da AST/ALT > üst sınırın 2.5 katı	1	1
Obezite	BMI > 35 kg/m ²	1	
Enfeksiyon	Sıfırıncı günden sonra antimikrobiyal tedavinin devamının gerekli olması	1	
Romatoloji	SLE, RA, polimiyozit, miks bağ dokusu hastalığı ya da polimiyaljit romatika	2	1
Peptik ülser	Tedavi gerektiren	2	1
Orta/ağır renal	Serum kreatinin > 2 mg/dL, diyaliz ya da daha önce renal transplant yapılmış	2	2
Orta akciğer	DLCO ve/veya FEV1 %66-80 ya da hafif aktivitede dispne olması	2	1
Önceden solid tümör tanısı	Geçmişte herhangi bir zamanda tedavi almış olması, melanon dışı cilt kanseri haricinde	3	2
Kalp kapak hastalığı	Mitral kapak prolapsusu	3	0
Ciddi akciğer	DLCO ve/veya FEV1 ≤ %65 ya da istirahatte dispne veya oksijen gereksinimi	3	1
Orta/ağır karaciğer	Karaciğer sirozu, bilirubin > üst sınırın 1.5 katı ya da AST/ALT > üst sınırın 2.5 katı	3	3

HCT-CI göre hastalar üç risk grubuna ayrılmaktadır: düşük risk (skor= 0), orta risk (skor= 1-2) ve yüksek risk grubu (skor ≥ 3) (Tablo 81).

Tablo 81. HCT-CI göre risk grupları

CCI Skoru	Risk grubu	Populasyon	2-yıllık NRM	2-yıllık OS
0	Düşük	%38	%14	%71
1-2	Orta	%34	%21	%60
≥3	Yüksek	%28	%41	%34

Tablo 82. CCI göre risk grupları

Derece IV toksisite			100-günlük NRM		1-yıllık NRM	
CCI skoru	Olasılık (OR)	p	Risk oranı (HR)	p	Risk oranı (HR)	p
0	Referans		Referans		Referans	
1-2	2.9 (0.9-9.2)		2.4 (0.8-7.5)		1.6 (0.7-3.8)	
≥3	5.5 (1.1-29)	.06	10.5 (1.8-61)	.04	6.4 (1.6-25)	.05

HCT-CI alloHHT aksine, otoHHT sonrası NRM ve sağkalım riskini öngörebileceği tartışmalıdır. Labonte L ve ark. çalışmasında otoHHT uygulanan hastalarda artmış CCI veya HCT-CI skorunun artmış transplant morbiditesi ve hastanede kalış süresinin uzaması ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Daha sonra Ayman Saad ve ark. CIBMTR çalışmasında otoHHT geçiren MM hastalarında HCT-CI'nin NRM ve sağkalımın öngörücüsü olup olamayacağı test edilmiştir. Daha yüksek HCT-CI, düşük PS <90 ile ilişkili bulunmuş. İlave olarak HCT-CI skorunun > 2 olması melfalan doz azaltımı ile ilişkili bulunmuş (%10'a karşılık %22). Bir yıllık NRM %2 oranında idi (%1-4) ancak HCT-CI skoru ile korelasyon tespit edilmemiştir (p=0.9). Çok değişkenli analizde, OS HCT-CI skoru >0 olanlar (p=0.04), nakil öncesi >1 indüksiyon rejimi alanlar (p=0.007), otoHHT zamanında dirençli olanlar (p<0.001), PS <90 olanlar (p<0.001) ve IgA alt tipi (p <0.001) olanlarda daha düşük tespit edilmiştir.

Tablo 83. MM'da NRM üzerine etki eden faktörler

NRM	Risk oranı	p
HCT-CI:>0 vs =0	1.04 (0.58-1.87)	NS
Tanı- otoHHT arası zaman: >12 ay vs <12 ay	2.09 (1.16-3.75)	0.01
OtoHHT anında yaş: >60 vs 50-60 vs <50	1.88 (0.72-4.95)	NS

Tablo 84. MM’da OS etki eden faktörler

OS	Risk oranı	p
HCT-CI: >0 vs =0	1.33 (1.01-1.75)	0.04
Izotip: Ig A vs IgG Hafif zincir vs IgG ve diğer	1.64 (1.21-2.21)	0.01 NS
KT basamak sayısı: >1 vs 1	1.47 (1.11-1.94)	0.007
KT duyarlılık: Dirençli vs duyarlı	1.78 (1.29-2.46)	0.0005
Karnofsky PS: <90 vs >90	1.61 (1.22-2.11)	0.0007
OtoHHT anında yaş: >60 vs 50-60 vs <50	1.88 (0.72-4.95)	NS

Hematopoetik Hücre Nakli Sonrası Takip

HHT sonrası takip testleri, primer MM tedavisinden sonra yapılanlara benzer. Ek olarak, MRD değerlendirmesi, tedavi sonrası değerlendirmelere giderek daha fazla dahil edilmektedir. MRD, önemli bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Yeni tanı MM hastalarıyla ilgili prospektif bir çalışma, kemik iliği örneklerinde MRD'yi değerlendirdi ve 57 aylık medyan takipte, otoHHT'den sonraki MRD negatifliğinin, PFS ve OS oranlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini gösterdi. Benzer şekilde, başka bir çalışmada, OtoHHT sonrası MRD negatifliği, olumlu PFS ve OS için öngörücüydü. AlloHHT'den sonra MRD varlığının önemli ölçüde olumsuz bir PFS ve OS ile ilişkilendirildiği alloHHT hasta grubunda da benzer sonuçlar bildirilmiştir.

DENEYSEL AJANLAR

MM alanında birçok yeni ajan ve immunoterapiler ileri araştırma safhasındadır. Örneğin; isatuksimab (anti-CD38 monoklonal antikor), selinexor (nükleer export inhibitörü), venetoclax (oral Bcl-2 inhibitörü), ricolinostat (oral HDAC-6 inhibitörü), check-point inhibitörleri (pembrolizumab ve nivolumab), bispesifik T-cell engager antikorlar (BiTE) ve CAR-T (chimeric antigen receptor T) hücreler gibi tedavi yaklaşımları gelecekte MM tedavisinde repertuarın ne denli zengin hale geleceğinin göstergesidir.

CAR-T hücre tedavisi

CAR-T hücreleri, genetik olarak tasarlanmış yapay T-hücre reseptörleridir. T hücrelerini yönlendirebilir ve tümör antijenlerinin tanınmasını sağlar. Modifiye edilmiş hücreler, herhangi bir antijene karşı yönlendirilebilir. Hedef tümör hücrelerini öldürme yeteneğini artırır.

Lisanslı CAR-T Hücreleri

İki CAR-T ürünü lisanslıdır:

1. İdecabtagene vicleucel [ide-cel, Abecma; Celgene/BMS]: R/R MM için
2. JNJ-45287 (BCMA; jansen): R/R MM için onaylanmıştır.

CAR-T, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden immünolojik toksisite riski taşır ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve nöroloji uzmanları dahil olmak üzere CAR-T ulaşımında yer alan personelin kapsamlı eğitimi çok önemlidir.

Tablo 85. CAR-T için hasta uygunluk kriterleri

Uygunluk kriterleri	EHA/EBMT önerileri	Yorum
Yaş sınırı	Yaş limiti yok	Aferez yoluyla yeterli hücre toplama yeteneği bebeklerde ve küçük çocuklarda sınırlayıcı bir faktör olabilse de karar yaştan ziyade fiziksel performans durumuna dayanmalıdır.
Performans durumu	ECOG <2, Karnofsky>%60, Lansky>%60	ECOG >1 olan hastalar klinik çalışmaların dışında tedavi edilmiş olsalar da önemli ölçüde azalmış OS ve PFS ile ilişkilendirilmiştir.

Yaşam beklentisi	6-8 haftadan fazla	Risk-fayda oranı açısından dikkatli bir değerlendirme gerektirir.
Kanser Öyküsü	Melanom dışı deri kanseri veya karsinoma in situ (örn. serviks, mesane, meme) dışında tedavi gerektiren aktif malignitenin olmaması.	Risk-fayda oranı açısından dikkatli bir değerlendirme gerektirir.
Önceki allo HHT	Kontrendikasyon değil	İmmün supresyon almıyor ise bir kontrendikasyon teşkil etmez.
İmmüsupresif tedavi	Rölatif Kontrendikasyon	Herhangi bir sistemik immünosupresif tedavi, CAR-T'nin etkinliğini azaltabilir. Aralıklı topikal, inhale veya intranazal kortikosteroidlere izin verilir.
Bakteriyel ve mantar enfeksiyonu	Aktif enfeksiyon Kontrendikasyondur	Enfeksiyon, lökoferezden önce hastanın stabil olması için tedavi edilmeli ve iyi kontrol edilmelidir. Çoğu durumda, aktif enfeksiyon yalnızca geçici bir erteleme gerektirir.
Viral enfeksiyon	Viremi bir kontrendikasyondur. Pozitif COVID-19 PCR vakalarında tedavi ertelenmelidir.	Aktif viral enfeksiyon, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar CAR-T tedavisinin başlatılmasının ertelenmesini gerektirir. Bazı latent enfeksiyonlar, örn. HIV, birkaç (hepsi değil) ticari ve deneysel CAR-T ürününün üretimi için bir kontrendikasyondur. Latent HBV, HCV veya HIV enfeksiyonları vakalarında CAR-T'ye geçerken profilaktik antiviral tedavi gereklidir. qPCR tarafından COVID-19 için pozitif test edilen asemptomatik hastalar CAR-T üretimine geçebilir, ancak bu işlem risk

		altında ve doktorun takdirine bağlı olarak yapılabilir. İşlem öncesi, lökoferezden çok önce CAR-T üreticisi ile fizibilite kontrol edilmelidir.
SSS tutulumu öyküsü	Rölatif Kontrendikasyon	Risk-fayda oranının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. MM: CNS tutulumu KarMMA çalışmasında dahil edilmedi.

Tablo 86. CAR-T tedavisinden önce tarama testleri

Tarama testleri	EHA/EBMT önerileri	Yorum
Hastalık doğrulama	Tanı, uygun testler kullanılarak doğrulanmalıdır.	
Hematoloji	Yeterli kemik iliği rezervi kanıtlanmalıdır.	Yüksek tümör yükü olan MM'de kemik iliği rezervini değerlendirmek zordur.
Bilirubin	Klinik araştırmalarda <34 µmol/L; Gilbert sendromunda daha yüksek limit kabul edilebilir (<43 µmol/L).	Bu parametrelerin dışındaki hastalarla ilgili klinik araştırma verisi yok.
AST/ALT	<4x ULN bazı çalışmalarda kontrendikasyon	Karaciğer fonksiyon bozukluğunun nedenini belirlemeye çalışın. Örnek; enfeksiyon, antifungaller dahil ilaç toksisitesi, VoD, GvHD.
CCr	>30 ml/dk	Kreatinin klerensi 60 ml/dk'nın altında olduğunda siklofosfamid ve fludarabin doz azaltması yapılmalı ve Fludarabin metabolitlerinin klirensine izin vermek için lenfodepleksiyon ile CAR-T arasında süre uzamalıdır.

HBV	Ulusal yönergeler göre	Seroloji/moleküler testler
HCV	Ulusal yönergeler göre	Seroloji/moleküler testler
COVID19	Lökafez öncesi nazofaringeal PCR testi negatif olmalıdır.	qPCR ile COVID-19 için pozitif test edilen asemptomatik hastalar CAR-T üretimine geçebilir, ancak bu risk altında ve doktorun takdirine bağlı olarak yapılır. İşlem öncesi, lökafezden çok önce CAR-T üreticisi ile fizibilite kontrol edilmelidir.
COVID19 aşısı	Önerilir	Veriler sınırlı olmakla birlikte, hastalar mümkünse CAR-T'ye kabul edilmeden önce COVID-19'a karşı aşılanmalıdır.
Kardiak fonksiyon	Kardiyak işlevi değerlendirmek ve önemli perikardiyal efüzyonları ve yapısal anormallikleri dışlamak için EKO – LVEF <%40 (4DEF veya Simpson's Biplane yöntemi aracılığıyla) göreceli bir kontrendikasyondur. Önemli aritmileri dışlamak için EKG. Başlangıçta kardiyak biyobelirteçler (troponin ve NT-proBNP).	Tedavi uygunluğunun ve kardiyak optimizasyon kapsamının daha fazla değerlendirilmesi için kardiyo-onkoloji incelemesini düşünün.
SSS görüntüleme	SSS hastalığı öyküsü veya mevcut nörolojik semptomları olanlar dışında MRI gerekli değildir.	
Fertilite	Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların serum veya idrarda	CAR-T hücre infüzyonundan sonraki 8 gün içinde test tekrarlanmalı ve

	gebelik testi negatif olmalıdır.	negatif olarak teyit edilmelidir.
--	----------------------------------	-----------------------------------

Tablo 87. Lökeferez öncesi kontrol listesi

Aferez öncesi	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
Performans durumu	ECOG <2, Karnowski > 60%	Lökeferez uygulayıcısının takdirine bağlı olarak
Kemoterapiye maruz kaldıktan sonraki süre	Sitotoksik kemoterapi/immünosupresyon/steroidlerden kurtulmak için yeterli zaman tanıyın (arınma süreleri için Tablo 4'e bakın).	Önceki kemoterapiden sonra yeterli kemik iliği recovery gereklidir.
Steroidlere maruz kaldıktan sonraki süre	Lökeferezden en az 3 gün önce. Optimal olarak, lökeferez üzerindeki etkiyi en aza indirmek için 7 gün.	Hidrokortizonun fizyolojik ikame dozlarına izin verilir, Topikal ve inhalasyon steroidlerine de izin verilir.
Kan oksijen saturasyonu	≥ %92 oda havasında.	
HBV, HCV, HIV, sifilis, HTLV	Lökeferezden sonraki 30 gün içinde yapılmalıdır. Sonuçlar, toplama ve sevkiyat sırasında mevcut olmalıdır. Bazı ülkelerde zorunludur.	Bazı ülkelerde sadece serolojik testler gereklidir; Tüm serolojik testler negatifse nükleik asit testi (NAT) gerekli değildir.
COVID19 PCR	Asemptomatik hastalarda kontrendikasyon değildir. Semptomatik hastalarda kontrendikasyon.	PCR pozitif ise aferez hekimi ve üretim tesisi bilgilendirilmelidir.
COVID19 aşısı	Önerilir	Veriler sınırlı olmakla birlikte, hastalar mümkünse CAR-T'ye kabul edilmeden önce COVID-19'a karşı aşılanmalıdır.
Standart elektrolitler ve renal fonksiyonlar	Gereklidir	İşlem sırasında elektrolit dengesizliği ve sıvı kaymaları lökeferezi

		komplike hale getirebilir.
Hb	Hemoglobin>8 g/dL önerilir Hematokrit>%24 önerilir	Lokoaferez sırasında iyi bir arayüz oluşturmaya yardımcı olmak için
Absolü nötrofil sayısı	$\geq 0.2 \times 10^9/L$ önerilir	Düşük sayımlar yetersiz hematolojik iyileşmeyi gösterir ve üretim başarısızlığını tahmin ettirebilir.
PLT sayısı	$> 30 \times 10^9/L$ önerilir	Özellikle lökoferezden önce santral kateterin yerleştirilmesi için gerektiği gibi transfüzyon yapın.
CBC	Aferez işlemi sonunda tekrarlanmalıdır.	Aferez dolaşımdaki trombositlerin %30'dan fazlasını uzaklaştırabilir.

Tablo 88. CAR-T infüzyonundan sonraki ilk 28 gün içinde hastaneye yatış önerileri

Periyod	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
İnfüzyon sonrası 0. Gün ila +14. Gün	İdeal olarak 14 gün hastanede yatış önerilir. İnfüzyon sonrası komplikasyonu olmayan hastalarda 10 gün düşünülebilir.	Ayakta takip, 7/24 anında iletişim sağlanabilen yatan hasta bakımını uzman hekim düzeyinde yapabilen merkezlerde mümkündür. Bu düzenleme için hastalar, CAR-T merkezinden 30-60 dakika uzaklık mesafesi içinde bulunmalıdır.
Hastaneden taburculuktan infüzyon sonrası +28. Güne kadar	Hastalar merkezden 60 dakika uzaklık mesafesi içinde bulunmalıdır. CRS ve ICANS'ın belirti ve semptomlarını tanımak için	Hastaneden taburcu olduktan sonra gecikmiş CRS ve ICANS ortaya çıkabilir.

	eğitim almış bir uzmanın sürekli mevcudiyeti gereklidir.	
--	--	--

Tablo 89. Ürün çözdürmeden ve CAR-T infüzyonundan önce dışlanacak olası komplikasyonlar

Komplikasyon	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
Aktif enfeksiyon	Kontrendike	CAR T hücre infüzyonu, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar ertelenmelidir.
Aşırı sıvı yüklenmesi veya konjestif kalp yetmezliğinin klinik kanıtları	Kontrendike	Spesifik bireyselleştirilmiş risk-fayda; kardiyo onkoloji değerlendirmesi gereklidir.
Tıbbi tedavi ile kontrol edilmeyen kardiyak aritmi varlığı	Kontrendike	Spesifik bireyselleştirilmiş risk-fayda; kardiyo onkoloji değerlendirmesi gereklidir.
Vazopressör desteği gerektiren hipotansiyon	Kontrendike: nedeni belirlemek için çalışma gereklidir	CAR T hücre infüzyonu, hipotansiyon kontrol altına alınana kadar ertelenmelidir
≥ Derece 3 Hematolojik olmayan başka bir organ disfonksiyonunun yeni ortaya çıkması veya kötüleşmesi	Nedeni belirlemek için çalışma gerekiyor	Spesifik bireyselleştirilmiş risk-fayda değerlendirmesi gerekli
Lenfodeplesyon başlangıcından bu yana klinik durumun önemli ölçüde kötüleşmesi	Nedeni belirlemek için çalışma gerekiyor	Spesifik bireyselleştirilmiş risk-fayda değerlendirmesi gerekli
ICE skoru (yetişkin) veya CAPD skoru (çocuklar) dahil nörolojik değerlendirme	Rutin olarak yapılacak	Başlangıç değerlendirme

Nüks/dirençli MM'da B hücresi maturasyon antijeni (BCMA) hedefli CAR-T-hücre tedavisi, CD19 ve anti-BCMA CAR-T-hücre tedavisi (%100 yanıt ve %100 CRS), bb2121 anti-BCMA CAR-T-hücre tedavisi (ORR %94, TR %56, MRD negatifliği %90; 1,5-8 x10⁸ daha aktif, 9 aylık PFS %71), siklofosfamid ile birlikte anti-BCMA CAR-T-hücresi terapisinin faz I çalışması sonuçları (%46 yanıt, CRS %83, nörotoksisite %25 ve 1-5 x10⁸ daha aktif gözükmemekte) ve MCARH171 insan kaynaklı bir BCMA hedefli CAR-T-hücresi vektörünün geliştirilmesi sonuçları sunulmuştur. CAR T hücresi tedavisi, çok sayıda tedavi almış nüks/dirençli miyeloma hastalarında umut verici gözükmemektedir.

Table 90. Multipl Miyelomda BCMA-yönelimli CAR T hücre denemeleri

	BB2121 BLUEBIRD	LCAR-B38M LEGEND
Hasta	43	35
ORR	81%	100%
TR	47%	63%
CRS	63%	83%
CRS (Derece 3-4)	5%	5.7%
Nörotoksisite (Derece 3-4)	33%	None

Tablo 91. Nüks/dirençli MM hastalarında CAR-T-hücre tedavisi

	CD19 ve anti- BCMA CAR-T- hücre (n=10)	bb2121 ve anti- BCMA CAR-T- hücre (n=21)	Siklofosfamid ve anti-BCMA CAR- T-hücre (n=24)	MCARH171 ve anti-BCMA CAR-T-hücre (n=6)
ORR	%100	%94	%46	NA
TR	%20	%56	%8	NA
PR/VGPR	%60	%33	%25	NA
CRS	%100	%71	%83	%50
Nörotoksisite	NA	%24	%25	%0
MRD (-)	%30	%90	%13	NA
Doz (hücre)	2,5-8,2 x 10 ⁷ /kg	1,5-8 x 10 ⁸	1-5 x 10 ⁶⁻⁸	0,72-8 x 10 ⁸

SOLİTER PLAZMASİTOM

Soliter plazmasitom tanısı ek veya sistemik hastalığın varlığını ekarte etmek için ileri görüntüleme çalışmaları ile kapsamlı bir değerlendirme gerektirir çünkü birçok hastada plazmasitomlar birden fazla alandadır.

Soliter Plazmasitoma için Birincil Tedavi

Soliter plazmasitoma veya minimal kemik iliği tutulumu olan soliter plazmasitoma (%10'dan az plazma kemik iliği hücreleri) için tedavi ve takip seçenekleri benzerdir. Radyasyon tedavisi soliter plazmasitomların mükemmel lokal kontrolünü sağlar. En büyük retrospektif çalışma (n = 258) soliter plazmasitoma (n = 206) veya ekstramedüller plazmasitoma (n = 52) hastalarını içeriyordu. Dahil edilen tedaviler tek başına RT (n = 214), RT + kemoterapi (n = 34) ve tek başına cerrahi (n = 8) idi. Beş yıllık OS %74, hastalıksız sağkalım %50 ve lokal kontrol %85 idi. Lokalize RT alan hastaların lokal relaps oranı (%12) olmayanlara (%60) göre daha düşüktü. Soliter plazmasitomların tedavisi için optimal radyasyon dozu bilinmemektedir. Yayınlanan makalelerin çoğunda kullanılan doz 30 ila 60 Gy arasında değişmektedir. Kemik plazmasitomu olan hastalar için, ilk sırada tutulu alana (1.8–2.0 Gy/fraksiyonda 40–50 Gy) radyasyon tedavisi önerilir. Bazen, yapısal instabilitiye veya nörolojik sorunlara neden olan bir lezyon varsa ameliyat yapılabilir. Kemik dışı plazmasitomların birincil tedavisi tutulu alana radyasyon (40-50 Gy) ve klinik olarak gerekliyse cerrahi tedavidir.

Soliter Plazmasitom için Sürveyans/Takip Testleri

Soliter plazmasitom için takip ve gözetim testleri, kan ve idrar testleri ile görüntülenmeden oluşur. Radyasyon tedavisine hastalık duyarlılığını doğrulamak için M-proteininin yeniden ortaya çıkmasını kontrol etmek için seri ölçümler gereklidir. Bu hastalar için önerilen takip aralığı her 3 ila 6 ayda birdir; ancak yumuşak doku ve baş/boyun plazmasitoma hastaları ilk 3 aylık takipten sonra daha az izlenebilir. Takip değerlendirmeleri için ilk çalışma sırasında kullanılan aynı görüntüleme modalitesinin kullanılması düşünülmelidir. Kemik incelemeleri bu tür bir sürveyans için yetersizdir. Kan testleri, tam kan sayımını, kreatinin, albümin ve düzeltilmiş kalsiyum için serum biyokimyası; serum kantitatif immünoglobulinler; ve gerektiğinde SIFE ile SPEP'i içermelidir. Serum FLC testi, LDH ve beta-2 mikroglobulin testi bazı durumlarda faydalı olabilir. İdrar testleri, toplam protein, UPEP ve UIFE için 24 saatlik idrar tahlilini içerir. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ve

tüm vücut MRG veya düşük doz BT veya tüm vücut FDG PET/BT kullanan görüntüleme çalışmaları, klinik olarak belirtildiği şekilde önerilir. PET görüntüleme soliter plazmasitomu olan hastalarda erken kemik iliği tutulumunu saptayabilir. Tercihen tanıda kullanılan aynı teknikle en az 5 yıl süreyle yılda bir görüntüleme çalışmaları önerilir.

Smoldering (Asemptomatik) Miyelom

Smoldering (asemptomatik) miyelom, semptomsuz ve ilgili organ veya doku bozukluğu olmayan bir hastalık evresini tanımlar. Asemptomatik smoldering MM'li hastalar, tedavisiz uzun yıllar indolen bir seyir gösterebilir.

Smoldering (Asemptomatik) Miyelom için Birincil Tedavi

Smoldering miyelom, MM'nin öncüsüdür. Smoldering miyelomu olan tüm hastaların MM'ye ilerleme riski vardır. Bununla birlikte, ilerleme hızı belirli risk özelliklerine bağlı olarak aylardan birkaç yıla kadar değişir. Smoldering miyelomun yönetimi için tarihsel yaklaşım, yakın gözlem olmuştur. Bununla birlikte, son zamanlarda, yüksek riskli özelliklere sahip kişilerin erken müdahaleden yararlanabileceğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır. PETHEMA grubu tarafından yapılan nispeten küçük, randomize, prospektif bir faz III çalışması, aktif MM'ye ilerleme riski yüksek olan smoldering miyelomlu hastalarda (n = 119) lenalidomid ve deksametazon ile erken tedavinin TTP'yi uzatıp uzatmadığını araştırdı. Çalışmadaki yüksek risk grubu aşağıdaki kriterler kullanılarak tanımlandı: en az %10 plazma hücresi kemik iliği infiltrasyonu ve/veya bir monoklonal bileşen (3 g/dL'ye eşit veya daha büyük IgG seviyesi, IgA seviyesi 2 g/dL'ye eşit veya daha fazla veya 24 saatte 1 g'dan büyük idrar Bence Jones protein düzeyi); ve kemik iliği infiltratında en az %95 fenotipik olarak anormal plazma hücreleri. Çalışmada 3 yılda bildirilen OS, lenalidomid ve deksametazon ile tedavi edilen grupta daha yüksekti (%94'e karşı %80; HR, 0,31; %95 CI, 0,10-0,91; p=0,03). Medyan takip süresi olan 75 ayda (aralık, 27-57 ay), lenalidomid ve deksametazon ile tedavi, tedavi uygulanmamasına kıyasla medyan TTP'yi semptomatik hastalığa geciktirdi (gözlem kolundaki 23 aya kıyasla tedavi kolunda TTP'ye ulaşılmadı; HR, 0,24; %95 CI, 0,14–0,41). Üç yıl sonra görülen yüksek OS oranı da korunmuştur (HR, 0,43; %95 CI, 0,20–0,90). Yalnız bu çalışmada katılımcılara gelişmiş görüntüleme yapılmamıştır. Çalışmada kullanılan kriterlere dayalı olarak, aktif miyelomlu bazı hastalar yüksek riskli smoldering miyelom olarak sınıflandırılmıştır.

Daha büyük, çok merkezli bir faz III randomize çalışmada, smoldering miyelomlu hastalar (n=182) progresyon gösterene kadar ya gözlemlendi yada lenalidomid ile tedavi

edildi. Lenalidomid grubu, gözlemlenenlere kıyasla daha iyi PFS ve uç organ hasarında (örn., böbrek yetmezliği, kemik lezyonları) azalma yaşadı. Derece 3 veya 4 yan etkiler lenalidomid ile tedavi edilen hastaların %41'inde rapor edilmiştir. Alt grup analizinde, yüksek riskli smoldering miyelomu olanlarda PFS yararı görüldü, ancak düşük veya orta riskli hastalığı olanlarda bu yarar daha az belirgindi. Mayo 2018 20/2/20 kriterleri, hastaları riske göre sınıflandırır. Kriterler aşağıdaki risk faktörlerini dikkate alır: %20'den fazla kemik iliği plazma hücrelerinin (BMPC) yüzdesi, M-proteini 2 g/dL'den fazla ve FLCr 20'den fazla. Yukarıdaki risk faktörlerinden iki veya daha fazlasına sahip hastaların yüksek risk taşıdığı kabul edilmektedir. Bu risk faktörleri, smoldering miyelomlu (n= 417) hastaların retrospektif bir çalışmasından geliştirilmiştir. Yüksek riskli olanlarda (≥ 2 faktör mevcut), tahmini medyan TTP 29 ay, orta riskli olanlarda (1 faktör mevcut), tahmini medyan TTP 68 aydı ve düşük riskli olanlar için (risk yok), tahmini medyan TTP 110 aydı. Mayo 2018 20/2/20 kriterleri, 2004 smoldering miyelom hastasının geniş bir retrospektif analizinde doğrulanmıştır. Düşük, orta ve yüksek riskli hastalığı olanlar arasında 2 yılda tahmini ilerleme oranları sırasıyla %5, %17 ve %46 idi. Smoldering myelom hastaları riske göre sınıflandırmak için Mayo 2018/IMWG 20/2/20 kriterlerinin kullanılmasını önerilir. Düşük risk grubu hastalar bir klinik araştırmaya kaydolarak veya 3 ila 6 aylık aralıklarla gözlemlenerek yönetilmelidir (kategori 1). Yüksek risk grubu hastalar bir klinik araştırmaya kaydolarak veya yalnızca dikkatle seçilmiş hastalarda (kategori 2B) tek ajan lenalidomid ile tedaviyi veya klinik olarak belirtildiği gibi 3 aylık aralıklarla gözlem tercih edilebilir.

Smoldering (Asemptomatik) Miyelom için Sürveyans/Takip Testleri

Smoldering miyelom için sürveyans/takip testleri, tam kan sayımını; kreatinin, albümin, düzeltilmiş kalsiyum, serum kantitatif immünoglobulinler, SPEP ve SIFE; ve klinik olarak endike ise serum FLC testini içerir. İdrar testleri, toplam protein, UPEP ve UIFL için 24 saatlik idrar tahlilini içerir. Kemik iliği aspiratı ve biyopsi FISH, SNP dizisi, NGS veya çok parametrelili akış sitometrisi klinik olarak endike ise kullanılabilir. Kontrastsız MRG, tüm vücut düşük doz BT ve/veya BT ve/veya tüm vücut FDG PET/BT ile görüntüleme çalışmaları yıllık olarak veya klinik olarak endike olduğunda önerilir. Takip değerlendirmeleri için ilk çalışma sırasında kullanılan aynı görüntüleme modalitesinin kullanılması önerilir. Hastalık semptomatik miyelomaya ilerlerse, hastalar semptomatik MM kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:32-75.
2. Kyle RA and Rajkumar SV. *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd Edition, 2004.
3. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1457-73.
4. Durie BGM and Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36(9):842-54.
5. Greipp P, Miguel SJ, Durie B, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
6. Rajkumar SV, Gahrton G, Bersagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood* 2011;118(12):3205-11.
7. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA. Optimal use of biphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood* 2013;121:3325-28.
8. Terpos E, Sezer O, Crouncher PI, et al. The use of biphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;20:1303-17.
9. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414-23.
10. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International myeloma Workshop Consensus Panel I. *Blood* 2011;117:4691-5.
11. Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:272-8.
12. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12):e538-e548.
13. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89(10):999-1009.
14. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(7):719-34.
15. Joseph NS, Gentili S, Kaufman JL, et al. High-risk Multiple Myeloma: Definition and Management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17S:S80-S87.

16. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e346.
17. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005;108(1):35-9.
18. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2006;24(3):431-6.
19. Rajkumar SV, Rosin~ol L, Hussein M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26(13): 2171-7.
20. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, et al. Dexamethasone plus thalidomide compared with VAD as a pretransplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2006;108(11):22a. Abstract 57.
21. Thomas SK, Giralt SA, Wang M, et al. Survival outcomes of patients receiving thalidomide/dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2006; 108(11):1019a. Abstract 3569.
22. Lokhorst HM, Bertsch U, Sonneveld P, et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response (VGPR) rate before and after high-dose therapy in patients with previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93(1):124-7.
23. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2006;91(11):1498-505.
24. Rosinol L, Oriol A, Mateos MV, et al. A phase II trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen prior to autologous stem cell transplantation in younger patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4452-8.
25. Popat R, Oakervee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) frontline treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br J Haematol* 2008;141(4):512-6.

26. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946-55.
27. San Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, et al. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008;26(3):480-92.
28. Mellqvist UH, Lenhoff S, Jhonsen HE, et al. Cyclophosphamide and dexamethasone is an efficient initial treatment before high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of a randomized comparison with vincristine, doxorubicin, and dexamethasone. *Cancer*. 2008;112(1):129-35.
29. McCarthy PL, Hahn T. Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013:496-503.
30. Mateos MV, González-Calle V. Smoldering Multiple Myeloma: Who and When to Treat. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(11):716-22.
31. Diamond E, Lahoud OB, Landau H. Managing multiple myeloma in elderly patients. *Leuk Lymphoma*. 2017;28:1-12.
32. Moreau P, de Wit E. Recent progress in relapsed multiple myeloma therapy: implications for treatment decisions. *Br J Haematol*. 2017;179(2):198-218.
33. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2015;372:142–52.
34. Tzogani K, Camarero Jiménez J, Garcia I, et al. The European Medicines Agency Review of Carfilzomib for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Therapy. *Oncologist*. 2017 Sep 21. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0184.
35. Chen R, Wang Y, Luan C, et al. Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2017;8(10):1801-8.
36. Ríos-Tamayo R, Martín-García A, Alarcón-Payer C, et al. Pomalidomide in the treatment of multiple myeloma: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2399-408.

37. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1195–206.
38. Dimopoulos M, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375:1319–31.
39. Zhang T, Wang S, Lin T, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017;8(20):34001-17.
40. Cejalvo MJ, Ribas P, de la Rubia J. The safety of daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(6):753-60.
41. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373:621–31.
42. Chen WC, Kanate AS, Craig M, et al. Emerging combination therapies for the management of multiple myeloma: the role of elotuzumab. *Cancer Manag Res.* 2017; 9:307-14.
43. Al-Salama ZT, Garnock-Jones KP, Scott LJ. Ixazomib: A Review in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Target Oncol.* 2017;12(4):535-42.
44. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374:1621-34.
45. Richardson PG, Kumar S, Laubach JP, et al. New developments in the management of relapsed/refractory multiple myeloma - the role of ixazomib. *J Blood Med.* 2017;8: 107-21.
46. Brayer J, Baz R. The potential of ixazomib, a second-generation proteasome inhibitor, in the treatment of multiple myeloma. *Ther Adv Hematol.* 2017;8(7):209-20.
47. Cejalvo MJ, de la Rubia J. Which therapies will move to the front line for multiple myeloma? *Expert Rev Hematol.* 2017;10(5):383-92.
48. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. *Blood.* 2017; 130(13): 1507-13.
49. Harousseau JL, Attal M. How I treat first relapse of myeloma. *Blood.* 2017;130(8): 963-73.
50. Boussi L, Niesvizky R. Advances in immunotherapy in multiple myeloma. *Curr Opin Oncol.* 2017;29(6):460-6.

51. Alzrigat M, Párraga AA, Jernberg-Wiklund H. Epigenetics in multiple myeloma: From mechanisms to therapy. *Semin Cancer Biol.* 2017 Sep 27. doi: 10.1016/j.semcancer. 2017. 09. 007.
52. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(4):578-98.
53. Larocca A, Mina R, Gay F, et al. Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017;8(36):60656-72.
54. Sherbenou DW, Mark TM, Forsberg P. Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: A New Wave of the Future. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(9):545-54.
55. Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies: update 2017. *Immunology.* 2017;152(3):357-71.
56. Delforge M, Ludwig H. How I manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood.* 2017; 129(17):2359-67.
57. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17046.
58. Kumar SK, Vij R, Noga SJ, et al. Treating Multiple Myeloma Patients with Oral Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(5):243-51.
59. Boudreault JS, Touzeau C, Moreau P. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(3):207-15.
60. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349(26):2495-502.
61. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2434-41.
62. Blade J, Esteve J, Rives S, et al. High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued standard chemotherapy in multiple myeloma in first remission: results of a non-randomized study from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(8):845-9.
63. Alexanian R, Weber D, Giralt S, et al. Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(10):1037-43.

64. van de Velde HJK, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92(10):1399-406.
65. Bensinger W. Stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs. *J Clin Oncol* 2008;26(3):480-92.
66. Bensinger WI. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Front Biosci.* 2007;12:4384-92.
67. Koreth J, Cutler SC, Djulbegovic B, et al. High dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(2):183-96.
68. Barlogie B, Hall R, Zander A, et al. High dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood.* 1986;67:1298-301.
69. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood.* 1987;70:869-72.
70. Alexanian R, Dimopoulos MA, Hester J, et al. Early myeloablative therapy for multiple myeloma. *Blood.* 1994;84:4278-82.
71. Barlogie B, Jagannath S, Naucke S, et al. Longterm follow-up after high-dose therapy for high risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998;21(11):1101-7.
72. Vesole DH, Crowley JJ, Catchatourian R, et al. High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2173-9.
73. Gertz MA, Lacy MQ, Inwards DJ, et al. Delayed stem cell transplantation for the management of relapsed or refractory multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000;26(1):45-50.
74. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. Highdose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998;92(9):3131-6.
75. Mansi JL, Cunningham D, Viner C, et al. Repeat administration of high dose melphalan in relapsed myeloma. *Br J Cancer* 1993;68(5):983-7.
76. Lee CK, Barlogie B, Zangari M, et al. Transplantation as salvage therapy for high-risk patients with myeloma in relapse. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(12):873-8.

77. Alyea E, Weller E, Schlossman R, et al. Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(12):1145-51.
78. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998;92(9):3131-6.
79. Gahrton G, Iacobelli S, Bandini G, et al. Peripheral blood or bone marrow cells in reduced-intensity or myeloablative conditioning allogeneic HLA identical sibling donor transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92(11):1513-8.
80. Bellucci R, Wu CJ, Chiaretti S, et al. Complete response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma is associated with antibody responses to highly expressed antigens. *Blood* 2004;103(2):656-63.
81. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Myeloma Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;105(11): 4532-9.
82. Kroger N, Perez-Simon JA, Myint H, et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(10):698-708.
83. Stewart KA. Reduced-intensity allogeneic transplantation for myeloma: reality bites [editorial]. *Blood* 2009;113(14):3135-6.
84. Maloney D, Molina A, Sahebi F, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood*. 2003;102(9):3447-54.
85. Bjorkstrand B, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1996;88(12):4711-8.
86. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med*. 1991;325(18):1267-73.

87. Patriarca F, Bruno B, Einsele H, et al. Long-Term Follow-Up of a "Donor" Versus "No Donor" Comparison in Multiple Myeloma Patients at First Relapse after Failing Autologous Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct 12. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.10.014.
88. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 2014; 28(5): 981-92.
89. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496-506.
90. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-7.
91. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008;111:785-9.
92. Bird J, Behrens J, Westin J, et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol* 2009;147:22-42.
93. Dimopoulos MA, Leleu X2, Palumbo A, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28:1573-85.
94. Castillo JJ. Plasma cell disorders. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2016;43(4):677-91.
95. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*. 2014;15(12):e538-e48.
96. Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias: diagnostic utility and critical analysis of data. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2003;127(1):42-8.
97. Braylan RC. Impact of flow cytometry on the diagnosis and characterization of lymphomas, chronic lymphoproliferative disorders and plasma cell neoplasias. *Cytometry Part A*. 2004;58(1):57-61.

98. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;129(3):347-57.
99. Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for “prime time”? *ASH Education Program Book*. 2014;2014(1):222-33.
100. Olteanu H. Role of Flow Cytometry in the Diagnosis and Prognosis of Plasma Cell Myeloma. *Surgical pathology clinics*. 2016;9(1):101-16.
101. San Miguel JF, Almeida J, Mateo G, et al. Immunophenotypic evaluation of the plasma cell compartment in multiple myeloma: a tool for comparing the efficacy of different treatment strategies and predicting outcome. *Blood*. 2002;99(5):1853-6.
102. Jelinek T, Bezdekova R, Zatopkova M, et al. Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders. *Blood cancer journal*. 2017;7(10):e617.
103. Paiva B, Merino J, San Miguel JF. Utility of flow cytometry studies in the management of patients with multiple myeloma. *Current opinion in oncology*. 2016;28(6):511-7.
104. Caraux A, Klein B, Paiva B, et al. Circulating human B and plasma cells. Age-associated changes in counts and detailed characterization of circulating normal CD138– and CD138+ plasma cells. *haematologica*. 2010;95(6):1016-20.
105. Jelinek T, Hajek R. Monoclonal antibodies—a new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood reviews*. 2016;30(2):101-10.
106. Arroz M, Came N, Lin P, et al. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. 2016;90(1):31-9.
107. Flores Montero J, de Tute R, Paiva B, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. 2016;90(1):61-72.
108. Paiva B, Puig N, Cedena M, et al. Differentiation stage of myeloma plasma cells: biological and clinical significance. *Leukemia*. 2017;31(2):382-92.
109. Olteanu H, Harrington AM, Hari P, Kroft SH. CD200 expression in plasma cell myeloma. *British journal of haematology*. 2011;153(3):408-11.
110. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients.

- Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *The American journal of pathology*. 1998;152(6):1655.
111. Pérez-Persona E, Vidriales M-B, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586-92.
 112. Paiva B, Vidriales M-B, Mateo G, et al. The persistence of immunophenotypically normal residual bone marrow plasma cells at diagnosis identifies a good prognostic subgroup of symptomatic multiple myeloma patients. *Blood*. 2009;114(20):4369-72.
 113. Mateo G, Castellanos M, Rasillo A, et al. Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*. 2005; 11(10): 3661-7.
 114. Burton JD, Ely S, Reddy PK, et al. CD74 is expressed by multiple myeloma and is a promising target for therapy. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(19):6606-11.
 115. Liebisch P, Eppinger S, Schopflin C, et al. CD44v6, a target for novel antibody treatment approaches, is frequently expressed in multiple myeloma and associated with deletion of chromosome arm 13q. *haematologica*. 2005;90(4):489-93.
 116. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *American journal of clinical pathology*. 2004;121(4):482-8.
 117. Nadav L, Katz BZ, Baron S, et al. Diverse niches within multiple myeloma bone marrow aspirates affect plasma cell enumeration. *British journal of haematology*. 2006;133(5):530-2.
 118. Rawstron AC, Davies FE, DasGupta R, et al. Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: the relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation. *Blood*. 2002;100(9):3095-100.
 119. Mateo G, Corral M, Almeida J, et al. Immunophenotypic analysis of peripheral blood stem cell harvests from patients with multiple myeloma. *haematologica*. 2003; 88(9):1013-21.
 120. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The lancet oncology*. 2016;17(8):e328-e46.

121. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*. 2017;31(10):2094-103.
122. García-Sanz R, Ocio E, Caballero A, et al. Post-treatment bone marrow residual disease > 5% by flow cytometry is highly predictive of short progression-free and overall survival in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2011;11(1):168-71.
123. Jelinek T, Hajek R. PD-1/PD-L1 inhibitors in multiple myeloma: The present and the future. *OncoImmunology*. 2016;5(12):e1254856.
124. Smith EL, et al. Phase I Study: MCARH171 BCMA-Targeted CAR T-Cells in Advanced Multiple Myeloma. ASH 2017. Abstract 742.
125. Berdeja JG, et al. bb2121 Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy: CRB-401 Phase I Study Design. ASH 2017. Abstract 740.
126. Yan L, et al. CD19- and BCMA-Targeted CAR T-Cells: Pilot Study Conclusions. ASH 2017. Abstract 506.
127. Cohen AD, et al. BCMA-CART in R/R MM: Conclusions. ASH 2017. Abstract 505.
128. Mateos MV, et al. ALCYONE: Daratumumab Plus VMP vs VMP Alone in Newly Diagnosed, Transplantation-Ineligible Myeloma. ASH 2017. Abstract LBA-4.
129. Dimopoulos MA, et al. Daratumumab + Rd vs Rd Alone in Relapsed/Refractory Myeloma: Extended Follow-up From POLLUX. ASH 2017. Abstract 739.
130. Holstein SA, et al. *Lancet Haematol*. 2017;4:e431-e442.
131. Attal M, et al. ASH 2013. Abstract 406.
132. Cavo M, et al. Double vs Single ASCT in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of the EMN02/HO95 Phase III Trial. ASH 2017. Abstract 401.
133. Gardaret L, et al. Phase II IFM 2013-01: Pomalidomide/ Cyclophosphamide/ Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma. ASH 2017. Abstract 837.
134. Chari A, et al. Phase Ib PAVO: Subcutaneous Administration of Coformulated Daratumumab + rHuPH20 in Relapsed/Refractory Myeloma. ASH 2017. Abstract 838.
135. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114(4):822-9.

136. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11;29-37.
137. Ali SA, Shi V, Maric I, et al. T cells expressing an antiB-cell maturation-antigen chimeric antigen receptor causes remission of multiple myeloma. *Blood*, 2016, 128(13): 1688-1700.
138. Beauvais D, Danhof S, Hayden PJ, Einsele H, Yakoub-Agha I. Clinical data, limitations and perspectives on chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma. *Curr Opin Oncol*. 2020; 32:418-426.
139. Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380:1726-1737.
140. Zhao WH, Liu J, Wang BY, et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2018; 11:141.
141. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021; 398:314-324.
142. P.J. Hayden, C. Roddie, P. Bader, et al. Management of Adults and Children receiving CAR T-cell therapy: 2021 Best Practice Recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Annals of Oncology* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003>.

KISALTMALAR

AlloHHT: Allojenik Kök Hücre Nakli

BT: Bilgisayarlı tomografi

β2M: βeta-2 Mikroglobulin

CTD: siklofosfamid + talidomid + deksametazon

DFS: disease free survival

DLİ: donör lenfosit infüzyonu

DOR: duration of response

DRd: daratumumab + lenalidomid + deksametazon

DS: Durie-Salmon

DVT: derin ven trombozu

EBMT: The European Society for Blood and Marrow Transplantation

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EFS: event free survival

EMA: European Medicines Agency

EPO: eritropoetin

ERd: elotuzumab + lenalidomid + deksametazon

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

FDA: Food and Drug Administration

FLC: serbest hafif zincir

FISH: floresan insitu hibridizasyon

GEP: gen ekspresyon profili

Derece: derece

GVHH: graft-versus-host hastalığı

IAT: indirekt coombs testi

Ig: immunglobulin

IRd: ixazomib + lenalidomid + deksametazon

IMiD: immunomodulatory drug

IMWG: International Myeloma Working Group

ISS: International Staging System

İİFE: idrar immunfiksasyon elektroforezi

İPE: idrar protein elektroforezi

KRd: karfilzomib + lenalidomid + deksametazon

MDE: myeloma defining events

MFC: çok parametrelili akım sitometri
MGUS: monoclonal gammopathy of unknown significance
MM: Multiple Myeloma
MP: melfalan + prednizolon
MPR: melfalan + prednizolon + lenalidomid
MPT: melfalan + prednizolon + talidomid
MR: manyetik rezonans
MRD: minimal rezidüel hastalık
M band: monoklonal band
NGF: yeni kuşak flow
NGS: yeni kuşak sekanslama
OAF: osteoklast aktive edici faktör
OtoHHT: Otolog Kök Hücre Nakli
OS: genel sağkalım
PAD: bortezomib + adriamisin + deksametazon
PCLI: plasma cell labeling index
Pd: pomalidomid + deksametazon
PFS: progression free survival
PR: kısmi yanıt
PS: performans durumu
PVD: panobinostat + bortezomib + deksametazon
RCP: lenalidomid + siklofosfamid + prednizon
Rd: lenalidomid + deksametazon
Relaps: nüks
Dirençli: dirençli
RIC: azaltılmış yoğunluklu hazırlama
R-ISS: Revised International Staging System
SLAMF7: signaling lymphocytic activation molecule F7
sTR: mükemmel tam yanıt
SFLC: serum serbest hafif zincir
SİFE: serum immunfiksasyon elektroforezi
SMM: Smoldering Multiple Myeloma
SPE: serum protein elektroforezi
SWOG: Southwest Oncology Group

TD: talidomid + deksametazon

TR: tam yanıt

TRM: transplant ilişkili ölüm

TTP: time to progression

VAD: vinkristin + adriamisin + deksametazon

VCD: bortezomib + siklofosfamid + deksametazon

Vd: bortezomib + deksametazon

VGPR: çok iyi kısmi yanıt

VKİ: vücut kütle indeksi

VMP: melfalan + prednizolon + bortezomib

VRd: bortezomib + lenalidomid + deksametazon

VTD: bortezomib + talidomid + deksametazon

VTE: venöz tromboemboli

VTP: bortezomib + talidomid + prednizon

YDT: yüksek doz tedavi

λ: Lambda

κ: Kappa