



**Türk Hematoloji Derneği**



*53. yıl*

[www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)

# MULTİPL MYELOM

## TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.03 - Mart 2020

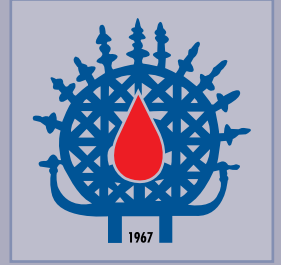


ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

# MULTİPL MYELOM TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.03 - Mart 2020

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirildiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Kılavuz önerileri kümülatif literatür verileri ışığında hazırlanmış olup, ülkemizde henüz ruhsatlandırılmamış ve/veya geri ödemesi olmayan tedavi seçeneklerini de barındırabilmektedir. Bu doğrultuda tedavi seçeneklerinin uygulanması tamamen ilgili hekimin ve/veya kişinin sorumluluğunda olup bu hususta Türk Hematoloji Derneği, Dergi Sahibi, Sorumlu Yazı İşleri Müdürü, Yönetim Kurulu ve Yayımcının herhangi bir sorumluluğu bulunmamaktadır.

Yayımlanan yazıların bilimsel, hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar bizzat sorumludur. Türk Hematoloji Derneği, Dergi Sahibi, Sorumlu Yazı İşleri Müdürü, Yönetim Kurulu ve Yayımcı dergideki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

ISBN: 978-605-80353-4-8

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Mart 2020



## TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

**Dernek Adresi:** Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı 7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

**Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:**

Turan Güneş Bul. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı [eski 613. Sok.]  
No: 8 Çankaya-ANKARA

**Tel :** +90 312 490 98 97 (pbx)

**Faks:** +90 312 490 98 68

**E-posta :** thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr

**Galenos Yayınevi**

**Adres:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27 | Yayıncı Sertifika No: 14521

**Baskı:** Üniform Basım San. ve Turizm Ltd. Şti. | Matba Sertifika No: 42419  
Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114 34204 Bağcılar, İstanbul, Turkey



## İÇİNDEKİLER

Önsöz .....	VI
Önsöz .....	VII
Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu .....	VIII
Kısaltmalar .....	IX
<b>MULTİPL MYELOM .....</b>	<b>1</b>
<b>I. Epidemiyoloji .....</b>	<b>1</b>
<b>II. Multipl Myelom'da Tanı ve Risk Belirleme .....</b>	<b>1</b>
<b>MULTİPL MYELOM'DA TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMI .....</b>	<b>9</b>
Yeni Tanı Almış Multipl Myelom'da Ön Değerlendirme ve Tedavi Yaklaşımı .....	9
Laboratuvar tetkikleri: .....	9
Kemik iliği tetkikleri: .....	10
Görüntüleme: .....	12
<b>III. MGUS ve SMM Yönetimi .....</b>	<b>16</b>
Yeni/Revize IMWG Risk Belirleme Kriterleri: .....	20
<b>IV. Multipl Myelom Tanıda ve Takipte Kullanılması Gereken Parametreler ve Zamanlamaları, Yanıt Kriterleri .....</b>	<b>22</b>
<b>V. Multipl Myelom Tedavisinde Kök Hücre Nakli Destekli Yüksek Doz Kemoterapinin Yeri ve Kök Hücre Nakil Sürecinin Yönetimi .....</b>	<b>29</b>
<b>VI. Yeni Tanı Multipl Myelom Yönetimi .....</b>	<b>35</b>
<b>VII. Yeni Tanı Ototog Kök Hücre Nakline Uygun Olmayan Multipl Myelom Yönetimi .....</b>	<b>41</b>
<b>VIII. Nüks/Refrakter Multipl Myelom Tanımlar ve Yönetim .....</b>	<b>45</b>
<b>RELAPS REFRAKTER MULTİPL MYELOM'DA TEDAVİ YAKLAŞIMI .....</b>	<b>46</b>
Önemli sorular ve öneriler: .....	47
Her relaps hastalık tedavi edilmeli midir, tedavi zamanlaması ne olmalıdır? .....	47





## İÇİNDEKİLER

<b>2. OKHN uygun mudur? .....</b>	<b>48</b>
Aynı ilaçlar tekrar kullanılabilir mi? .....	48
Sonuç olarak; .....	48
Hangi ilaçlar (yeni/eski) kullanılmalıdır? Hangi kombinasyonlar kullanılmalıdır? .....	48
Hastalığın davranış şekli ve hastaya uygun bireysel yaklaşımlar? .....	49
IMiD (immünomodulator ilaçlar).....	49
o Proteozom İnhibitörleri (PI).....	50
o Monoklonal antikolar .....	51
o Diğer İlaçlar .....	52
o Klinik Çalışmalar .....	52
<b>IX. Myelom Tedavisinde Kullanılan ve Faz 2-3 Verisi Olan Tedavi Rejimleri/Protokoller .....</b>	<b>54</b>
<b>X. Myelom Tedavisinde Kemik Koruyucu Tedavi ve Diğer Destek Tedaviler ve Myelom Tedavisinde Sık Kullanılan Tedavi Ajanlarının Ana Yan Etkileri ve Yönetimi .....</b>	<b>57</b>
Myelom ilişkili kemik hastalığı tedavisi .....	57
Bisfosfonatlar .....	58
Denosumab.....	61
Kemik hastalığında ağrı kontrolü.....	63
Cerrahi müdahale .....	63
Spinal Kord Basısı: .....	64
<b>ANEMİ .....</b>	<b>65</b>
<b>ENFEKSİYONLAR.....</b>	<b>66</b>
<b>PERİFERAL NÖROPATİ .....</b>	<b>67</b>
<b>KOAGÜLASYON BOZUKLUĞU .....</b>	<b>69</b>
<b>BÖBREK YETMEZLİĞİ .....</b>	<b>71</b>
<b>HİPERKALSEMİ .....</b>	<b>72</b>



## İÇİNDEKİLER

### TABLULAR

1. Myelom, ilişkili ve myelom Öncülü Durumların Tanı Kriterleri.....	3
2. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MDE) .....	4
3. Soliter Plazmasitom ve Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri.....	4
4. Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları .....	5
5. Güncel Risk Belirleme Sistemleri .....	6
6. Multipl Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler .....	7
7. Myelom Öncülü Durumlarda Riski Belirleyen Faktörler.....	8
8. Multipl Myelom Tanısı Konmuş Hastalarda Takip Parametreleri ve Zamanlamaları Aşağıdaki Tabloda Özetlenmiştir.....	22
9. IMWG Multipl Myelom Yanıt Kriterleri.....	24
10. IMWG Multipl Myelom Klinik Çalışma Sonlanım Kriterleri.....	28
11. Myelom'da Tedavi Sıra Sayısının Belirlenmesi .....	29
1. PNP Varlığında Anti-Myelom Tedavi Yönetimi.....	69
2. İMİD Tedavisi Altında Ek Risk Faktörleri ve Tedavi Önerileri .....	70

### ŞEMALAR

1. IMWG MM'de Görüntüleme Algoritması .....	14
2. MGUS - MGCS Yönetimi .....	19
3. Sinsi (Smoldering) Myelom Yönetimi .....	21
4. Otolog Kök Hücre Nakli Uygunluğu Değerlendirme Algoritması .....	31





## ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,  
Kütüphanelerinizin en önemli köşesinde yer aldığını bildiğim Tanı ve Tedavi Kılavuzlarımızdan Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun ilk sürümü 2010 yılında yayımlanmış ve 2013 ve 2016 yıllarında güncellenmişti.

Bildiğiniz gibi, Hematoloji alanında bilgiler sürekli yenilenmekte ve gelişmektedir. Bu nedenle tekrar güncellenen kılavuz ile üyelerimize ve hekimlerimize yardımcı olmak, bizim için çok önemlidir.

Kılavuzun güncellenmesinde yoğun emek ve ayırdıkları zaman için Multipl Myelom Bilimsel Alt Komite Başkanı Doç. Dr. Ömür Gökmen Sevindik ve BAK sekreterlerine, Multipl Myelom Ustalık Sınıfı'na ve kılavuz web sayfamızda askıda iken görüş bildiren tüm değerli üyelerimize çok teşekkür ederim.

Tüm eğitim kitapçıklarının yararlı olması dilekelerimle, saygılarımı sunarım.

**Prof. Dr. Güner Hayri Özsan**

Türk Hematoloji Derneği Başkanı





## ÖNSÖZ

Multipl Myelom özellikle yeni ajanların kullanıma girmesi ile malign hematoloji alanında son yıllarda en iyi sağkalım avantajının sağlanabildiği hastalıklardan biri olmuştur.

Türk Hematoloji Derneği (THD) Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi (MM BAK) ve THD Multipl Myelom Akademisi olarak birincil önceliğimiz ülkemizde de hastalarımızın ideal tedavi rejimlerine erişimini ve bu erişim sonucunda bahsettiğimiz sağkalım uzamasının ülkemizde de net ve dökümanate bir şekilde gözlenebilmesini sağlamaktır.

Bu noktada özellikle hem hekim hem de hastalarımızı dinlediğimiz ve görüşlerini aldığımız çeşitli platformlarda, Myelom pratiği açısından en önemli karşılanmamış ihtiyaçlardan birisinin rutin aralıklar ile güncellenen ve hem tanı, hem de tedavi sürecinde ülke genelinde standardizasyonu sağlayabilecek ulusal kılavuzlar olduğunu gözlemledik.

Öncelikle mevcut kılavuzun hazırlanmasında, biraz önce bahsi geçen karşılanmamış klinik ihtiyaç doğrultusunda, ciddi temel oluşturan önceki Myelom kılavuzlarının gelişim sürecinde rol almış tüm emeği geçenlere teşekkürü borç biliriz.

Multipl Myelom pek çok hematoloğun da dikkatini üzerine çeker şekilde çok hızla bilimsel birikimin arttığı bir hastalık haline gelmiştir. Hemen her sene standart tedavi yaklaşımlarını etkileyecek ve değiştirecek pek çok klinik çalışma sonuçlanmaktadır.

Yoğun ve hızlı literatür birikimini takip etmek ve bu takip neticesinde standart yaklaşımları belirlemek her geçen sene daha da zorlaşmaktadır.

Bütün bu zorluklara göğüs gererek, ekip çalışmasının mükemmel bir örneğini gerçekleştiren ve THD Multipl Myelom Akademisi üyelerimize sonsuz teşekkürlerimi sunmak ve bir miktar dahi tanısal süreçlerde ve tedavide standardizasyonu yakalayabilme noktasında katkımız olur ise ülke bilimi adına sonsuz mutluluk duyacağımızı belirtmek isterim.

THD Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi ve THD Multipl Myelom Akademisi Adına

**Doç. Dr. Ömür Gökmen Sevindik**



### Katkı sağlayanlar

Ahmet Kürşad Güneş	İtir Şirinoğlu Demiriz
Ali İhsan Gemici	Nilay Ermantaş
Atakan Tekinalp	Pelin Aytan
Ayfer Gedük	Senem Maral
Can Özlü	Utku İltar
Demet Çekdemir	Ümit Yavuz Malkan
Esra Sarıbacak Can	Vedat Aslan
Hakkı Onur Kırkızlar	

### Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu

Başkan	: Güner Hayri Özsan
İkinci Başkan	: Şule Ünal Cangül
Genel Sekreter	: Muhlis Cem Ar
Araştırma Sekreteri	: Meltem Kurt Yüksel
Sayman	: Reyhan Küçükkaya
Üyeler	: Neslihan Andıç
	: Leylagül Kaynar

### Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi (2018-2020)

Başkan	: Ömür Gökmen Sevindik
Sekreterler	: Hakkı Onur Kırkızlar
	: Ayşe Salihoğlu
	: Utku İltar



## MULTİPL MYELOM

### I. Epidemiyoloji

Multipl Myelom tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturur. Amerika'da her yıl yaklaşık 30.000 kişi multipl myelom tanısı almakta ve 12.000 kişi hastalık nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Ne yazık ki ülkemiz verileri güvenilir bir şekilde elde olmadığından özellikle Amerika verilerinden yola çıkarak her sene ülkemizde yaklaşık 7.500 hastanın myelom tanısı alacağını ve her sene 3.000 kişinin hastalık nedeni ile hayatını kaybedeceğini öngörebiliriz. Hastalık insidansı 100.000'de 5 ile 7 arasında değişmektedir. Ortanca tanı yaşı 66-70 olup hastaların %37'si 65 yaş altında; yalnızca %2'si 40 yaş altında tanı almaktadır. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık gözlenmektedir. Genetik kalıtsal bir hastalık olmamakla birlikte nadir ailesel olgular bildirilmektedir. Özellikle siyah ırkta diğer ırklara oranla daha fazla görülmektedir. Proteozom inhibitörleri ve immünomodülatör ilaçların hastalıkta kullanıma girmesi ile birlikte 5 yıllık genel sağkalım %25-34'ten %49-56'lara kadar yükselmiştir. Günümüzde özellikle myelom tedavisi konusunda uzmanlaşmış klinikler hastalarında 7 yılı aşan ortanca sağkalım süreleri bildirebilmektedirler. Ancak tedavide yaşanan pek çok olumlu gelişmeye rağmen multipl myelom halen kür elde edilebilen bir hastalık değildir.

### II. Multipl Myelom'da Tanı ve Risk Belirleme

Hastaların neredeyse tamamında, MM tanısı konulmadan önce asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gamopati (Monoclonal gammopathy of undetermined significance=MGUS) mevcut olduğu kabul edilmektedir. Klinik olarak heterojen bir hastalık olan MM, genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz-sinsi myelom (Smoldering Multipl Myeloma-SMM) ve tedavi gerektiren aktif MM olmak üzere sınıflandırılabilir.



Multipl Myelom tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından revize edilmiştir (Tablo 1). Belli belirteçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemde yaklaşık %80'inin tedavi gerektiren myeloma evrilmesi bu kriterlerin IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren myelomu tanımlayan CRAB (Hiperkalsemi, Böbrek Yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı) bulgularına üç yeni belirteç eklenmiş (SLiM-kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC ratio) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) ve tedavi gerektiren myelomu tanımlayan bulgular bütününe myelom Tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events-MDE) adı verilmiştir (Tablo 2).

Multipl Myelom için pek çok risk belirleme sistemi geliştirilmiş, bunlardan en geniş kabul gören sistem olan Uluslararası Skorum Sistemi (ISS) yakın dönemde LDH ve sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde güncellenmiştir (Revised ISS-R-ISS) (Tablo 3). Yine MM tanısı konan hastalarda hastalık seyrinin öngörülmesini sağlayan pek çok farklı, hastaya veya hastalığa özgü faktör bulunmaktadır (Tablo 4). MM öncülü durumlar için de geniş hasta serilerinin izlemi sonucunda ilerleme riskinin öngörülmesinde belli faktörler tanımlanabilmiştir (Tablo 5).



Tablo 1. Myelom, İlişkili ve Myelom Öncülü Durumların Tanı Kriterleri

<p><b>MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati)</b>  <b>IgM dışı MGUS (IgG &amp; IgA) [Bütün kriterler karşılanmalı]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum M (Monoklonal) Proteinini</li> <li>&lt;3 g/dL</li> <li>Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı &lt;%10*</li> <li>İdrar M proteinini &lt;500 mg/24 saat</li> </ul> <p><b>IgM MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum M Proteinini IgM &lt;3 g/dL</li> <li>Kemik İliği Lenfoplazmositer Hücre İnfiltrasyonu</li> <li>&lt;%10*</li> <li>Lenfoplazmasitik süreçle bağlı B semptomları, anemi, hiperviskozite, organomegali, lenfadenopati olmaması</li> </ul> <p><b>Hafif Zincir MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anormal Serum FLC Oranı (&lt;0,26 veya &gt;1,65): Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise FLC Oranı &gt;1,65, artmış olan lambda ise FLC Oranı &lt;0,26 ) (son dönem böbrek yetmezliğinde referans değerler 0,37-3,1 olarak kullanılması uygun olacaktır.)</li> <li>İmmündefiksasyonda immünglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması (IgD ve IgE tipinin de ayırt edilmesi uygundur.)</li> <li>Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı &lt;%10*</li> <li>İdrar M proteinini &lt;500 mg/24 saat</li> </ul> <p>ve</p> <p>Hiçbir myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması ve Amiloidozun eşlik etmemesi</p>	<p><b>SMM (Smoldering Multipl myelom)</b>  <b>Serum M Proteinini</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 g/dL</li> <li>veya</li> <li>İdrar M Proteinini ≥ 500 mg/ 24 saat</li> <li>ve/veya</li> <li>Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı % 10-60*</li> <li>ve</li> <li>Amiloidozun eşlik etmemesi</li> <li>ve</li> </ul> <p>Hiçbir Myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması</p>	<p><b>Multipl myelom</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı ≥%10*</b></li> <li>veya</li> <li>Biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom</li> <li>ve</li> <li>Myelom Tanımlayıcı Olay Varlığı:</li> <li>En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması (Tablo 2)</li> <li>veya</li> <li>En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması (Tablo 2)</li> </ul>
---	---	---

\*Klonalite akış sitometri, immünhistokimya veya immünfloresan yöntemler ile kappa veya lambda kısıtlılığının saptanması ile ortaya konabilir. Kemik iliği plazma hücre oranı aspirasyon veya biyopsi ile değerlendirilebilir, eğer iki değer arasında uyumsuzluk söz konusu ise yüksek değer kullanılmaktadır. SLiM ve CRAB (Altta yatan plazma hücre proliferasyonu ile karakterize hastalığa atfedilebilecek uc organ hasarı kanıtı) bir bütün olarak Myelom Tanımlayıcı Olaylar olarak isimlendirilmiştir (MDE).



**Tablo 2. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MDE)**

SLiM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
<ul style="list-style-type: none"><li>• (S) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı <math>\geq</math>60,</li><li>• (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı <math>\geq</math>100*,</li><li>• (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• (C) Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması,</li><li>• (R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması,</li><li>• (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması,</li><li>• (B) Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon. PET'de artmış FDG tutulumu olması gerekmez).</li></ul>

\* Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır. Eğer tek MDE Serbest Hafif Zincir oranı bozukluğu ise özellikle etkilenen hafif zincirin idrar atılımının da olduğunun gösterilmesi ve bu doğrultuda klinik değerlendirme yapılması önemli olacaktır.

**Tablo 3. Soliter Plazmasitom ve Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri**

**Soliter Plazmasitom Tanı Kriterleri (Bütün kriterler karşılanmalı)**

Kemik veya yumuşak doku kökenli biyopsi ile kanıtlanmış tek plazmasitom ve Kemik taramalarında ve görüntüleme tetkiklerinde birincil lezyon dışında ek tutulumun olmaması (Tüm vücut BT, vertebral kuşak ve pelvik MR veya PET-BT) ve Uç organ hasarının olmaması ve

Kemik iliğinde klonal plazma hücre artışının olmaması

Eğer kemik iliğinde klonal plazma hücre artışı mevcutsa ve bu oran %10'un altında ise: Minimal ilik tutulumu ile seyreden Soliter Plazmasitom tanısını kullanmak gerekmektedir.

**Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri**

Periferik kanda dolaşan plazma hücre oranının %5 veya üzerinde olması veya periferik kanda dolaşan plazma hücre sayısının 500/mikroL'nin üzerinde olması



Tablo 4. Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları

Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları	Serum M Proteini (g/dL)	İdrar M Proteini (mg/gün)	sFLC (sSHO)	Tutulu Hafif Zincir (mg/dL)
Oligosekretuar Myelom	<1	<200	Normal/ Anormal	<10
Gerçek Non-sekretuar Myelom	IF negatif	IF negatif	Normal	Normal

**IMWG Ölçülebilir Hastalık Tanımı:** Serum M proteininin  $\geq 1$  g/dL olması **veya** 24 saat idrar M proteininin  $\geq 200$  mg olması **veya** serum tutulu serbest hafif zincir düzeyinin  $\geq 10$  mg/dL olması (Serbest hafif zincir oranının bozuk olması şartı ile).



Tablo 5. Güncel Risk Belirleme Sistemleri

**Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)1**

I. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi <3,5 mg/L ve Serum Albumin Düzeyi  $\geq$ 3,5 g/dL

II. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması

III. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi  $\geq$ 5,5 mg/L

ISS'ye göre ortanca genel sağkalım

ISS evre I: 62 ay

ISS evre II: 44 ay

ISS evre III: 29 ay

**Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)2**

ISS evre gruplarına ek olarak

İnterfaz FISH ile kromozomal anomaliler

Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı

Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu

LDH

Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi

Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi

**Yeni risk modellenmesi (R-ISS)**

**R-ISS evresi**

I. ISS evre I ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH

II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması

III. ISS evre III'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı

R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalım

R-ISS evre I: Ortanca sağkalıma erişilememiş

R-ISS evre II: 83 ay

R-ISS evre III: 43 ay





Tablo 6. Multipl Myelomda Yüksek Riskli Belirleyen Faktörler

Hastaya Özgül Faktörler	Hastalığa Özgül Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaş</li> <li>Komorbiditeler (Kardiyak Hastalıklar, Diabetes Mellitus gibi)</li> <li>Düşük performans durumu</li> <li>Böbrek hastalığı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ISS evresi-R-ISS evresi</li> <li>Kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı</li> <li>Yüksek LDH, Plazmablastik hücre morfolojisi</li> <li>Artmış plazma hücre proliferasyon hızı</li> <li>Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu</li> <li>Yüksek sayıda (&gt;400 hücre/ mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı*</li> <li>İlik dışı hastalık (Ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi)</li> <li>Yanıtsızlık durumu (Optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler)</li> <li>Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler)</li> <li>İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt</li> </ul>
<p><b>Kötü Prognostik Sitogenetik Anomaliler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kompleks karyotipik anomali</li> <li>t(4;14)*, t(14;16)*, t(14;20)*</li> <li>del 17p* (heterozigot TP53 mutasyonuna neden olur)</li> <li>1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)*</li> <li>Yüksek Riskli Gen Ekspresyon Profili</li> <li>1p delesyonları</li> <li>Hipodiploidi</li> </ul> <p>*Bu genetik anomalilerin herhangi ikisinin birlikte varlığı Double Hit, üçünün birlikte varlığı Triple Hit Myelom olarak adlandırılmaktadır.</p>	<p><b>Kötü Prognostik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (Standart risk veya nötral etki)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trizomiler (Tek sayılı kromozomların trizomileri) (1,13,21 hariç)</li> <li>t(6;14)</li> <li>t(11;14)*</li> <li>Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir)</li> </ul> <p>*Plazma hücreli lösemi veya AL-amiloidoz ile ilişkili olabilir.</p> <p>Not: Daha önce del13q'da kötü risk grubundaydı ancak neredeyse çoğu myelom hastasında saptandığından dolayı risk gruplandırmasından çıkarılmıştır.</p>



Tablo 7. Myelom Öncülü Durumlarda Riski Belirleyen Faktörler

**Yüksek Riskli Smoldering Multipl Myelom\***

- Mayo: Serum M Protein düzeyi  $\geq 3$  g/dL, Kemik iliğinde Klonal Plazma Hücre Oranı  $\geq 10$ , SHO  $>8$  (tutulu/tutulu olmayan SHD)
- İspanyol Grubu: Kemik iliğinde Klonal Plazma Hücre Oranı  $\geq 10$ , kemik iliğinde immünofenotipleme ile normal plazma hücre yokluğu (aPC/nPC  $> 95$ ) (aPC:Anormal plazma hücresi/Normal plazma hücresi), bir veya daha fazla immünglobinde immünparezi
- Ek Olarak Diğer Çalışmalarda Kötü Prognostik Rolü Gösterilmiş Durumlar
- Anormal sFLC Oranı (8-100)
- IgA SMM
- İki tutulu olmayan Ig izotipinin düşüklüğü ile karakterize immün parezi
- Del 17p veya t(4,14) veya t(4 amp
- İlerleyiş hızı\*
- Kemik iliği klonal plazma hücre oranının %50-60 arasında olması
- Periferik kanda artmış dolaşan plazma hücre sayısı
- Diffüz değişiklikler gösteren MR, veya MR'da bir adet fokal lezyon
- PET-BT'de altta yatan osteolitik kemik yıkımının gösterilemediği fokal lezyon artmış FDG tutulumu
- İlerleyici Hastalık: 6 aylık periyot içerisinde ölçülen iki serum M protein değerinde %25'in üzerinde artış

**Yüksek Riskli MGUS\***

- Serum M Proteini Düzeyi  $\geq 1,5$  g/dL veya
- IgG dışı ağır zincir tutulumu veya
- Anormal sFLC Oranı ( $<0,26$  veya  $> 1,65$ )

**Yeni/Revize IMWG Risk Belirleme Kriterleri:**

- Kemik iliğinde %20'nin üzerinde klonal plazma hücre artışı (KİPH  $> 20$ )
- M protein miktarının 2 g/dL'nin üzerinde olması (M protein  $> 2$  g/dL)
- Serbest hafif zincir oranının 20'nin üzerinde olması (SHO $>20$ )

Bahsi geçen risk faktörlerinin hiçbirini içermeyen hastalarda düşük risk, en fazla birini içeren hastalarda orta risk, iki veya daha fazlasına sahip hastalarda yüksek riskli Smoldering Myelom'dan bahsetmek mümkündür ve bu modellemeye göre yüksek riskli Smoldering Myelom hastalarında 2 yıl içerisinde tedavi gerektiren Multipl Myelom'a dönüşüm oranı %46'dır.



## MULTİPL MYELOM'DA TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMI

### Yeni Tanı Almış Multipl Myelom'da Ön Değerlendirme ve Tedavi Yaklaşımı

Yeni tanı MM hastalarının başlangıç değerlendirmesinde yapılması uygun olan incelemeler aşağıda özetlenmiştir. Bu incelemelerin tam olarak yapılması, hastanın yanıtının net olarak değerlendirilebilmesine imkan sağladığı için önem taşır.

#### Laboratuvar tetkikleri:

Hemogram,

Periferik kan yayması,

Serum BUN, kreatinin, elektrolitler (kalsiyum ve fosfor dahil), karaciğer fonksiyon testleri

Serum albümin düzeyi ve total protein

Kreatin klirensi, (eGFR veya 24 saatlik idrar ile) (eGFR 70 yaş üzerindeki hastalarda, aşırı kaslı veya kilolu hastalarda ve gebelerde yanlış sonuç verebilir.)

Nütrisyonel faktörler (Ferritin, B12)

Beta-2 mikroglobulin,

Serum ürik asit düzeyi,

Serum LDH düzeyi,

Serum protein elektroforezi (**M-protein kantitasyonu ile**),

Serumda immüfiksasyon elektroforezi,

Kantitatif serum immünglobulin düzeyleri (IgA,G,M), (IgA tipi myelomda total IgA düzeyi M protein miktarını daha iyi gösterebilir)

Serumda **SERBEST** kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri ve oranı (serumda total hafif zincir düzeyi ölçümünün değeri ve yeri **yoktur**)



Yirmi dört saat idrarda total protein miktarı ve total hafif zincirler (idrarda serbest hafif zincir testi yanlış sonuç verdiği için **yapılmamalıdır**),

İdrar protein elektroforezi, idrar **M-protein kantitasyonu ile**

İdrar immüfiksasyon elektroforezi

Hiperviskozite bulguları mevcut ise serum viskozitesi çalışılabilir.

Serum protein elektroforezinde mutlaka M protein komponenti veya komponentlerinin kantite edilerek raporlanması gerekmektedir. Özellikle idrar protein elektroforezi idrar M proteini kantitasyonunu sağlayacağından mutlaka çalışılmalıdır. Serum immüfiksasyonunda izole hafif zincir bandı gözlenen hastalarda, IgD ve E ile de immüfiksasyon elektroforezinin değerlendirilmesi oldukça nadir görülen IgD ve E myelomun da tespitine imkân sağlayacaktır. AL Amiloidoz düşünülen hastalarda Troponin T ve NT-ProBNP düzeyleri de çalışılabilir.

**THD-MM BAK idrar (spot veya 24 saat) serbest hafif zincir düzey ölçümünü hiçbir durumda uygun bulmamaktadır.**

Serum beta-2 mikroglobulin, LDH düzeyi ve albumin seviyesi R-ISS prognostik skor değerlendirmesi için gereklidir. **Serum beta-2 mikroglobulin düzeyi takip veya yanıt parametresi olarak kullanılmamalıdır.** Nüks hastalık durumunda prognostik önemi nedeni ile tekrar çalışılabilir.

### **Kemik iliği tetkikleri:**

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi tanı için gereklidir. Tanı için gerekli olan %10 ve üzerinde klonal plazma hücre oranını, çoğu hastada gösterilebilir ancak kemik iliğindeki yamalı tutulum nedeniyle hastaların %4'ünde bu oran %10 altında izlenir. Bu hastalarda farklı noktalardan birkaç biyopsi gerekli olabilir veya MR veya PET-BT ile gösterilen fokal lezyondan örnekleme düşünülebilir.

Kemik iliği biyopsi örneğinde Hematoksilen-Eozin boyasıyla ve aspirasyon örneğinde Wright boyasıyla yapılacak olan inceleme ile plazma hücre oranları elde edilir. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde



saptanan bu plazma hücre oranları farklı ise yüksek olan plazma hücre oranı esas alınır. CD138, kappa veya lambda hafif zincirler için yapılan akım sitometrik analiz veya immün histokimyasal incelemeler, plazma hücre oranının tespiti amacıyla kullanılmamalıdır, zemindeki boyanma ve ek teknik nedenlerle abartılı sonuçlar elde edilebilir.

Günümüzde, prognoz belirlenmesinde ve tedavi seçiminde genetik özellikler de dikkate alınmaktadır. Bu konudaki en önemli inceleme, **plazma hücrelerinde yapılan interfaz FISH tekniğidir. Bu inceleme için ideal olan myelom hücrelerini ayırtıldığı yöntemlerdir** [cİg FISH veya hücre ayırımı (cell sorting)]. FISH, myelom hücre popülasyonunda değil de tüm kemik iliği hücrelerinde yapılırsa, yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle FISH panelini çalışacak olan merkezin myelom hücrelerinin ayırtılması konusunda donanımlı ve tecrübeli olması gerekmektedir. FISH panellerinde, translokasyon problemlerinin yanı sıra trizomilerin de tespitini mümkün kılacak sentromerik problemlerin de yer alması uygun olacaktır.

Günümüzde bazı merkezler multipl myelomda metafaz elde edilmesindeki sorunlardan dolayı konvensiyonel karyotipleme (sitogenetik) yapmayı bırakmıştır. FISH ile del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), +1q veya del1p anomalisi saptanan hastalar yüksek riskli hastalardır ve MM olgularının %25'ini oluşturur. Bu değişikliklerden en sık görülenleri del17p, t(4;14) olup, t(14;16), t(14;20) daha az sıklıkta görülürler. Eğer yukarıda sıralanan FISH analizlerin hepsi yapılamıyor (trizomi problemleri dahil) ve bir seçim yapmak gerekiyorsa, del17p ve t(4;14) en önemli incelemeleri oluştururlar.

Kemik iliği örnekleri alınır iken akış sitometrik analiz için de mutlaka örnek alınmalı ve plazma hücrelerinin tespitine izin verecek ideal paneller ile akış sitometri de mutlaka çalışılmalıdır. Akış sitometri etkin kullanılır ve ideal teknik ile uygulanır ise tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık varlığının analizi de mümkün olabilecektir. Akış sitometriden net sonuç alınabilmesi için ayrılacak kemik iliği örneğinin mümkünse ilk aspirasyon örneği olması ve hacim olarak en az 2 cc kemik iliği içermesi önemlidir. Hem sitogenetik hem de akış sitometrik analizler yapılacak



ise bu analizlerin iki farklı kemik iliği bölgesinden aspire edilecek ilk örnekler olmasına özen gösterilmelidir.

FISH panellerinin yanısıra ileri jenerasyon dizileme (NGS) veya gen ekspresyon profili (GEP) gibi ileri genetik analizler de hem hastalığa özgül tedavi seçimi noktasında yardımcı olabileceği gibi hem de daha net bir prognoz belirleme imkanı sağlayabilecektir. Özellikle MM tedavisinde uzmanlaşmış ünitelerin bu ileri genetik yöntemlerden faydalanması kaçınılmazdır. NGS aynı zamanda minimal kalıntı hastalık ölçümü için de ideal ve mükemmel bir araçtır.

### Görüntüleme:

Multipl myelomda görüntüleme tanısal değerlendirme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi aşamalarında oldukça önemlidir. Günümüzde önerilen görüntüleme yöntemlerini **tüm vücut düşük doz BT (TVDD-BT), PET-BT ve tüm vücut MR** (veya, spinal ve pelvik MR'ı içeren semptomatik bölgenin MR ile görüntülenmesi) oluşturmaktadır. Her üç görüntüleme yönteminin multipl myelomda kemik lezyonlarını saptamada başarısı yüksektir. Yöntemler arasındaki tercih görüntüleme yöntemine ulaşılabilirlik, görüntüleme yönteminin maliyeti ve merkezin tercihi yanında belli başlı klinik özelliklere göre değişebilir.

**TVDD-BT** ile hastada radyasyona maruziyet diğer BT protokollerine göre daha azdır, hızlı uygulanabilen pratik bir yöntemdir ve ayrıca maliyet etkin bir görüntüleme yöntemidir. Önerilen **standart kemik hastalığı tarama yöntemi** olarak kabul edilmektedir.

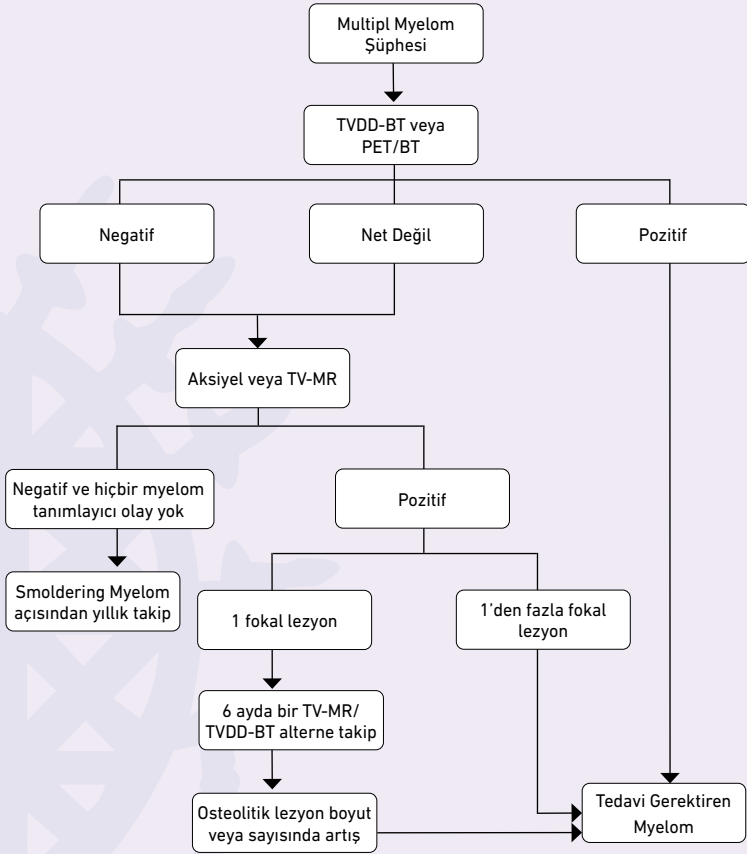
Smoldering MM düşünülen hastalarda eğer mümkünse **tüm vücut MR**, mümkün değilse en azından spinal bölge ve pelvik kemiklerin MR ile değerlendirilmesi tedavi kararını değiştirecek olan fokal lezyonların varlığı veya yokluğunu gösterebilmek için önerilir. MR ile görüntüleme, kemik iliği lezyonlarının değerlendirilmesi açısından en duyarlı yöntemdir. Spinal kord basısı düşünülüyor ise öncelikle tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Radyasyon maruziyetine neden olmaz. Ancak pratik değildir. Tanı aşamasında MR PET-BT'ye göre daha duyarlı olduğu



bildirilmekle birlikte tedavi yanıtının değerlendirilmesi aşamasında MR ile yalancı pozitiflik daha yüksektir. MR kemikteki rezidü lezyon ile yeniden yapılanma ayırımını yapmakta yetersiz kalmaktadır.

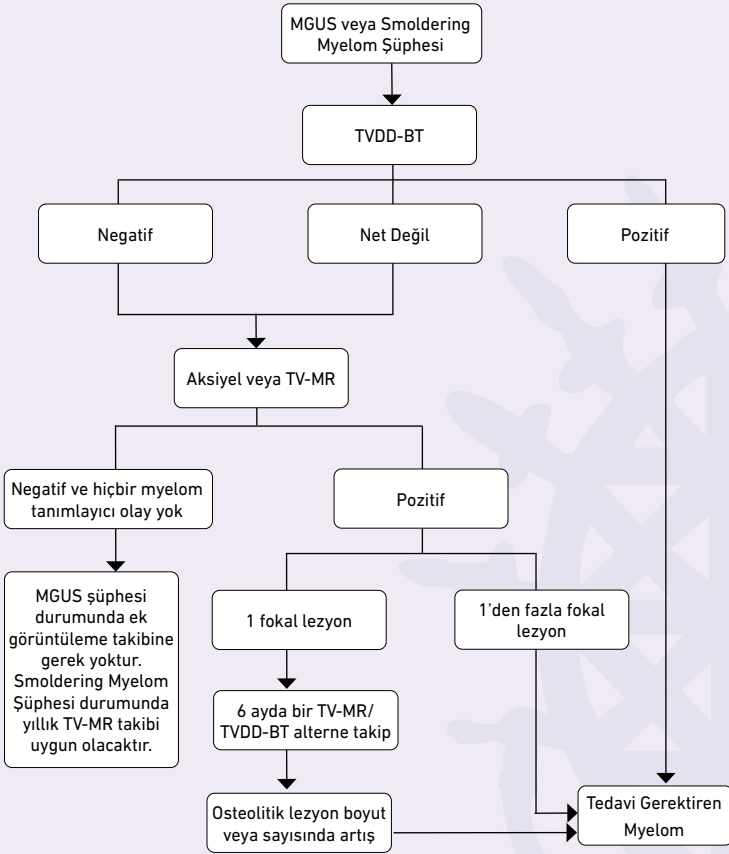
Eğer tüm vücut BT'ye erişim mümkün değil ise veya minimal kalıntı hastalık değerlendirilmesinde kullanılacak tek parametre görüntüleme ise kemik hastalığı taranmasında **PET-BT**, TVDD-BT'ye alternative olarak önerilebilir. PET-BT özellikle ekstremiteler hastalık ve plazmositom araştırılmasında güvenilir ve önerilen bir yöntemdir. Soliter plazmositom tanısı ile radyoterapi planlanan bir hastada mutlaka diğer plazmasitomların veya litik lezyonların varlığını dışlayabilmek için PET-BT uygulanmalıdır. PET-BT, TVDD-BT'ye göre daha fazla radyasyon maruziyetine neden olur ve daha pahalıdır. Kraniumdaki lezyonları tespit etmede yetersiz kalmaktadır. Yüksek doz steroid kullanılan veya hiperglisemik olan hastalarda yalancı negatif sonuçlar izlenebilir. Ekstremiteler hastalık yeni tanı hastalarda %1-2 oranında gözlenirken; %8 hastada myelomun ileri dönemlerinde de saptanabilir. \*(Short KD et al. Leukemia 2011;25(6):906-908)

Kemik hastalığının değerlendirilmesinde direkt grafi ile görüntülemenin duyarlılığı düşüktür. Çalışmalarda, TVDD-BT ile gösterilebilen lezyonların direkt grafi ile %20'sinin yakalanamadığı bildirilmiştir. BT, MR ve PET-BT yapılamayan hastalar için tercih edilebilir.



Figür 1: IMWG MM'de Görüntüleme Algoritması





**Figür 1:** IMWG MM'de Görüntüleme Algoritması



### III. MGUS ve SMM Yönetimi

MGUS ve SMM tedavi gerektiren multipl myelomun öncül klonal lezyonlarıdır. Hemen her myelom olgusu bu öncül lezyonlardan evrilmektedir. Bu nedenle bahsi geçen öncül lezyonların doğru ve zamanında tanısı ciddi bir klinik ihtiyaçtır (Tablo 1).

**Herhangi bir nedenle olası eşlik eden monoklonal gamopati taraması yapılacak ise (MGUS, MGCS, SMM veya tedavi gerektiren MM) minimum taramanın serum protein elektroforezi, serum immüfiksasyon elektroforezi ve serum serbest hafif zincir düzeylerinin tayinini kapsamaması, eğer eşlik eden olası MGRS ve/veya amiloidoz şüphesi mevcut ise idrar immüfiksasyon elektroforezinin de eklenmesi uygun olacaktır.**

Her ne kadar günümüzde bu öncül lezyonları tespit ettiğimiz hastalarda rutin, hastalık gelişmesini önleyici tedavilerden bahsedemsek de bu yönde pek çok klinik çalışma yapılmakta ve dizayn edilmektedir. Hele ki yüksek riskli SMM hastalarında 2 yıl içerisinde %50'ye varan tedavi gerektiren myeloma ilerleme söz konusu iken bu tarz çalışmaların desteklenmesi önem arz etmektedir.

MGUS prevalansı yaşla artmakla birlikte 50 yaş üstü popülasyonda %3,5'tir. Özellikle erkeklerde kadınlara oranla 2 kat, Afrika kökenlilerde de diğer popülasyonlara oranla 3 kat daha fazla görülmektedir. **Henüz asemptomatik bireylerde rutin tarama programları önerilmemektedir.**

Myelom'da da olduğu gibi en sık tutulan ağır zincir IgG olup, IgG dışı MGUS'ler sinsi veya aşikar myeloma, nadiren AL amiloidoza veya diğer lenfoproliferatif neoplazilere ilerleyebilmektedir. IgM MGUS tüm hastaların yaklaşık %15'ini oluşturur iken sinsi veya aşikar Waldenström Makroglobulinemi'sine ilerleme potansiyeli ile farklılık arz eder. IgM MGUS nadiren lenfomalara, AL Amiloidoz ve IgM Myelom'a da ilerleyebilmektedir. İzole hafif zincir MGUS'ler de hafif sinsi veya aşikar myeloma, AL amiloidoza veya hafif zincir depo hastalıklarına ilerleme gösterebilmektedir.



MGUS her ne kadar önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati olarak da anlandırılrsa da çeşitli böbrek hasarı ve etkilenimleri ile seyreden renal önemi olan monoklonal gamopati (MGRS), nörolojik önemi olan monoklonal gamopati (MGNS), deri önemi olan monoklonal gamopati (MGDS) gibi artık klinik önemi belirlenebilen monoklonal gamopati (MGCS) gibi alt tanısıl gruplar da literatürde fazlasıyla yer bulmaya başlamıştır. **Monoklonal gamopati ile ilişkili olası herhangi bir klinik anlamlı durum şüphesinde hasta mutlaka plazma hücre hastalıkları konusunda uzman bir enstitü tarafından değerlendirilmelidir.**

#### **MGUS ile birliktelik gösterebilen klinik durumlar:**

**Dermatolojik:** Edinsel C1 inhibitör eksikliği, Kriyoglobulinemi, Nekrobiyotik Ksantogranulom, Schnitzler sendromu

**Endokrinolojik:** İnsulin otimmün sendrom

**Hematolojik:** Edinsel Von Willebrandt sendromu, soğuk aglütininin hastalığı, TEMPI, İmmün Trombositopeni

**Romatolojik:** Skleromiksödem

**Nefrolojik:** Anti glomerüler bazal membran hastalığı, C3 glomerulonefriti, yoğun birikim hastalığı (Dense deposit disease), fibriller glomerulonefrit, immünotaktoid glomerulonefriti, hafif zincir proksimal tübülopatisi (Fanconi sendromu), membranöz nefropati, monoklonal immüoglobulin depo hastalığı, monoklonal gamopati ile birliktelik gösteren ilerleyici glomerulonefrit, AL, AH veya ALH amiloidoz, tip1 ve 2 kriyoglobulinemiler

**Nörolojik:** CANOMAD (kronik ataksi nöropatisi, oftalmopleji, IgM MGUS, soğuk aglütinin ve disialosyl antikörleri), POEMS (Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamopati (çoğunlukla lambda hafif zincir), deri değişiklikleri), sensorimotor nöropati, sporadik geç başlangıçlı nemalin myopatisi

**Oftalmolojik:** Korneal bakır birikimi, kristalin keratopatisi

**Diğer:** Kapiller sızma sendromu, kristal depolayan histiyositoz



Bahsi geçen klinik durumların tanısıl sürecinde mutlaka monoklonal gamopati taramasına yer vermek gerekmektedir. Bahsi geçen klinik durumların eşliğindeki MGUS olgularında lenfoplazmositer hastalığa yönelik tedaviler ile hastalık yanıtları elde edilebilmektedir. Fakat bu tedavi girişimlerinin uzman kliniklerde uygulanması daha uygun olacaktır.

MGUS her yıl %1 olarak sabit bir tedavi gerektiren myeloma ilerleme söz konusudur. Yani her 100 MGUS hastasından biri bir yıl içerisinde myeloma evrilmektedir.

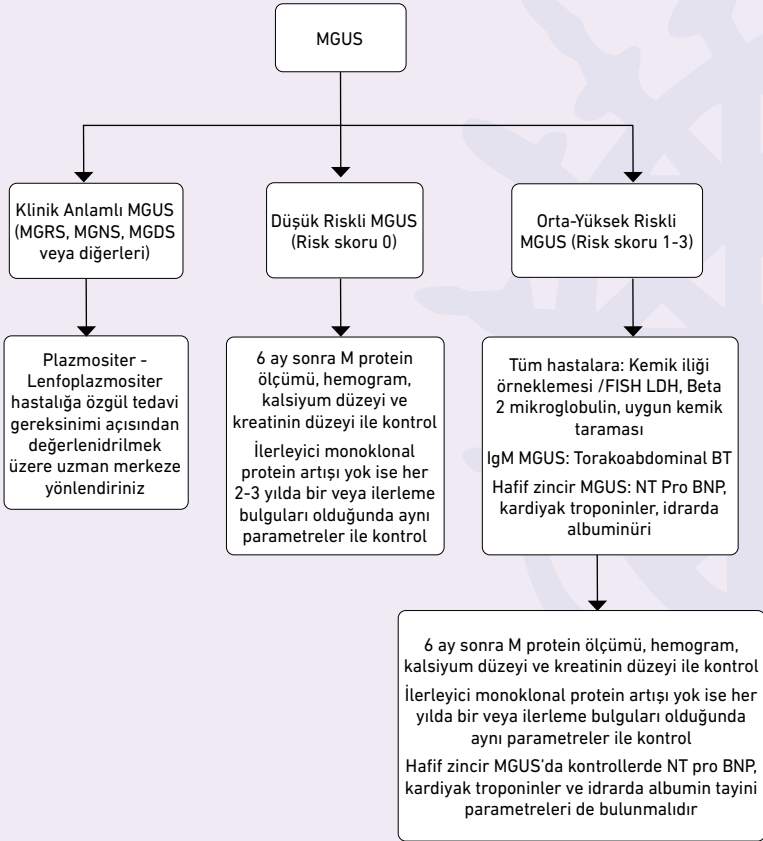
Bu oran SMM için sabit olmayıp, ilk 5 yıl her yıl için %10 sonraki yıllarda ise plato çizerek azalan bir ilerleme riski söz konusudur (sonraki 5 yıl için yıllık %3 sonrasında ise yıllık %1,5). Progresyon oranı özellikle t(4,14), del17p ve 1q amplifikasyonu olan hastalarda daha yüksektir.

Tanısal süreç açısından Tablo 6'da sıralanan MGUS açısından yüksek risk faktörlerinin hiçbirine sahip olmayan hastalarda kemik iliği örnekleme risk faktörlerinden birinin ortaya çıkmasına dek ötelenebilir. Aksi takdirde risk faktörlerinden yalnızca birine dahi sahip olan MGUS düşünülen hastalar ve SMM düşünülen hastalar mutlaka tanısal kriterler açısından değerlendirilmeli ve bu hastalara kemik iliği örnekleme yapılmalıdır. **Anormal sFLC oranı ile birlikte 24 saatlik idrarda 500 mg/dL üzerinde albüminüri de AL-Amiloidoz açısından uyarıcı olmalıdır.**

Hali hazırda MGUS veya SMM tanısı ile izlenen hastalarda **kemik ağrısı, halsizlik bitkinlik hali, konstitüsyonel B semptomları, nörolojik bulgular (nöropati, baş ağrısı, baş dönmesi, görme ve işitme problemleri), kanama, amiloidoz düşündürecek bulgular (makroglossi, nefrotik düzeyde proteinüri, restriktif kardiyomyopati, açıklanamayan artmış NT-Pro BNP düzeyleri veya hepatomegali), lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali, anemi, kreatininde artış, hiperkalsemi, serum M protein miktarında yüzde 50 veya üzerinde artış (mutlak artış 500 mg/dl veya üzerinde olmalı), serum M proteininin 3 g/dL'yi geçmesi, tutulu hafif zircirde yüzde 50 veya üzerinde artış olması**



veya tutulu hafif zincirin tutulu olmayan hafif zincire oranının 100 veya üzeri olması (tutulu hafif zincir düzeyinin 10 g/dL'nin üzerinde olması şartı ile) veya 24 saat idrar M proteininin 500 mg veya üzerinde olması durumunda kemik iliği örnekleme, gerekirse tutulu organ doku biyopsisi ve kemik hastalığı ve/veya olası lenfoproliferatif hastalıklar açısından uygun görüntüleme yöntemleri ile hasta ivedilikle hastalık ilerlemesi konusunda değerlendirilmelidir.



**Figür 2:** MGUS - MGCS Yönetimi



Daha önce de bahsedildiği gibi Sinsi Myelom'da (SMM) ilerleme riski sabit değildir ve ilk 5 yıl içerisinde en yüksek düzeydedir. Çeşitli risk belirleme sistemleri geliştirilmiş olmakla beraber en güncel ve valide edilmiş risk belirleme sistemi Mayo Klinik tarafından önerilen ve IMWG tarafından kabul görerek valide edilen Tablo 6'da yeni risk belirleme sistemi olarak vurgulanan 20/20/20 sistemidir.

### Yeni/Revize IMWG Risk Belirleme Kriterleri:

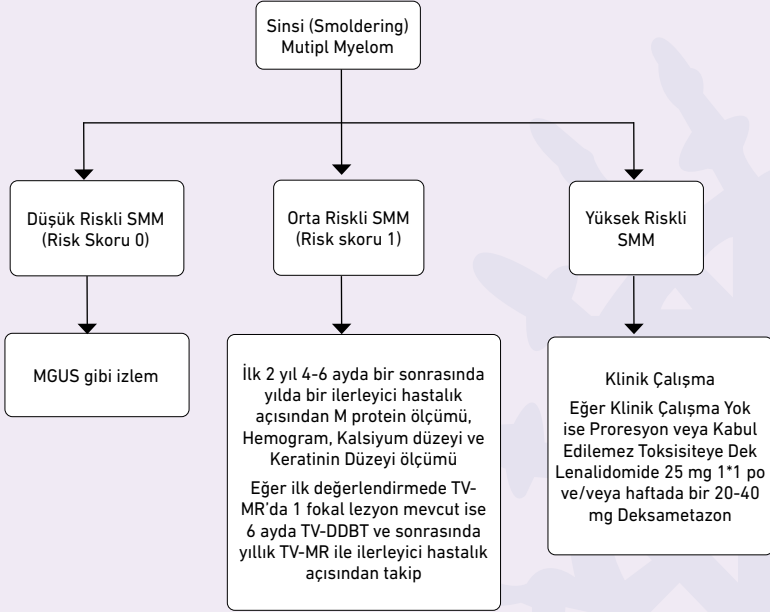
- Kemik iliğinde %20'nin üzerinde klonal plazma hücre artışı (KİPH >%20)
- M protein miktarının 2 g/dL'nin üzerinde olması (M protein >2 g/dL)
- Serbest hafif zincir oranının 20'nin üzerinde olması (SHO >20)

Bahsi geçen risk faktörlerinin hiçbirini içermeyen hastalarda düşük risk, en fazla birini içeren hastalarda orta risk, iki veya daha fazlasına sahip hastalarda yüksek riskli Smoldering Myelom'dan bahsetmek mümkündür ve bu modellemeye göre yüksek riskli Smoldering Myelom hastalarında 2 yıl içerisinde tedavi gerektiren Multipl Myeloma dönüşüm oranı %46'dır.

Her ne kadar düşük veya orta riskli sinsi myelomda myelom benzeri tedavilerin etkinliği net olmasa da İspanyol grubu ve ECOG grubunun iki önemli çalışması, 2 yıl içerisinde myeloma dönüşüm riskinin %50'lerde olduğu sinsi myelom hastalarında, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonunun hem anlamlı derecede aşikar myeloma dönüşümü engellediği hem de genel sağkalım açısından eşlenik popülasyona benzer bir beklenen sağkalımı mümkün kılabildiğini göstermiştir. Bahsi geçen çalışmalarda bu tedavi yaklaşımının tıbbin ilk ilkesi olan öncelikle zarar verme ilkesi doğrultusunda hastalara ek ciddi bir toksisite yüklenmediği de görülmüştür. **Bu nedenle THD MM BAK olarak her ne kadar ülkemizde ruhsatlandırılmamış olsa da yüksek riskli sinsi myelom hastalarının oral ve toksisitesi oldukça sınırlı lenalidomid ve/veya deksametazon tedavisi ile yönetilmesi benimsenmektedir. Daha küratif doz yoğun tedaviler açısından henüz çalışma sonuçlarının**



beklenmesinin uygun bir yaklaşım olacağı görüşümüzü belirtmekle birlikte bu hastaların klinik çalışmalara yönlendirilmesinin mutlak gerekliliğini de vurgulamaktayız.



**Figür 3:** Sinsi (Smoldering) Myelom Yönetimi



## IV. Multipl Myelom Tanıda ve Takipte Kullanılması Gereken Parametreler ve Zamanlamaları, Yanıt Kriterleri

Tablo 8: Multipl Myelom Tanısı Konmuş Hastalarda Takip Parametreleri ve Zamanlamaları Aşağıdaki Tabloda Özetlenmiştir

	Yöntem/Parametre	Tanıda	Yanıt Değerlendirmesinde	Takipte	Nükste
Kemik İliği	Plazmasitöz ve klonaliteyi kanıtlamak için kemik iliği sitolojisi ve biyopsisi	Zorunlu	Zorunlu*	Gereksiz	Zorunlu**
	Flow Sitometri	Önerilir	Opsiyonel	Gereksiz	Opsiyonel
	Sitogenetik	Zorunlu	Gereksiz	Gereksiz	Opsiyonel
Kan	İleri genetik analizler: GEP, NGS	Opsiyonel	Gereksiz	Gereksiz	Gereksiz
	Kan sayımı (Hemogram) ve periferik kan yayması	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu
	Serum protein elektroforezi ve serum immüfiksasyon elektroforezi	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu
	Serum serbest hafif zincir ölçümleri	Önerilir***	Önerilir***	Önerilir***	Önerilir***
	Serum immünglobulin düzeyleri	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu
	Böbrek ve Karaciğer fonksiyon testleri	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu
	Kalsiyum düzeyi	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu
	LDH düzeyi	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu
	Albumin ve Beta2 Mikroglobulin düzeyleri	Zorunlu	Önerilir/ Gereksiz	Önerilir/ Gereksiz	Zorunlu





Tablo 8 Devamı

İdrar	Proteinüri ve Bence Jones proteinlerinin varlığının tespiti için idrar örneği	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu	Zorunlu
	24 saat idrar biriktirilmesi	Önerilir†	Önerilir†	Önerilir†	Önerilir†
Gö-rüntü-leme	Düşük doz tüm vücut BT	Zorunlu	Gereksiz	Semptomatik ise	Önerilir
	PET/BT	Opsiyonel	Opsiyonel††	Semptomatik ise	Opsiyonel
	Tüm vücut MR	Opsiyonel	Gereksiz	Semptomatik ise	Opsiyonel

GEP: Gen Ekspresyon Paneli, NGS: Next Generation Sequencing (Yeni nesil dizileme), BT: Bilgisayarlı Tomografi, PET: Pozitron Emisyon Tomografisi, MR: Manyetik Rezonans görüntüleme, \*Tam yanıtli hastalarda zorunlu, \*\*Hafif zincir kaçışı veya oligosekretuar hastalık durumunda zorunlu, \*\*\*Hafif zincir hastalığında serum FLC (SHZo) takibi zorunludur, †Proteinüri var ise zorunlu, ††MRD (minimal kalıntı hastalık) negatifliğini doğrulamak için önerilir

THD MM BAK yanıt elde edilene dek yanıt değerlendirme testlerinin ayda bir veya 2 ayda bir, yanıt platosu elde edildikten sonra da aralıkları açılarak 3-6 ayda bir tekrarlanmasını önerir. Olası biyokimyasal progresyon durumunda takip aralıkları tekrar 1-2 aya düşürülmelidir.



Tablo 9: IMWG Multipl Myelom Yanıt Kriterleri

IMWG MRD Kriterleri (Tam yanıt elde edilmesi durumunda uygulanabilir)	
Kalıcı MRD Negatifliği	Hem kemik iliği (NGF veya NGS veya her ikisi) hem görüntüleme ile en az 1 yıl ara ile yapılmış 2 farklı değerlendirmede süregiden MRD negatifliği. Daha uzun süreli kalıcı MRD negatifliği ilerleyen dönemde de değerlendirilebilir (Örneğin 5. Yıldaki MRD negatifliği gibi).
FLOW ile MRD Negatifliği	En az 10 <sup>5</sup> hücrede bir veya daha yüksek hassasiyet ile Multipl Myelom için Euroflow MRD tespit standart işlem prosedürü (veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metot) uygulanarak yapılan NGF'de kemik iliği aspirasyonunda fenotipik olarak aberan klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi.
Sekanslama ile MRD Negatifliği	En az 10 <sup>5</sup> hücrede bir veya daha yüksek hassasiyet ile ve ClonoSeq platformu (veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metot) kullanarak kemik iliği aspirasyonunda klon varlığının DNA sekanslaması sonrası ikiden az örtüşen sekans okuması şeklinde tanımlanması durumunda NGS ile klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi.
Görüntüleme ile MRD Negatifliği	NGF veya NGS ile MRD negatifliğine ek olarak baz alınan PET BT'de artmış SUV tutulumu gösteren tüm bölgelerde tutulumun kaybolması veya tutulumun mediastinal kan havuzu SUV'si veya etraf normal doku düzeyinin altına düşmesi.
Standart IMWG Yanıt Kriterleri	
Mükemmel tam yanıt (mTY-stringent CR)	Tam yanıt kriterlerine ek olarak; • Hafif zincir oranının normal aralıklarda ölçülmesi ve • Kemik iliğinde immünhistokimyasal olarak klonal plazma hücrelerin yokluğunun gösterilmesi (immünhistokimya için; en az 100 plazma hücresinde $\kappa/\lambda$ oranının, $\lambda$ tutulumu olan hastalar için $\leq 4:1$ , $\lambda$ tutulumu olan hastalar için $\geq 1:2$ olması)
Tam yanıt (TY-CR)	• Serumda ve idrarda immünfiksasyon elektroforezinin negatif saptanması • Kemik iliğinde plazma hücreleri %5'in altında sayılması ve • Yumuşak doku plazmositomlarının tamamen kaybolması



Tablo 9 Devamı

Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY-VGPR):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ve idrar M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat immünofiksasyon elektroforezinde saptanabiliyor olması veya</li> <li>• Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalmaya ek olarak idrar M proteinin &lt;100 mg/24 saat olması</li> </ul>
Kısmi yanıt (KY-PR):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum veya idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise Serum M proteininde %50 veya daha fazla azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 veya daha fazla azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi veya</li> <li>• Eğer Serum veya idrar M proteinleri ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise M proteini kriteri yerine tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincirin arasındaki farkta %50 ve üzerinde azalmanın gösterilmesi veya</li> <li>• Eğer Serum veya idrar M proteinleri ile birlikte hafif zincir ölçümleri de ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise 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 ve</li> <li>• Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriterler ile birlikte gereklidir.</li> </ul>
Minimal Yanıt (MR)*	<p>Serum M proteininde <math>\geq</math>%25-<math>\leq</math>%49 azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde <math>&gt;</math>%50- <math>&lt;</math>%90 azalma olması ve</p> <p>Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriter ile birlikte gereklidir.</p>
Durağan (stabil) hastalık (DH-SD):	Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık



Tablo 9 Devamı

<p>İlerleyici (Progresif) Hastalık (PD- Progresyonsuz sağkalım ve/veya progresyona kadar geçen süre (TTP) ölçümünde sonlanım noktası olarak kullanılır):</p>	<p>Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 veya üzerinde artış varlığı;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Serum M-komponenti (mutlak artış <math>\geq 0,5</math> g/dL) veya</li><li>• İdrar M-komponenti (mutlak artış <math>\geq 200</math> mg/24 saat) veya</li><li>• Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark (mutlak artış <math>\geq 10</math> mg/dL) veya</li><li>• Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış <math>\geq 10</math>)</li></ul> <p>Veya</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması (1'den fazla lezyonun SPD nadirinden en az %50 veya daha fazla artış, veya daha önce kısa aksı 1 cm'nin üzerindeki bir lezyonun en uzun çapında %50 veya üzerinde artış)</li></ul> <p>Veya</p> <p>Eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/mikroL olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış</p>
<p>Klinik Nüks (Clinical Relapse-Yalnızca hastalısız sağkalım (DFS) hesaplanacak ise bir sonlanım noktası olarak kullanılır. PFS veya TTP hesaplanmasında sonlanım olarak kabul edilmez, opsiyonel olarak rapor edilebilir, genellikle klinik pratikte kullanılır):</p>	<p>Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir; Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yeni yumuşak doku plazmasitomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi (osteoporotik kırıkların dışında) veya</li><li>• Var olan plazmasitom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları çarpımında (SPD) en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır veya</li><li>• Hiperkalsemi (<math>&gt;11,5</math> mg/dL) veya</li><li>• Hemoglobinde <math>\geq 2</math> g/dL azalma (Tedavi veya diğer myelom dışı sebeplere bağlanamayan) veya</li><li>• Serum kreatininde tedaviye başlanan düzeyden 2 mg/dL veya fazla artış (Myeloma atfedilebilen) veya Serum paraproteinine bağlı hiperviskozite</li></ul>



Tablo 9 Devamı

<p>Tam yanıtlı hastada nüks (Relapse after achieving CR-Yalnızca hastaliksız sağkalm (DFS) hesaplanacak ise bir sonlanım noktası olarak kullanılır. PFS veya TTP hesaplanmasında sonlanım olarak kabul edilmez, opsiyonel olarak rapor edilebilir, genellikle klinik pratikte kullanılır):</p>	<p>Aşağıdakilerden herhangi birisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İmmündefiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması veya</li> <li>• Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücresinin saptanması veya</li> <li>• Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi</li> </ul>
<p>MRD negatifliğinden nüks (Relapse after achieving MRD Negativity-Yalnızca hastaliksız sağkalm (DFS) hesaplanacak ise bir sonlanım noktası olarak kullanılır. PFS veya TTP hesaplanmasında sonlanım olarak kabul edilmez, opsiyonel olarak rapor edilebilir, genellikle klinik pratikte kullanılır):</p>	<p>Aşağıdakilerden herhangi birisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İmmündefiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması veya</li> <li>• Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücresinin saptanması veya</li> <li>• Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi ve MRD negatifliğinin yitilmesi</li> </ul>

**IMWG Ölçülebilir Hastalık Tanımı:** Serum M proteininin  $\geq 1$  g/dL olması **veya** 24 saat idrar M proteininin  $\geq 200$  mg olması **veya** serum tutulu serbest hafif zincir düzeyinin  $\geq 10$  mg/dL olması (Serbest hafif zincir oranının bozuk olması şartı ile).

Başlangıçta ölçülebilir hastalık kriterlerini sağlamayan hastalar ancak tam yanıt veya progresif hastalık açısından değerlendirilebilir. Eğer sonlanım parsiyel yanıt veya minimal yanıt ise başlangıçta ölçülebilir hastalığının gösterilmesi gerekmektedir.



Rutin pratikte MRD tam yanıt eldesi durumunda değerlendirilmektedir, fakat özellikle klinik çalışmalarda belli zaman noktalarında yanıtta bağımsız MRD bakılabilmekte ve tam yanıt henüz erişmemiş hastalarda MRD negatifliği gözlenebilmektedir. Bu hastaların büyük çoğunluğu izleyen kısa zaman aralığında tam yanıtta evrilmektedir. Bu nedenle klinik çalışma durumunda MRD tam yanıtta bağımsız rapor edilebilir.

**Tablo 10: IMWG Multipl Myelom Klinik Çalışma Sonlanım Kriterleri**

Time to Progression (TTP-Progressyona kadar geçen süre)	Progressyon dışında kalan ölümler sansürlenerek elde edilen tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre
Progression Free Survival (PFS-Progressyonsuz sağkalım)	Tedavi başlangıcından progresyon veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre (hangisi önce gerçekleşir ise)
Event Free Survival (EFS-Olaysız sağkalım;)	Olay tanımına göre değişkenlik gösterir. Çoğu çalışmada EFS PFS gibi tanımlanmaktadır. Bazen EFS ölüm ve/veya progresyon dışında ciddi ilaç toksisitesi gibi ek sonlanımları da içerebilir.
Disease Free Survival (DFS-Hastaliksız sağkalım)	Tam yanıtın başlangıcından tam yanıtta nüks kriterinin sağlanmasına kadar geçen süre. DFS yalnızca tam yanıt elde edilebilen hastalarda uygulanabilir.
Duration of Response (DOR-Yanıt süresi)	İlk parsiyel yanıtta progresyona kadar geçen süre, progresyon dışı sebepler ile ölüm sansürlenerek hesaplanır. Elde edilebilir ise tam yanıt süresi veya elde edilemez ise parsiyel yanıt süresi ayrı ayrı rapor edilmelidir.
Time to Next Treatment (TNT-Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre)	Çalışmaya dahil edilme tarihinden bir sonraki tedavinin başlangıcına veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre (hangisi önce gerçekleşir ise)



Tablo 11: Myelom'da Tedavi Sıra Sayısının Belirlenmesi

1 sıra tedavi	1 sıra tedavi, tek ajan veya çoklu ajan kombinasyonundan oluşan bir rejimi <b>veya</b> değişik rejimlerden oluşan planlı sıralı tedavi bloğunu ifade eder. <b>Örneğin 3-6 siklus VRD sonrası olog kök hücre nakli, nakil sonrası konsolidasyon ve devamında idame tedavisi eğer daha önceden planlı bir şekilde uygulanmakta ise 1 sıra tedavidir.</b>
Yeni sıra tedavi	Bir tedavi rejiminin sonlandırılarak yeni bir tedavi rejiminin başlanması <b>veya</b> rejime planda olmayan bir veya daha fazla ilacın eklenmesi, çıkarılması <b>veya</b> tamamen farklı ilaçlardan oluşan bir rejime geçilmesi <b>veya</b> planlı tandem nakil dışında yapılan her yeni kök hücre nakli (eğer kök hücre nakli bir indüksiyon veya tekrar indüksiyon tedavisi sonrası planlı bir şekilde uygulanıyor ise ve hatta bu tedavi sonrası idame tedavisi de uygulanıyor ise tüm bu blok tek bir sıra tedavi olarak not edilmelidir). <b>Aynı ilaçlardan oluşan bir rejime ara verilip tekrar başlanması ilaç dozları değişse dahi yeni bir tedavi sırası olarak kabul edilmemelidir.</b>

## V. Multipl Myelom Tedavisinde Kök Hücre Nakli Destekli Yüksek Doz Kemoterapinin Yeri ve Kök Hücre Nakil Sürecinin Yönetimi

Multipl Myelom tedavisinde olog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi, uygun hastalarda, halen standart tedavi yaklaşımıdır. Günümüzde özellikle proteozom inhibitörü ve immünmodülatuar ilaç kombinasyonu ile yapılan indüksiyon tedavileri ile oldukça iyi yanıtlar elde edilebilse de hiçbir modern indüksiyon yaklaşımı olog kök hücre nakli ile pekiştirme tedavisini gündem dışı bırakamamıştır.



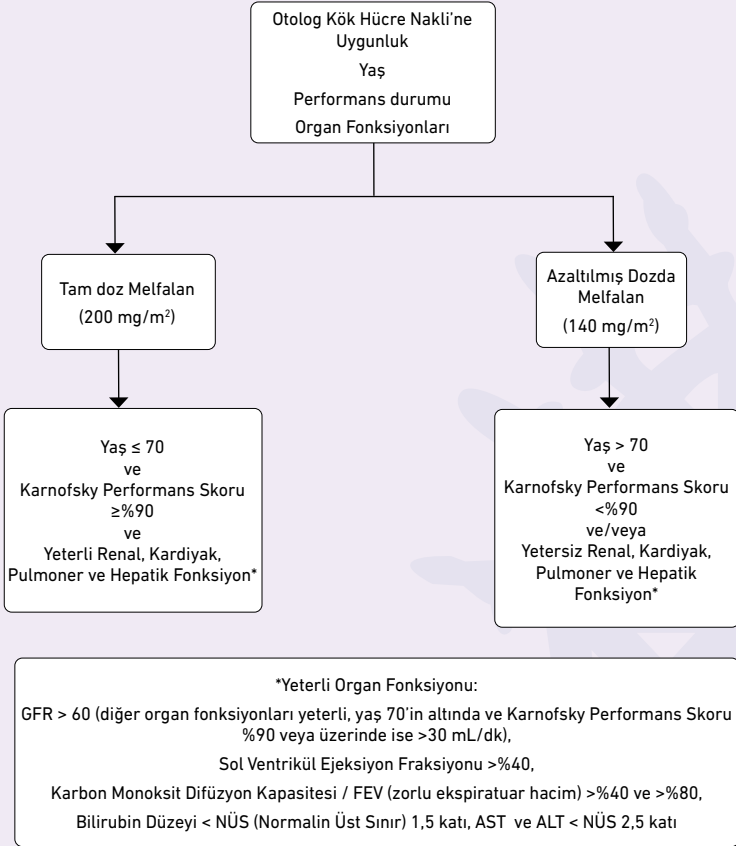
Yakın dönemde yapılan IFM 2009 çalışmasında VRD indüksiyonu uygulanan hastalarda erken ve geciktirilmiş otolog kök hücre nakli karşılaştırılmış ve erken nakil uygulanan hastalarda hem minimal kalıntı hastalık oranının daha yüksek olduğu hem de progresyonsuz sağkalımın uzadığı gösterilebilmiştir. Etkin kurtarma tedavileri ve yine geciktirilmiş otolog kök hücre naklinin yardımı ile genel sağkalımda farklılık gözlenmesi de **THD-MM BAK uygun hastalarda 4-6 siklus indüksiyon tedavisi sonrası otolog kök hücre naklini standart tedavi ilkesi olarak benimsemektedir.**

Otolog kök hücre nakline uygun hastalarda ilk indüksiyon tedavisine alınan yanıt nakil sonrası sağkalımı etkilememektedir. Vij R. ve ark. çalışmalarında ilk indüksiyon rejimine yanıt alınmadığı için otolog kök hücre nakli öncesi yanıtı derinleştirebilmek amacı ile uygulanan kurtarma rejimi ile nakile ilerlemek ile, kurtarma rejimi uygulamadan nakile ilerlemek arasında genel sağkalım açısından fark gözlenmemiştir.

**Bu nedenle THD-MM BAK otolog kök hücre nakline uygun hastalarda ilk indüksiyon tedavisi ile progresif hastalık durumu olmayan bireylerde kurtarma tedavisi uygulanmadan direkt olarak otolog kök hücre nakline geçilmesi ilkesini benimsemektedir.** Unutulmamalıdır ki otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi oldukça etkin bir anti myelom tedavidir.

Otolog kök hücre nakline elverişliliğin değerlendirilmesinde yaş tek başına bir kriter değildir. Yaş, performans durumu, kardiyak, renal ve pulmoner fonksiyonlar bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Günümüzde özellikle de destek tedavilerdeki gelişmeler otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapinin 80 yaşa kadar başarı ile uygulanabilmesine imkan tanımaktadır. **THD-MM BAK nakil açısından elverişlilik/uygunluk hususunda zorlayıcı kriterleri benimsememekte ve bu noktada kararı uzman merkezlerin değerlendirmelerine bırakmanın daha uygun olacağını düşünmektedir.** Özellikle nakile uygun olduğu düşünülen hastalarda aşağıdaki gibi bir algoritma ile ideal Melfalan dozu belirlenebilir.





**Figür 4:** Otolog Kök Hücre Nakli Uygunluğu Değerlendirme Algoritması



Multipl Myelom'da otolog kök hücre nakli tek nakil olarak veya planlanmış peşi sıra iki nakil (**Tandem Nakil, ilk nakilden sonraki 6 ay içerisinde uygulanan ikinci otolog kök hücre nakli**) olarak uygulanabilir. İki nakilin etkinliğini irdeleyen çalışmalara bakıldığında özellikle Amerika menşei STAMINA (BMT-CTN 0702) çalışmasında ilk indüksiyon VRD kombinasyonu ile yapılmış ve tanıdan en geç 12 ay sonrasında ilk otolog kök hücre nakli uygulanmış hastalarda tandem otolog nakil progresyonsuz sağkalımı veya genel sağkalımı tandem nakil uygulanmayan hastalara kıyasla uzatmamıştır; bir diğer Avrupa menşei çalışma olan EMN02/HOVON95'de ise proteozom inhibitörü ve immünmodülatuar ilaç kombinasyonunu içeren indüksiyon tedavisi uygulanmayan bir hasta popülasyonunda tandem otolog kök hücre nakli özellikle yüksek sitogenetik riske sahip hastalarda hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımı tek nakile göre anlamlı bir şekilde uzatabilmiştir. Benzer bulgular Avrupa çalışmalarını içeren Cavo ve ark. meta analizinde de göze çarpmaktadır. Bu meta analizde de özellikle ilk nakil sonrası çok iyi kısmi yanıtta daha kötü bir yanıt elde edilen hastalarda tandem naklin progresyonsuz sağkalımı uzatabildiği vurgulanmaktadır.

**THD-MM BAK yüksek sitogenetik riske ve/veya R-ISS 3 risk skoruna sahip hastalarda, özellikle de bu hastalarda proteozom inhibitörü ve immünmodülatuar ilaç kombinasyonu ile indüksiyon tedavisi uygulanmamış/uygulanamayacak ise tandem otolog kök hücre naklinin olumlu rolünü vurgulamakta ve uygulanabilirliği yönünde görüş bildirmektedir. İlk nakil sonrası çok iyi kısmi yanıtta daha kötü bir yanıt eldesi durumunda ise özellikle güncel ve güçlü pekiştirme (konsolidasyon) tedavileri ile yanıt iyileştirilebileceğinden/derinleştirilebileceğinden tandem otolog kök hücre naklini önermemektedir.**

Kurtarma otolog nakli tandem nakilden tamamen farklı bir kavram olup, ilk otolog kök hücre nakli sonrası dönemde gelişen hastalık nüksü durumunda yapılan 2. veya daha ileri nakilleri tarifler. Pek çok retrospektif ve bir prospektif çalışmada ilk nakil sonrası en az 12-18



aylık bir progresyonsuz dönem elde edilmiş hastalarda kurtarma nakli progresyonsuz sağkalım açısından etkin bulunmuştur. **Bu nedenle THD-MM BAK idame tedavisi almayan hastalarda en az 18 ay, idame tedavisi alan hastalarda ise en az 36 aylık bir progresyonsuz sağkalım eldesi sonrasında ikinci kurtarma otolog naklini önermektedir. İlk nakilden sonra bahsi geçen sürelerden daha erken nükslerde ikinci kurtarma otolog nakli önerilmemektedir.**

Otolog kök hücre nakli öncesi kök hücre mobilizasyonunda merkezin tercihine göre kemo-mobilizasyon veya yalnızca büyüme faktörü ile mobilizasyon tercih edilebilir. Kemomobilizasyon ile izole büyüme faktörü ile mobilizasyon arasında genel sağkalım açısından net fark gösterir bir çalışma bulunmamaktadır. Mobilizasyon için özellikle lenalidomide kullanımı, radyoterapi öyküsü, ileri yaş, alkileyici ajan maruziyeti gibi zayıf mobilizasyonu öngördürecek faktörlerin varlığında kemomobilizasyon daha yüksek verim ile ilişkili olduğundan tercih edilebilir. Bir otolog kök hücre nakli için toplanması gereken optimal kök hücre sayısı  $>2 \times 10^6/\text{kg}$ , ideal kök hücre sayısı ise  $>3 \times 10^6/\text{kg}$ 'dir.

**THD-MM BAK yaşı 70'in altında olan hastalarda, ileride kurtarma naklinde kullanılabileceğinden ve bazı hastalarda ileri sıra tedavilerde yeni ajanların kullanılabilmesine imkan sağlayacak kemik iliği rezervinin restorasyonunda kullanılabileceğinden, en az 2 OKHN'ye yetecek düzeyde kök hücre mobilizasyonunu önermektedir.**

THD-MM BAK, hem kemo-mobilizasyonda hem de izole büyüme faktörü ile mobilizasyonda "just-in-time - gerektiğinde" (Preemptif) -plerixafor kullanımını- da hem paha-efektif bir yaklaşım olması hem de tekrar mobilizasyonda ortaya çıkabilecek potansiyel komplikasyonları önleyebilmesi açısından desteklemektedir.

**Allojeneik kök hücre naklinin (AKHN) myelom tedavisindeki rolü kısıtlıdır.** Allojeneik kök hücre nakli, sınırlı graft vs myelom etkinliği ve bunun yanında oldukça yüksek nakil ilişkili mortalite nedeniyle popüler bir tedavi yaklaşımı olamamıştır. Zaman içerisinde yüksek mortalite ile ilişkili myelo-ablatif hazırlama rejimleri, yerini azaltılmış yoğunluklu (RIC)



hazırlama rejimlerine bırakmıştır. İyi seçilmiş özel hasta gruplarında azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri ile uygulanan allojeneik kök hücre nakli uzun erimli yanıt eldesini mümkün kılabilir.

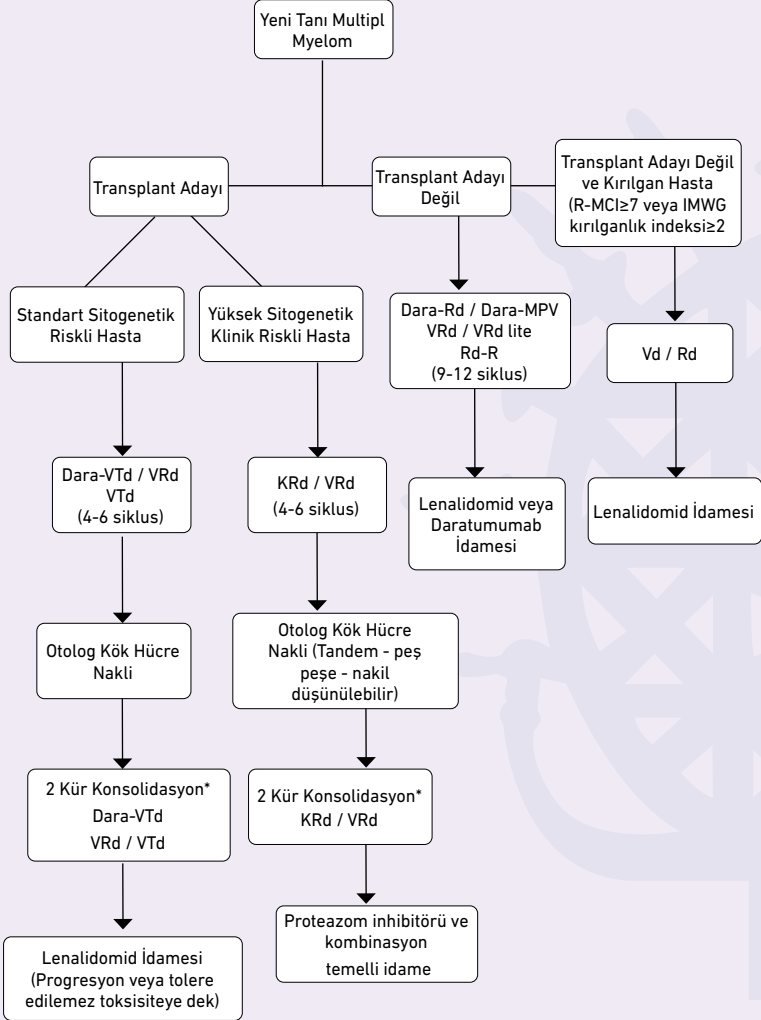
Özellikle yüksek sitogenetik riskli veya yüksek klinik riskli myelom hastalarında tedavinin erken aşamalarında uygulanacak allojeneik kök hücre nakli, yanıtı pekiştirebilmekte ve progresyonsuz sağkalımı anlamlı düzeyde uzatabilmektedir. Fakat günümüzde multipl myelom tedavisinde uygulanabilecek oldukça çeşitli yeni tedavilerin varlığı ve bu yeni tedavilerle elde edilebilen oldukça uzun genel sağkalım, allojeneik kök hücre naklinin, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri ile uygulansa bile yüksek sayılabilecek bir oranda tedavi ilişkili mortaliteye ve graft vs host hastalığı gibi uzun dönem komplikasyonlara sebep olabilmesi nedeni ile klinik kullanımını oldukça sınırlamaktadır. Çeşitli grupların çelişkili sonuçları yayımlanmakla birlikte özellikle Alman grubu çalışmaları OKHN sonrası tandem mantığı ile uygulanan RIC\_ALLO kök hücre naklinin de sağkalım üzerine olumlu etkilerini göstermektedir. THD-MM BAK bu yaklaşımla kurgulanan özellikle prospektif çalışmaların sonuçlarının dikkatle takibini uygun görmektedir.

**THD-MM BAK klinik çalışma çerçevesi dışında allojeneik kök hücre naklinin myelom tedavisinde rutin kullanımını uygun bulmamakta, kullanılmak istenmesi durumunda ise ileri nükslerde değil, mümkün olduğunca yüksek sitogenetik ve/veya klinik riske sahip genç hastalarda tedavinin erken aşamalarında ve myelo-ablatif hazırlama rejimleri yerine azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimlerinin (RIC) kullanılması ile uygulanmasını daha uygun bulmaktadır.**

THD-MM BAK hem otolog kök hücre nakli sonrası hem de allojeneik kök hücre nakli sonrasında immün-yeniden yapılanmanın sağlandığı dönemde tüm kök hücre alıcılarının ECIL-7 kılavuzundaki öneriler doğrultusunda aşılama programlarına alınmasını uygun bulmakta ve desteklemektedir.



## VI. Yeni Tanı Multipl Myelom Yönetimi



\* Tedavinin her aşamasında eğer mevcut ise klinik çalışmalar öncelikli seçenek olarak değerlendirilmelidir.



Yeni tanı OKHN'ye uygun hastalarda ideal indüksiyon rejiminin tanımlanması için pek çok faz 2 ve 3 çalışma yürütülmüş olup, bu çalışmaların özeti aşağıdaki tabloda verilmiştir. Mevcut çalışmalar ile 3'lü indüksiyon rejimlerinin artmış yanıt oranları, yanıt derinliği, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. OKHN'ye uygun hastalarda indüksiyon rejimi olarak proteozom inhibitörü, immünomodülatör ve deksametazon kombinasyonunun proteozom inhibitörü, siklofosamid ve deksametazon kombinasyonu ile karşılaştırıldığı 2 adet randomize çalışma bulunmaktadır. Her iki çalışmada da 4 kürlük indüksiyon sonrası en az çok iyi kısmi yanıt oranları proteozom inhibitörü, immünomodülatör ve deksametazon kolunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

**Bu nedenle THD-MM BAK otolog kök hücre nakline uygun hastalarda indüksiyon tedavisinde proteozom inhibitörü, immünomodülatör ilaç ve steroidlerden oluşan kombinasyonların kullanımını önermektedir. VCD kombinasyonunun sadece ağır böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda proteozom inhibitörü imid deksametazon kombinasyonuna geçiş amacı ile kısa süreli kullanımını uygun görmektedir. Bu senaryoda dahi VTd kombinasyonu ideal bir alternatif olabilir.**



VTD vs TD <sup>1</sup>	93-79	62-28	Gr 3-4 PN: 10-2	3 yıllık PFS 68-56 *
VTD vs TD <sup>2</sup>	85-62	60-29	Gr 3-4 PN: 14-5	56-28 ay
vtD vs VD <sup>3</sup>	88-81	49-36	Gr 2 PN 14-34	GD
VTD vs VCD <sup>4</sup>	92,3-83,4	79,3-65,1	Gr 3-4 herhangi YE 63,9-68,2 Gr 3-4 Hematolojik YE: 27,7-53,2 Gr 2-4 PN: 21,9-12,9	GD
VRd vs Rd <sup>5</sup>	90,2-78,8	74,9-53,2		43-30 ay OKHN'ye göre sırsürlü ortanca Genel Sağkalım: 75- 64 ay
VTD vs VRD <sup>6,7</sup>	93-85	68-60	Gr 2-4 PN: 60-14 Gr 3-4 PN: 14-1	GD
VRd vs VRD-OKHN <sup>8</sup>	97-98	77-88	Benzer	36-50 ay
KRd vs KRd-OKHN <sup>9</sup>		87-89	Benzer	-
Dara-VTd vs VTd <sup>10</sup>	92,7-89,9	64,9-56,1	Benzer	18. ayda DVTd grubunda %93

### 1. GIMEMA MM B02005

### 2. PETHEMA GEM05MENOS 65

### 3. IFM 2007-02

### 4. IFM 2013-04

### 5. SWOG S0777

### 6. PETHEMA GEM 7. PETHEMA GEM 8. IFM 2009 9. FORTE 10. CASSIOPEIA

2015 yılında IMWG'nin yayınlamış olduğu raporda 5 yıllık genel sağkalım oranları R-ISS 1 için %82, R-ISS 2 için %62 ve R-ISS 3 için %40 iken 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları ise sırasıyla %55, %36 ve %24 olarak bildirilmiştir. Yanıt derinliğinin önemini irdeleyen Lahuerta



ve ark. analizinde ise yüksek sitogenetik riske sahip hastalarda MRD negatifliğinin MRD pozitif grup ile karşılaştırıldığında uzamış progresyonsuz sağkalım (medyan 38;14 ay) ve genel sağkalım (medyan 128;26 ay) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu veriler yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesi ve risk uyarlamalı tedavi yaklaşımının önem ve gerekliliğinin altını çizmiştir.

**Bu nedenle THD-MM BAK otolog kök hücre nakline uygun hastalarda risk uyarlamalı tedavi yaklaşımını önermektedir.**

Faz 2 ve faz 3 çalışmalarda bortezomib, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonunun (VRD) etkinlik ve tolere edilebilirliği, OKHN'ye uygun ve uygun olmayan hastalar üzerinde gösterilmiştir. IFM 2009 çalışmasında VRD/OKHN ile tedavi edilen hasta grubunda idame sonrası en az çok iyi kısmi yanıt %85 iken MRD negatifliği %79 olarak tespit edilmiştir. Ancak yapılan alt grup analizlerinde MRD negatifliği t(4,14) pozitif grupta 13/26, del(17p) grubunda ise sadece 1/16 olarak gösterilmiştir (10). Yakın zamanda yayınlanan faz 3 PETHEMA/GEM2012 çalışmasında OKHN'ye uygun hastalarda 6 kür VRD indüksiyonu sonrası en az çok iyi kısmi yanıt oranı %70,4, tam yanıt oranı %33,4 ve minimal kalıntı hastalık negatifliği %28,8 olarak tespit edilmiştir. Konsolidasyon sonrası tam yanıt oranının %50,2'ye, MRD negatifliğinin ise %45,2'ye yükseldiği, yüksek sitogenetik riskli hasta grubunda da yanıt oranlarının korunduğu görülmüştür.

Halen birinci basamak tedavide bortezomib, lenalidomid, deksametazon ile karfilzomib, lenalidomid, deksametazon kombinasyonlarını birebir mukayese eden kontrollü çalışma verileri olmamakla birlikte, relaps refrakter hasta grubunda karfilzomibin bortezomib ile mukayese edildiğinde sitogenetik riskten bağımsız olarak yanıt ve progresyonsuz sağkalım üstünlüğü sağladığı gösterilmiştir. Birinci basamak tedavide karfilzomib, lenalidomid, deksametazon ve OKHN kombinasyonunun etkinliğini araştıran faz 2 MMRC çalışmasının 2017'de yayınlanan güncellemesinde en az çok iyi kısmi yanıt oranı %91, konsolidasyon sonrası yeni nesil dizileme ile değerlendirilen MRD negatifliği %67 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçları destekler





şekilde FORTE çalışmasında da 4 kür KRd indüksiyonu sonrası en az çok iyi kısmi yanıt oranı %74 olarak saptanmıştır. Çalışma sonuçlarının 2018 güncellemesinde KRd/OKHN kolunda idame öncesi en az çok iyi kısmi yanıt oranları %89, MRd negatifliği ise %58 olarak bildirilmiştir. Birinci basamak tedavide KRd ve VRd kombinasyonlarını karşılaştıran randomize çalışmalar (NCT03729804, NCT01863550) sonuçlanana dek mevcut veriler karfilzomib temelli rejimlerin daha derin yanıt sağladığı yönündedir.

**Bu sonuçlar doğrultusunda THD-MM BAK otolog kök hücre nakline uygun yüksek sitogenetik riske sahip hastalarda başlangıç tedavisi olarak karfilzomib temelli rejimlerin tercih edilmesi yönünde görüş bildirmektedir.**

Artmış yanıt derinliğinin prognostik öneminin ortaya konulmasıyla birlikte monoklonal antikor bazlı indüksiyon rejimlerinin etkinliğini araştıran çalışmalarda ivme kazanmıştır. CASSIOPEIA çalışmasında daratumumabın VTD kombinasyonuna eklenmesi ile birlikte artmış yanıt derinliği ve uzamış progresyonsuz sağkalım avantajı ortaya konmuştur.

**THD-MM BAK otolog kök hücre nakline uygun hastalarda Dara-VTD kombinasyonunu remisyon indüksiyon seçeneği olarak uygun bulmaktadır.**

Konsolidasyon tedavisi OKHN'yi takiben yanıt derinliğini arttırmayı amaçlayan sabit süreli kombinasyon tedavileridir. Çalışmalarda yanıt derinliğinin artmasıyla birlikte progresyonsuz sağkalım avantajı gösterilmiş olup, genel sağkalım üzerine etkisi net olarak gösterilememiştir.

THD-MM BAK otolog kök hücre nakli sonrası çok iyi kısmi yanıtta daha kötü bir yanıt eldesi durumunda ve/veya, indüksiyon tedavisi olarak vcd kombinasyonu gibi görece zayıf bir rejim uygulandığında ve/veya idame tedavisi uygulanamayacak ise konsolidasyon tedavisinin olumlu rolünü vurgulamakta ve uygulanabilirliği yönünde görüş bildirmektedir.

Otolog kök hücre nakli sonrası lenalidomid idamesinin etkinliğinin araştırıldığı CALGB 100104 çalışmasında idame kolunda medyan



progresyonsuz sağkalım 46 ay iken plasebo kolunda 27 ay olarak saptanmıştır. Medyan 34 aylık takip sonunda plasebo kolunda hastalık progresyonu veya ölüm %58 iken idame kolunda bu oran %37 olarak tespit edilmiştir. Attal ve ark yapmış olduğu çalışmada ise otolog kök hücre nakli sonrası progresyona kadar devam edilen lenalidomid idamesi ile uzamış progresyonsuz ve olaysız sağkalım saptanmış iken genel sağkalım avantajı gösterilememiştir. Her iki çalışmada da sekonder primer malignite oranı plasebo ile kıyaslandığında idame kolunda yüksek saptanmıştır. Yakın dönemde yayınlanan bir meta-analizde nakil sonrası lenalidomid idamesi ile progresyon veya ölüm riskinde %52'lik bir azalma gösterilmiş ve medyan genel sağkalım süresine ulaşılamamıştır. Ancak genel sağkalım avantajı, yüksek laktat dehidrogenaz düzeyi, düşük kreatinin klirensi ve yüksek sitogenetik riske sahip alt gruplarda gösterilememiştir. Klinik çalışmalar izole olarak bortezomibin idame tedavisindeki etkinliğini gösterecek şekilde dizayn edilmemiş olsada HOVON-65/GMMG-HD4 çalışmasında bortezomib bazlı indüksiyon ve idame tedavisi ile kreatinin değeri 2mg/dL'nin üzerinde ve 17p delesyonu pozitif olan yüksek riskli hasta gruplarında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım avantajı gösterilmiştir. Oral iksazomib idame tedavisinin değerlendirildiği TOURMALİNE-MM3 çalışmasında da yüksek sitogenetik riske sahip hasta grubunda 24 aylık progresyonsuz sağkalım iksazomib kolunda %46 iken plasebo kolunda %24 olarak tespit edilmiştir. İzole t(4,14) veya 17p delesyonu varlığında bortezomib ve karfilzomib tedavisi ile tam yanıt, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım avantajı sağlanabilirken, multipl sitogenetik anomali varlığında bu ajanlar ile avantaj sağlanamamaktadır.

Bu kanıtlara dayanarak THD-MM BAK otolog kök hücre nakli sonrası standart riskli hastalarda progresyona kadar lenalidomid idame tedavisini rutin/standart tedavi yaklaşımı olarak benimsemekte, yüksek riskli hasta grubunda idame tedavide proteozom inhibitörleri temelli yaklaşımların yine progresyon kadar tercih edilmesi yönünde görüş bildirmektedir.



## VII. Yeni Tanı Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Olmayan Multipl Myelom Yönetimi

Otolog kök hücre nakline uygun olmayan hasta grubunda yaş, komorbiditeler, hastanın fonksiyonel durumu ve tedaviden beklentileri birlikte değerlendirilerek uygulanacak tedavinin yoğunluğuna karar vermek gerekmektedir.

Bortezomib, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonunun (VRD) etkinlik ve tolere edilebilirliği, OKHN'ye uygun olmayan hasta grubu üzerinde de gösterilmiştir. SWOG S0777 çalışmasında VRD kombinasyonu ile 75 yaş ve üstü hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım 39 ay ve medyan genel sağkalım 63 ay olarak tespit edilmiş, bu yaş grubunda genel sağkalım avantajının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. O'Donnell ve ark. %66'lık en az çok iyi kısmi yanıt oranı, 35,1 aylık medyan progresyonsuz sağkalım süresi ile VRD'nin modifiye edilmiş dozlarında da etkin olduğunu göstermiştir.

**THD-MM BAK otolog kök hücre nakline uygun olmayan fit hasta grubunda VRD ve VRD lite kombinasyonlarını remisyona indüksiyonu olarak önermektedir.**

ALCYONE çalışmasında 9 kür VMP indüksiyonu, 9 kür daratumumab-VMP indüksiyonu sonrasında progresyona kadar devam eden daratumumab idamesi ile mukayese edilmiştir. Medyan 16,5 ay takip sonrasında, 18 aylık progresyonsuz sağkalım oranı Dara-VMP kolunda %71,6 iken VMP kolunda %50,2 olarak tespit edilmiştir. En az tam yanıt oranı ve minimal kalıntı hastalık negatifliği sırasıyla Dara-VMP kolunda %42,6, %22,3, VMP kolunda ise %24,4, %6,2 olarak saptanmıştır. OKHN'ye uygun olmayan hasta grubunda yapılan MAIA çalışmasının ara değerlendirmesinde de Rd'ye eklenen daratumumab ile hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %45'lik bir azalma tespit edilmiş, en az çok iyi kısmi yanıt oranı %79,3 olarak saptanmıştır.

**Bu nedenle THD-MM BAK otolog kök hücre nakline uygun olmayan fit hasta grubunda monoklonal antikor temelli rejimlerin uygun bir tedavi seçeneği olduğunu düşünmektedir.**



Lenalidomid deksametazon kombinasyonunun OKHN'ye uygun olmayan hastalarda etkinliğini araştıran FIRST çalışmasında Rd ile sürekli tedavi, Rd18 ve MPT ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalımda anlamlı uzama göstermiştir. Genel sağkalım avantajı ise sadece MPT ile karşılaştırıldığında ortaya konabilmiştir. Yetmiş beş yaş ve üzeri hastalarda da progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım avantajının korunduğu gösterilmiştir.

**THD-MM BAK otolog kök hücre nakline uygun olmayan kırılğan hasta ve seçilmiş standart riskli fit hasta grubunda Rd (9 ay sonra deksametazon kesilebilir, kesilmesi ile devam edilmesi arasında yanıt derinliği ve PFS açısından fark olmadığı ortaya konmuştur) ile sürekli tedaviyi remisyon indüksiyonu olarak önermektedir. Deksametazonun ek toksisitelerini önlemek için 9. kürden sonra kesilmesi THD-MM BAK tarafından uygun görülmektedir.**

Otolog kök hücre nakline uygun olmayan hasta grubunda bortezomib bazlı 3 indüksiyon rejimini karşılaştıran UPFRONT çalışmasında, VTD ve VMP rejimlerinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından VD'ye üstün olmadıkları gösterilmiştir.

**THD-MM BAK otolog kök hücre nakline uygun olmayan kırılğan hasta grubunda Vd rejimini remisyon indüksiyon seçeneği olarak uygun bulmaktadır.**

Lenalidomide idame tedavisinin otolog kök hücre nakline uygun olmayan hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı uzattığı MM-015 çalışmasında gösterilmiştir.

Yakın dönemde yayınlanan Myeloma XI çalışmasında progresyonsuz sağkalım açısından benzer sonuçlara ulaşılmış ancak genel sağkalım avantajı saptanamamıştır.

**Bu sonuçlara dayanarak THD-MM BAK otolog kök hücre nakline uygun olmayan hasta grubunda lenalidomid idamesinin olumlu rolünü vurgulamakta ve mümkünse uygulanmasını önermektedir.**



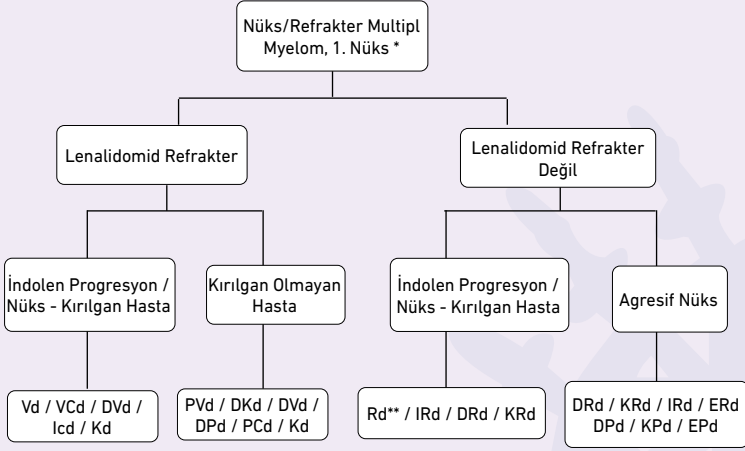
MPR-R - MPR - MP	77-68-50	33-33-12	Nötropeni MPR-R kolunda %35 -Enfeks MPR ile %15	PFS: 65-75 yaş 31 ay - 14 ay -13 ay
(2012) VMP vs MP	71 vs 35	35 vs 29		Medyan OS: 56,4 vs 43,1 TTNT: 30,7 vs 20,5 ay EFS: 28,1 vs 26,8 ay
MPT-T vs MPR-R (2015)	PR: 63,6 vs 59,9	VGPR: 18.8 vs 23.0	MPT-T daha toksik, özellikle non-hematolojik toksikite	PFS: 21 ay vs 18,7 ay OS: 52,6 vs 47,7
UPFRONT (2015) Vel-Dex vs VTD vs VMP	8 kür-13 kür 71-73vs 79- 80 vs 68-70	33-37 vs 49-51 vs 37-41	Grade ¼ 78/19 vs 87/27 vs 83/22 periferik nöropati, sitopeniler, ishal	PFS: 14,7-15,4- 17,3 OS: 49,8-51,5- 53,1
CLARION (2019)  KMP Vs VMP	84,3 vs 78,9	CR+sCR: 25,9 vs 23,1  ≥VGPR: 61,3 vs 49,3	KMP kolunda daha fazla ABY,kalp yetm toksikite mevcut Ama VMP de periferik nöropati daha fazla	PFS: 22,3 vs 22,1 ay  OS: median: NE  %22,4 ölüm vs %19,9 ölüm
SWOG VRd vs Rd	81,5 vs 71,5	43,5 vs 31,8	Sitopeniler > grade 3 nörotoksikite %33 vs %11 her iki kolda da %4 sekonder malignite	PFS: 43 ay vs 30 ay  OS: 75 ay vs 64 ay



Dara-Len-Dex Vs Len-Dex (MAIA)		≥CR: 47,6 vs 24,7 ≥VGPR: 79,3 vs 53,1	Pnömoni, nötropeni D-Rd kolunda daha fazla	PFS: NR vs 31,9 ay
ALCYONE (2017) Dara-VMP vs VMP	ORR: 90,9 VS 73,9	71,1 VS 49,7	Sitopeniler Enfeksiyon  23,1 vs 14,7	PFS: 71,6 vs 50,2
VRD lite (2018)	ORR: %86 >PR: %90	%66	Nöropati median 6 kür sonrası görölmüş %62 sadece %6 hasta grade 3	Median PFS: 35,1 ay Median OS: NR
Len-Dex (sürekli) Vs Len-dex 18 kür Vs MPT 72 hafta (FIRST)	81 vs 67	Rd: %92	Enfeks Rd>Rd18>MPT  Sekonder malignite MPT>Rd>Rd18	PFS: 26 ay vs 21 ay vs 21,9 ay OS: 59,1 vs 62,3 vs 49,1 ay



## VIII. Nüks/Refrakter Multipl Myelom Tanımlar ve Yönetim



\*İlk nükste her hasta olası 2.otolog kök hücre nakli uygunluğu açısından değerlendirilmelidir.

Yine ilk nüksten itibaren özellikle t(11;14)'ü mevcut olan hastalar Venetoclax entegre üçlü kombinasyonlar açısından değerlendirilmelidir.

\*\* Lenalidomide idamesi alırken gelişen indolen progresyon durumunda lenalidomide tam doza çıkılarak deksametazon kombinasyonu ile kısa süreli olarak ve yanıt durumu dikkate alınarak uygulanabilir.

İkinci veya İleri Nüks

Oldukça Agresif İleri Nüks (Sekonder Plazma Hücreli Lösemi veya Yoğun Ekstramedüller Tutulum ile Nüks)

\*\*\* Bortezomib, Lenalidomid, Karfilzomib, İxazomib, Pomalidomid, İsatuximab, Daratumumab, Elotuzumab, Bendamustine, Siklofosfamid gibi

Daha önce kullanılmamış son sıra tedavide refrakterlik gözlenmemiş ilaçlardan oluşmak üzere en az bir ajan değişimi ile yeni üçlü kombinasyon \*\*\*

Anti - BCMA tedaviler (Hüresel Tedaviler Dahil / Selinexor Pom (Vel) d / Melflufen PACE / DCEP tekli veya VtD / PVd / Kd / KRd / KPd ile kombinasyonları

\* Tedavinin her aşamasında eğer mevcut ise klinik çalışmalar öncelikli seçenek olarak değerlendirilmelidir.



## RELAPS REFRAKTER MULTİPL MYELOM'DA TEDAVİ YAKLAŞIMI

Otolog kök hücre nakli ve yeni ajanların kullanımı ile hastalıksız sağkalımda ve toplam sağkalımda belirgin uzamalar elde edilmesine karşın ne yazık ki MM'de genellikle kür söz konusu olmayıp hastaların büyük bir çoğunluğu ikinci sıra ve diğer sıra tedavileri almak durumunda kalmaktadır.

Relaps hastalık, daha önce tedavi ile minör veya daha iyi bir yanıt elde edilen ve tedavisiz bir dönem sonrasında tekrar tedavi gereksinimi oluşan hastalık olarak tanımlanır.

Refrakter hastalık, tedavi sırasında yanıt vermeyen, ya da son tedaviden sonraki 60 gün içerisinde progresyon gösteren hastalık olarak tanımlanır.

Relaps ve refrakter hastalık, nüks gelişmiş hastalığın kurtarma tedavisine yanıtız olması ya da kurtarma tedavisini takiben 60 gün içinde progresyon göstermesi olarak tanımlanır.

Primer refrakter hastalık, daha önce hiçbir yanıt alınamamış olan refrakter hastalık olarak tanımlanır<sup>3</sup>.

Bu grup hastalıklarda tedavi seçeneklerini başlıca hematopoetik kök hücre nakli, daha önce kullanılan ve yanıt alınmış olan relaps hastalıkta tedavi rejiminin tekrarlanması, daha önce kullanılmamış yeni bir tedavi rejimi veya mümkünse klinik çalışmalar kapsamındaki tedaviler oluşturur.

Relaps veya refrakter hastalık durumlarında tedavinin zamanlaması, hangi ilaç veya yöntemin kullanılacağı bazı soruların cevaplarına bağlıdır. Hastalarda tekrar tüm risk faktörleri gözden geçirilmelidir. Hastaların yaşı, performans durumu, daha önceki tedaviler ile gözlenen yan etkiler, böbrek fonksiyonu ve kemik iliği rezervleri dikkate alınmalıdır.





## Önemli sorular ve öneriler:

### Her relaps hastalık tedavi edilmeli midir, tedavi zamanlaması ne olmalıdır?

- Klinik relaps (CRAB bulguları) varsa hasta mutlaka tedavi edilmelidir,
- Sadece biyokimyasal relapsın olduğu durumlarda tedaviye hemen başlanması tartışılabilir, buna karşın;
  - 2 aylık süreçte iki ardışık ölçümde M protein serumda  $\geq 1$  g/dL veya 24 saatlik idrarda  $>500$  mg veya iFLC  $>20$  mg/dL olmak üzere ölçülebilir hastalık kantitasyonu hızlı artış göstermiş ve ikiye katlanmış (Biyokimyasal Nüks) ise tedavinin geciktirilmemesi,
  - Klinik nüks yokluğunda IMWG yanıt kriterlerine göre ilerleyici hastalığı (Progressive Disease) olan hastalarda da özellikle güvenli seçeneklerin artması neticesinde tedavi başlanması uygun görülmektedir (İndolen Nüks).
  - İndolen seyir gösteren ve stabil hastalarda yakın takip (aylık) ve klinik relapsın takibi çok önemlidir.

**İlk basamak tedavinin bitiminden sonra relapsa kadar geçen süre 12 aydan kısa veya refrakter hastalık mevcut ise sitogenetik ve/veya FİSH sonucundan bağımsız olarak hastalık yüksek riskli olarak değerlendirilir.** Bu grup hastalar için önerilen en iyi tedavi seçeneği mümkünse klinik çalışmalar kapsamındaki tedavilerdir.

THD-MM BAK ilk nükste sitogenetik ve ileri genetik çalışmalarının tekrarını önermektedir.

Bu hastalar geleneksel tedavilere yanıt verme olasılığı en az olan ve çoklu ajanlarla kombine tedavi rejimleri, uzun süreli idame tedavisi, olog kök hücre nakli veya **seçilmiş** olgularda allojenik kök hücre naklini içeren agresif bir tedavi yaklaşımı gerektirir (lütfen ilgili bölümü refere ediniz).

Bu süre 24 aydan uzun ise ve relaps döneminde kötü bir sitogenetik risk faktörü yok ise hastalık standart riskli olarak değerlendirilir.



## 2. OKHN uygun mudur?

Birinci sıra tedavide OKHN yapılmamış ve relaps anında nakile uygun hastalar için önemli bir tedavi seçeneğidir.

Hasta daha önce OKHN yapılmış ise relapsa kadar geçen süre dikkate alınmalıdır. İlk OKHN sonrasında hasta idame tedavisi almamış ve 18 aydan geç relaps meydana gelmiş ise tekrar OKHN iyi bir seçenektir. İdame tedavisi almamış ve 12 aydan erken relaps meydana gelmiş ise bu hastalarda ikinci OKHN düşünülmemelidir. İlk OKHN sonrasında lenalidomid ile idame tedavisi almış ve nakil sonrası 36 ay içerisinde relaps meydana gelmişse bu hastalarda da ikinci OKHN düşünülmemelidir.

### Aynı ilaçlar tekrar kullanılabilir mi?

Multipl myelomda daha önce kullanılan ilaçlarla yine başarılı sonuçlar elde edilebilir. Bu açıdan daha önce bu ilaçlara alınan yanıt durumu ve ilaçların gözlenen yan etkileri önemlidir. Ek olarak MM'de relapslarda daha farklı klonlardan kaynaklanabilen relapsların görülebilmesi bazı dirençli hastalarda aynı tedaviye yanıt alınabileceğini düşündürülebilir. Bu daha çok teorik bir yaklaşım olup direnç olduğu bilinen bir ilaç tekrar kullanılacak ise kombinasyon tedavileri içinde tercih edilmelidir.

### Sonuç olarak;

THD-MM BAK etkin tedavi çeşitliliğinin ciddi arttığı günümüzde aynı kombinasyon ile tedaviyi ardışık tedavi yaklaşımı olarak önermemekte ve her yeni sıra tedavide 3'lü ve/veya 4'lü kombinasyon tedavisinin en az bir etkin ögesinin değiştirilmesini önermektedir.

### Hangi ilaçlar (yeni/eski) kullanılmalıdır? Hangi kombinasyonlar kullanılmalıdır?

Günümüzde oldukça çeşitli tedavi rejimleri arasından her yeni relapsta hastanın performansı izin verdiği ölçüde farklı seçenekler tercih edilmelidir.



Nüks/Refrakter Myelom'da başlıca kullanılacak ilaçlar proteazom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), immünmodulator ilaçlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), monoklonal antikorlar (daratumumab, elotuzumab, isatuksimab), alkileyici ajanlar, antrasiklinler, panobinostat ve kortikosteroidler tek ajan olarak veya genellikle ikili-üçlü kombinasyonlar halinde uygulanır.

**Bortezomib içeren rejimlerden sonra relaps olan hastalar karfilzomib veya ixazomib gibi daha yeni bir proteazom inhibitörüne cevap verebilir. Benzer şekilde, lenalidomid içeren rejimler altında relaps olan hastalar pomalidomid içeren bir rejime cevap verebilir. Aynı sınıf içerisindeki ilaçlara çapraz direnç gelişiminin söz konusu olmadığı önemli Faz 3 çalışmalar ile ispatlanmıştır.**

**Hastalığın davranış şekli ve hastaya uygun bireysel yaklaşımlar?**

Daha indolen relaplarda toksisitesi düşük ve daha az sayıda ilaçla kombinasyonlar kullanılabilir (örneğin; PI + steroid, IMID + steroid),

Agresif relaplarda çoklu kombinasyonlar tercih edilmelidir,

Hızlı yanıt gerekliliği olan özellikle yeni ajan kombinasyonlarına dirençli hastalarda VDT-PACE <sup>11</sup>(Bortezomib, Deksametazon, Talidomid, Sisplatin, Adriamisin, Siklofosfamid, Etoposit), VT-PACE, DCEP gibi çoklu kombinasyonlardan faydalanılabilir.

Performansı düşük, sitopenileri mevcut veya organ disfonksiyonu olan hastalar için yüksek doz steroidler (iv metilprednizolon) faydalı olabilir.

### **IMID (immünomodulator ilaçlar)**

• **Talidomid:** Myelom'da etkinliği kanıtlanan ilk jenerasyon IMID'dir ancak nöropati yan etkisi olması ve yeni jenerasyonların daha etkin olması nedeniyle günümüzde RR hastalıkta yeri sınırlıdır. Lenalidomid sonrası gelişen relaplarda etkinliği tartışmalıdır ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda kombinasyon içinde kullanılabilir.



• **Lenalidomid:** Relaps refrakter MM'de tek başına veya deksametazon ile kombine (RD) kullanımda etkinliği gösterilmiştir (MM-009 ve MM-010)<sup>12</sup>.

• **Pomalidomid:** Yeni jenerasyon talidomid analogudur. Relaps ve refrakter hastalıkta tek başına veya düşük doz deksametazon ile kombine (Pd) kullanımda etkinliği gösterilmiştir (MM-003<sup>13</sup>). Relaps hastalıkta ortalama yanıt oranı %60 olup lenalidomid refrakter hastada %30, hem lenalidomid hem bortezomib refrakter hastada %25 yanıt oranları mevcuttur. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından bortezomib ve lenalidomid içeren en az iki basamak tedavi almış relaps ve/veya refrakter hastada kullanımına onay verilmiştir.

### o Proteozom İnhibitörleri (PI)

• **Bortezomib:** RR MM'de etkinliği gösterilmiştir (APEX<sup>14</sup>). Kombinasyon tedavileri ile yanıt oranları artırılabilir. Bortezomib ile tekrar tedaviden yarar görülebilir.

• **Karfilzomib:** İkinci jenerasyon selektif bir proteozom inhibitörüdür. Prospektif çalışmalarda daha önce bortezomib almamış hastalarda %40-50, bortezomib refrakter hastalarda %15-20 yanıt oranları bildirilmiştir. Diğer ajanlar ile kombinasyonu (KRd) ile daha yüksek yanıt oranları mevcuttur. ASPIRE çalışmasında, KRd kolunda Rd koluna göre toplam yanıt oranları (%87 ye karşılık %67), progresyonsuz sağkalım (26 aya karşılık 17 ay) ve total sağkalım (48 aya karşılık 40 ay) daha iyi bulunmuştur. ENDEAVOR<sup>15,16</sup> çalışmasında, daha önce 1-3 basamak tedavi almış relaps refrakter hastalıkta, Vd koluna göre Kd kolunda (karfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup>) toplam yanıt oranları (%77'ye karşılık %63), progresyonsuz sağkalım (19 aya karşılık 9 ay) ve toplam sağkalım (48 aya karşılık 40 ay) daha iyi bulunmuştur.

• **İxazomib:** Oral proteozom inhibitörüdür. Tourmaline-MM1<sup>17</sup> çalışması, 1-3 basamak tedavi sonrası relaps olan veya primer refrakter olan ancak lenalidomid veya bortezomib temelli tedaviye refrakter olmayan hastalarda IRd kolu Rd koluna göre total yanıt oranı (%78'e 72), tam yanıt oranı (%12'ye 7) ve progresyonsuz sağkalım (21 aya 15



ay) açısından daha iyi bulunmuştur. Bu etkinlik hem standart hem de yüksek sitogenetik risk grubunda mevcuttur. Total sağkalım verileri henüz olgunlaşmamıştır. İxazomib daha önce en az bir basamak tedavi almış hastalarda, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından lenalidomid ve deksametazon ile kombine (IRd) kullanımı onaylanmıştır.

## o Monoklonal antikorlar

• **Daratumumab:** CD38'e karşı geliştirilen IgGk insan monoklonal antikorudur. CD38 myelom hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilirken normal lenfoid ve myeloid seri hücrelerinde az oranda eksprese edilir. En az bir basamak tedavi sonrasında Vd veya Rd ile kombine kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. Pomalidomid ve deksametazon ile kombine (DPd) kullanımı ise lenalidomid ve bir proteozom inhibitörünü içeren en az iki basamak tedavi sonrası için onaylanmıştır. Tek ajan olarak kullanımı ise bir IMiD ve bir PI içeren en az 3 basamak tedavi almış veya bir IMiD ve bir PI ne çift refrakter olan hastalar için onaylanmıştır. Etkinlik ve güvenilirliği POLLUX<sup>7,18</sup>, CASTOR<sup>19</sup> ve SIRIUS<sup>20</sup> çalışmalarında değerlendirilmiştir.

• **Elotuzumab:** Myelom ve NK hücreleri üzerinde yer alan SLAMF7'ye karşı insan monoklonal antikorudur. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 1-3 basamak tedavi almış olan hastalarda lenalidomid ve deksametazon ile kombine (ERd) kullanımına onay verilmiştir. Etkinlik ve güvenilirliği ELOQUENT-2<sup>21,22</sup> çalışmasında değerlendirilmiştir.

• **Isatuximab:** CD38'e karşı geliştirilen IgG1 monoklonal antikorudur. Özellikle Faz 3 İKARIA çalışmasında daha önce hem bortezomib hem de lenalidomid maruziyeti olan hastalarda oldukça güçlü bir etki göstermiştir ve otoriteler tarafından nüks myelomda onay sürecindedir.

• **Panobinostat:** Histon deasetilaz inhibitörüdür, bortezomib ve deksametazon ile birlikte kullanıldığında anti-myelom aktivitesi gösterilmiştir. Bortezomib ve bir IMiD içeren en az iki tedavi rejimi almış olan hastalarda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından ve Avrupa'da kullanımına onay verilmiştir. Bildirilmiş olan ciddi ve ölümcül olabilen ishal, kardiyak iskemi ve aritmiler nedeniyle öncelikle



diğer tedavi seçeneklerinin düşünülmesi, panobinostatın son tedavi seçenekleri içerisinde tutulması düşünülebilir. Etkinlik ve güvenilirliği PANORAMA<sup>1,23,24</sup> çalışmasında değerlendirilmiştir.

### o Diğer İlaçlar

- Kortikosteroidler, alkile edici ajanlar (siklofosamid, melfalan), doksorubisin ve lipozomal doksorubisin, bendamustin kombinasyon tedavileri içerisinde kullanılabilir özellikte de yeni ajanlara erişim sıkıntısı durumunda önemli ilaçlardır.

### o Klinik Çalışmalar

Isatuximab (CD38 monoklonal antikor), filasenib, dinaciclib (siklin bağımlı kinaz inhibitörü), LGH-447 gibi yeni ajanlar, onkolitik virüsler ve CAR-T hücrelerin RRMM'de etkinliği klinik çalışmalar kapsamında araştırılmaktadır.

Bazı ajanlar ise sadece belli özelliğe sahip hasta grubunda etkinlik gösterir. Örneğin venetoclax ile t(11;14) pozitif relaps refrakter myelom grubunda t(11;14) negatif olanlara göre çok daha iyi yanıt oranları mevcuttur.

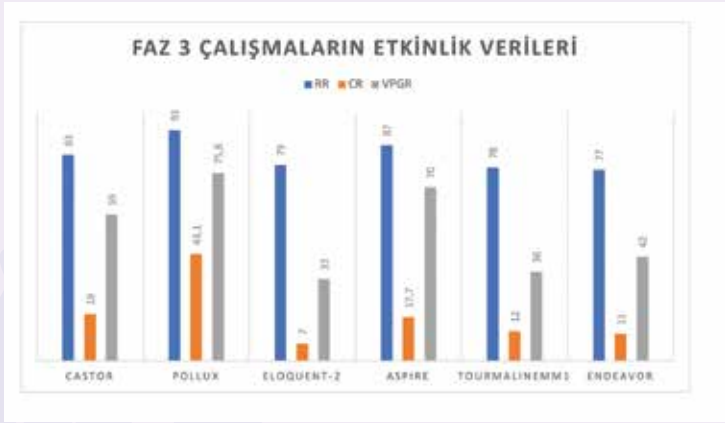
Proteazom inhibitörü nelfinavir, proteozom aktivitesini bozar ve bortezomib ile kombine edildiğinde sinerjik etki gösterir, böylelikle proteozom inhibitörüne dirençli refrakter myelomda bu direncin kırılmasını sağlayabilir.

Myeloablative allojenik kök hücre nakli myelomda kür şansı olan tek tedavi seçeneğidir ancak mortalite oranı yüksek olması nedeniyle rutin olarak uygulanmamaktadır. Seçilmiş olgularda düşünülebilir. İlk relaps hastalıkta; yüksek riskli, donörü mevcut, 60-65 yaş altı ve nakil ilişkili yüksek mortaliteyi göze almış hastalar için düşünülebilir. Relaps refrakter hastalıkta; performans durumu iyi ve tedavi seçenekleri tükenmiş hastalar için düşünülebilir. Non-myeloablative rejimlerin kullanımı ise myelomda henüz klinik çalışmalar kapsamındadır.

Şekil X'de RRMM'de önerilen kombinasyon protokollerinin kabul gördüğü faz 3 çalışmalarda yer alan hastaların lenalidomid veya bortezomib maruziyetine göre dağılımları verilmiştir.



Çalışmalar	CASOR	POLLUX	Eloquent-2	ASPIRE	TOURMALINE MM1	Endeavor	OPTIMISMM
<b>Faz</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
Yeni ilaç	Daratumumab	Daratumumab	Elotuzumab	Carfilzomib	Ixazomib	Carfilzomib	Pomalidomide
Randomize kontrollü çalışma	DVd vs Vd	DRd vs Rd	Elo-Rd vs Rd	KRd vs Rd	IRd vs Rd	Kd vs Vd	PVd vs Vd
Yanıt Oranı	83	93	79	87	78	77	82.2
TY	19	43,1	7	17,7	12	11	15,7
ÇIKY	59	75,8	33	70	36	42	52,7
Median tam sağkalım	-	-	43,7 m-39,6 m	-	-	47,6 m vs 40 m	-
Median almış olduğu tedavi sayısı	2	1	2	2	2	2	-
Otolog Kök Hücre Nakli	62	63	55	-	57	-	-
Son rejime refrakterlik	30	28/26,9	35	-	11	-	-
Bor+len direnç	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Refrakter MM	PI refrakter dışlanmış	len refrakter dışlanmış	%21 bor refrakter	MRD-ve: %22,4 vs %4,6	Bor veya Len refrakter dışlanmış	Bor refrakter dışlanmış	len ve PI refrakter MM
Yayın yılı	2016 <sup>19</sup>	2016 <sup>18</sup>	2015 <sup>21,22</sup>	2015 <sup>25</sup>	2016 <sup>26</sup>	2016 <sup>15,16</sup>	2018



## IX. Myelom Tedavisinde Kullanılan ve Faz 2-3 Verisi Olan Tedavi Rejimleri/Protokoller

TEDAVİ REJİMİ	UYGULAMA PLANI
Lenalidomid-Deksametazon (Rd)	Lenalidomid 25 mg, PO, 1-21. günler
	Deksametazon 40 mg, PO, 1,8,15,22. günler 4 haftada bir tekrarlanır
Pomalidomid-Deksametazon (PD)	Pomalidomid 4 mg, PO, 1-21. günler
	Deksametazon 40 mg, PO, 1, 8, 15, 22. günler 4 haftada bir tekrarlanır
Bortezomib-Deksametazon (VD)	Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> , SC 1, 8, 15, 22. günler
	Deksametazon 20 mg, PO bortezomib uygulanan gün ve ertesi gün
	ya da 40 mg, 1, 8, 15, 22. günler 4 haftada bir tekrarlanır
Bortezomib-Melfalan-Prednizon (VMP)	Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> , SC 1, 8, 15, 22. günler
	Melfalan 9 mg/m <sup>2</sup> , PO, 1-4. günler
	Prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> , PO, 1-4. günler
	35 günde bir tekrarlanır





TEDAVİ REJİMİ	UYGULAMA PLANI
Bortezomib-Talidomid-Deksametazon (VTD)	Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> , SC 1, 8, 15, 22. günler
	Talidomid 200 mg, PO, 1-28. günler (75 yaş üstünde; 100 mg)
	Deksametazon 20 mg, PO bortezomib uygulanan gün ve ertesi gün
	ya da 40 mg, 1, 8, 15. günler
	4 haftada bir tekrarlanır
Bortezomib-Siklofosamid-Deksametazon (VCD)	Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> , SC, 1, 8, 15, 22. günler
	Siklofosamid 300 mg/m <sup>2</sup> , PO, 1, 8, 15, 22. günler
	Deksametazon 40 mg, PO, 1, 8, 15, 22. günler
	4 haftada bir tekrarlanır
Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon (VRd)	Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> , SC, 1, 8, 15, 22. günler
	Lenalidomid 25 mg, PO, 1-14. günler
	Deksametazon 20 mg, PO bortezomib uygulanan gün ve ertesi gün
	ya da 40 mg, 1, 8, 15. günler
	3 haftada bir tekrarlanır
Karfilzomib-Lenalidomid-Deksametazon (KRD)	Karfilzomib 20 mg/m <sup>2</sup> (1. siklus), 27 mg/m <sup>2</sup> (Diğer kürler)
	IV, 1-2,8-9,15-16. günler
	Lenalidomid 25 mg, PO, 1-21. günler
	Deksametazon 20 mg, PO bortezomib uygulanan gün ve ertesi gün
	ya da 40 mg, 1, 8, 15, 22. günler
	4 haftada bir tekrarlanır
Karfilzomib-Deksametazon (Kd)	Karfilzomib 56 mg/m <sup>2</sup> , IV, 1-2, 8-9, 15-16. günler
	(İlk kürün 1-2. günleri 20 mg/m <sup>2</sup> )
	Deksametazon 20 mg/m <sup>2</sup> , PO, 1-2, 8-9, 15-16, 22-23. günler
	4 haftada bir tekrarlanır



TEDAVİ REJİMİ	UYGULAMA PLANI
Daratumumab (Dara)	16 mg/kg IV, haftada bir gün (8 hafta), iki haftada bir (16 hafta) Sonrasında ayda bir kez
Daratuzumab-Bortezomib-Deksametazon (Dara-Vd)	Daratumumab 16 mg/kg, IV, ilk 3 siklus; haftada bir gün, 4-8. sikluslar; 3 haftada bir gün 9. siklus ve sonrası; 4 haftada bir gün Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> , SC, 1,4,8,11. günler (1-8. sikluslar) Deksametazon 20 mg PO, bortezomib uygulanan gün ve ertesi gün (1-8. sikluslar) 1-8. sikluslar; 3 haftada bir, 9. siklus ve sonrası; 4 haftada bir uygulanır
Daratuzumab-Lenalidomid-Deksametazon (Dara-Rd)	Daratumumab 16 mg/kg, IV, ilk 2 siklus; haftada bir gün, 3-6. sikluslar; 2 haftada bir gün 7. siklus ve sonrası; 4 haftada bir gün Lenalidomid 25 mg, PO, 1-21. günler Deksametazon 40 mg, PO, haftada bir gün
İksazomib-Lenalidomid-Deksametazon (IRd)	İksazomib 4 mg, PO, 1,8,15. günler Lenalidomid 25 mg, PO, 1-21. günler Deksametazon 40 mg, PO, 1, 8, 15, 22. günler 4 haftada bir tekrarlanır
Elotuzumab-Lenalidomid-Deksametazon (Elo-Rd)	Elotuzumab 10 mg/kg, IV, ilk 2 siklus; haftada bir gün, 3. siklus ve sonrası 2 haftada bir gün Lenalidomid 25 mg, PO, 1-21. günler Deksametazon 40 mg, PO, haftada bir gün 4 haftada bir tekrarlanır
Selinexor-Deksametazon	Selinexor 80 mg, PO, 1. ve 3. gün (Total doz 160 mg/hafta) Deksametazon 20 mg, PO, 1. ve 3. gün Her hafta tekrarlanır.



## X. Myelom Tedavisinde Kemik Koruyucu Tedavi ve Diğer Destek Tedaviler ve Myelom Tedavisinde Sık Kullanılan Tedavi Ajanlarının Ana Yan Etkileri ve Yönetimi

### Myelom ilişkili kemik hastalığı tedavisi

Myelom ilişkili kemik hastalığı (MİKH) malign plazma hücreleri ile kemik mikro çevresindeki etkileşim sonucunda yaygın kemik kaybı ve ile litik kemik lezyonlarının oluşumu ile karakterize durumdur. Osteoblastik aktivitenin önemli ölçüde baskılanması ve osteoklastik aktivitenin artması sonucunda yeni kemik oluşumunun azalması ile sonuçlanır. Tanı da hastaların %60'ında litik lezyonlar, %20'sinde osteopeni ve %10-15 kadarında hiperkalemi mevcuttur.

Ayrıca hastalar tedavi ile komplet remisyona ulaşırsalar bile önceden gelişmiş litik lezyonların büyük bir kısmı onarılamaz. Kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonu gösterilemediği durumlarda bile osteoblastlar üzerindeki supresyon devam etmektedir.

Kemik ağrısı ile semptom veren bu hastalar patolojik fraktür, spinal kord bası sendromu gibi yaşam kalitesini düşüren ve mortaliteyi artıran iskelet ilişkili olaylar (İİO) açısından yüksek risk taşımaktadır.

MİKH tedavisinde amaç yeni litik lezyon oluşumunu, ağrıyı, kord basısını, patolojik kırıkları, hiperkalsemiyi azaltmak ve önlemektir. Tedavide kemoteröpatik ajanlar, lokal radyoterapi, cerrahi mühadale ve antirezobtif ajanlar kullanılmaktadır. Kemoterapötik tedavi ile tümörün proliferasyonu baskılanmakta ve yeni gelişecek kemik lezyonları engellenmektedir. Özellikle bortezomibin direk osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorbsiyonunu önleyici, malign plazma hücreleri tarafından induklenen osteosit apoptozunu engelleyici etkisi mevcuttur. Anti-rezobtifler; intravenöz bisfosfonatlar ve myelomda kullanımı yakın zamanda onaylanan onaylanan denosumab kemik hastalığı tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Mevcut lezyonların tamiri olmadığından kemik hastalığı gelişme ve ilerlemesini koruyucu etkisi



vardır. Osteoklastlar üzerinden kemik destruksiyonunu azaltmakta etkili iken yeni kemik oluşumu üzerine etki yoktur. Randomize çalışmalar radyolojik olarak aşikar kemik lezyonları olmasa bile kemoterapi ile birlikte antirezorbtif uygulamalarının MİKH riskinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir.

## Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar kemik matriksinde bulunan inorganik pirofosfatların aksine kandaki fosfatazların hidrolizine dirençli sentetik pirofosfat analoglarıdır. Osteoklastik aktiviteyi baskılayıp, kemik rezorbsiyonunu önleyerek etki gösterirler.

Kemikleşme sürecinde başlıca kalsiyum içeren molekül olan hidroksi apatit moleküllerine bağlanırlar. Osteoklastlar tarafından oluşturulan litik lezyonlardaki kemik rezorpsiyonu hidroksi apatit moleküllerinin açığa çıkmasına neden olur. Bisfosfonatlar özellikle bu alanlara yerleşerek osteoklastik aktiviteyi durdururlar. Ayrıca anti-tümöral etkinliği olan bisfosfonatlar tümör mikro çevresini etkileyerek tümör hücrelerinin büyümesini doğrudan etkiler.

Yarılanma ömrü tam bilinmemekle birlikte kemik dokuya girdikten sonra burada en az 10 yıl kaldığı düşünülmektedir. Osteoklastların apoptozu ile kemikten rezobe olarak dolaşıma karışmakta ve affinitesine bağlı olarak kemik tarafından tekrar geri alınmaktadır. Bu nedenle tedavi sonlandırılmasından uzun zaman geçmesine rağmen idrarda saptanabilmektedirler.

Klinik etkinlik ve yapısına göre: Nitrojen içermeyenler; Klodronat ve etidronat ve daha güçlü etkiye sahip olan nitrojen içeren bisfosfonatlar; pamidronat , alendronat ve zoledrononat olarak 2 gruba ayrılırlar. Azot içermeyen bifosfonatlar osteoklast fonksiyonunu bloke eden ve osteoklast apoptozisini indükleyen ATP analoglarına metabolize edilirler. Nitrojen içeren ajanlar ise metabolize edilmez, mevalonat yolağında protein frenilasyonunu önleyerek osteoklast apoptozisini indükler ve rezorbtif aktiviteyi azaltır.



Yakın zamanda, 7293 hastanın verilerinden yararlanılarak yapılan 24 çalışmanın meta analizinde bisfosfonat tedavisi uygulanan myelom olgularında tedavi almayanlara oranla daha düşük patolojik kırık ve iskelet ilişkili komplikasyon geliştiği ortaya konmuştur. Direkt meta analiz sonucunda mortalite ile bisfosfonatlar arasında ilişki bulunmazken, network meta analizde zoledronatin plasebo veya tedavisiz izleme göre mortalite riskini düşürdüğü sonucuna varılmıştır.

Myeloma IX çalışmasında yeni tanı hastalarda zoledronik asidin oral klodronata kıyasla İİÖ önlemede daha etkili olduğu, toplam sağ kalıma ve ilerlemesiz sağkalıma olumlu katkısını ortaya konmuştur. IV bisfosfonatlar myelom hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmektedir. International Myeloma Working Group (IMWG) tedavi başlanan yeni tanı tüm myelom hastalarında özellikle de kemik ilişkili hastalık varlığında kontrendikasyon yoksa iv bisfosfonat tedavi başlanmasını önermektedir. MGUS, soliter plazmasitom, asemptomaik myelom anısıyla takip edilen hastalarda bisfosfonat tedavisinin kanıtlanmış faydası gösterilememiştir. Bu nedenle bu hastalarda osteoporoz ve osteopeni tanıları haricinde kemik hastalığı tedavisi için önerilmemektedir.

Zoledronat için standart uygulama dozu 3-4 haftada bir 4 mg 15 dk infüzyon şeklindedir. Pamidronat ise 90 mg 3-4 haftada bir 2 saatlik v infüzyon olarak uygulanır. Myelom ilişkili iskelet komplikasyonlarını azaltmada pamidronat ile zoledronatin benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir.

Bisfosfonat tedavisi altında hastalar nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, hipokalsemi ve çenenin osteonekrozu gibikomplikasyonlar açısından periyodik muayene edilmelidir. Uzun süredir tedavi altındaki hastalarda kemik döngüsünün baskılanmasının ardından azalmış kemik gücü nedeniyle atipik femur fraktürü gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Pamidronatin glomerüler hasara neden olma olasılığı daha yüksek iken, zoledronat ise sıklıkla tübüleri etkiler. Bisfosfonat tedavisi altında iken hastalar 3-6 ayda bir 24 saatlik idrarda albuminüri açısından



değerlendirilmelidir. Açıklanamayan albuminüri (>500 mg/24 saatte) saptandığında tedaviye ara verilmesi gerekmektedir.

Böbrek yetmezliği kaçınılması gereken diğer önemli yan etkidir. Özellikle zoledronatın akut tübüler nekroza yol açması nedeni ile hastalarda kreatinin klirensi yakın takip edilmeli ve gereken durumlarda doz azaltımı yapılmalıdır. Ciddi hiperkalsemisi ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (CrCl <30 mL/dk) kar zarar oranı göz önünde bulundurularak bisfonat tedavisi verilebilir.

### Zoledronat için renal doz ayarlaması tablodaki belirtilmiştir.

Kreatinin Klirensi	Zoledronat Dozu
CrCl >60 mL/dk	4 mg
CrCl 50-60 mL/dk	3,5 mg
CrCl 40-49 mL/dk	3,3 mg
CrCl 30-39 mL/dk	3 mg
CrCl <30 mL/dk	Önerilmemektedir.

Çene osteonekrozu bisfosfonatların nadir fakat ciddi yan etkisidir. Uzun süreli uygulama ile sıklığı artmaktadır. Özellikle tedavi sırasında yapılan dental girişimlerle ilişkilendirildiğinden tedaviye başlamadan önce hastalara dental muayene mutlaka yapılmalıdır.

Yan etkileri azaltmak adına yapılan farklı doz çalışmaları mevcuttur. Z-MARK çalışmasının verilerine göre 2 yıl süre ile aylık zoledronat uygulaması ile 3 ayda bir uygulama arasında etkinlik açısından fark izlenmemiştir. Pamidronatin aylık 30 mg ile 90 mg dozları karşılaştırıldığı bir çalışmada; İİÖ görülme ortanca süresi açısından 30 mg dozun aşağı kalmadığı ve bu doz ile daha az çene osteonekrozuna ve renal toksisiteye rastlandığı gösterildi.

Bifosfonat tedavi sonlandırma aşamasında genel görüş kontraendikasyon ve hasta toleransında sorun yoksa tedaviye 2 yıla kadar devam etme yönündedir. İki yılın ardından aktif kemik hastalığı devam ediyorsa infüzyon aralığı 3 ayda bir olacak şekilde devam edilebilir. Myeloma IX çalışması sonuçlarına dayanılarak çok iyi parsiyel yanıtın



daha az yanıt alınan hastalarda hastalık progresyonuna kadar devam edilmesi üzerinde durulmaktadır. Aktif hastalığı olmayan ve 2 yıldan uzun süreli kullanan hastalarda iv bisfosfonata devam edilmesi hekimin kararına bırakılmıştır. Fakat hastalık relapsında tekrar başlanması önerilir.

## Denosumab

Denosumab insan kaynaklı IgG2 sınıfı monoklonal antikordur. Yüksek affinite ile RANKL (reseptör aktivatör nükleer faktör (NF)- $\kappa$ B ligandı) bağlanarak RANK ile etkileşimini önler. RANKL osteoblastik stromal hücre yüzeyinde ifade edilen bir proteindir. RANK [reseptör aktivatör nükleer faktör (NF)- $\kappa$ B] bölgesine bağlanarak osteoklastların farklılaşmasını, aktivasyonunu ve yaşam süresini yönetir. Bu sayede osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonunu belirler. Osteoprotegerin ise RANKL-RANK etkileşiminde regüle edilebilir görev yapan bir soluble reseptördür. Denosumab tıpkı endojen osteoprotegerini taklit ederek, kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.

Bifosfonatlar ile arasındaki temel fark; bifosfonatlar mature osteoklastlar üzerinde inhibisyon yaparken denosumabın osteoklastik prekürsörleri inhibe etmesidir.

Önceleri postmenapozal kadınlarda osteoporoz tedavisi için onaylanmış olan ajan, solid tümörlerin kemik metastazı ilişkili İİO riskini önlemede kullanılmıştır. Pek çok solid tümör metastazı üzerinde yapılan çalışmada İİO önlemede zolendronata üstünlüğü gösterilmiştir.

Denosumab ile zolendronatın etkililiğinin myelom hastalarında karşılaştırıldığı faz 3 klinik çalışmada Henry ve ark.'nın çalışmasında MM ve solid organ tümörü (meme ve prostat hariç) tanısı almış 1700 hastada İİO görülme zamanı açısından karşılaştırılmış ve denosumabın 20,6 aya karşı 16,4 ay farkla zolendronate üstünlüğü gösterildi. 300 hastanın dahil olduğu MM hasta alt grubunda ise toplam sağkalım açısından denosumab kolu avantajlı izlenmiştir. Fakat bu çalışmada uygulanan, tedavi modaliteleri, hastaların ECOG değerlendirilmesi ve ISS skoru gibi değişkenlerin randomize edilmemesinin sağkalım verileri üzerine etkili olduğu düşünülmüştür.



Raje ve ark. ise 1:1 randomize edilen 1718 yeni tanı MM hastasında etkinlik ve toksisiteyi karşılaştırıldı. Bu çalışmada da primer sonlanım noktası olan İİO önlemede denosumab etkinliğinin zoledronattan aşağı kalmadığı görüldü. Ayrıca uzamış ilerlemesiz sağkalımda etkisi olduğu ortaya kondu. Fakat sekonder sonlanım noktası olarak gösterilen İİO geciktirme ve toplam sağkalıma etkisine üstünlük gösterilememiştir. Hipokalsemi ve renal toksisite dışındaki yan etkiler her iki kolda benzer rastlandı. Renal toksisite zoledronat ile daha sık karşılaşılmış (%17' ye karşı %10), özellikle de kreatinin klirensi  $\leq 60$  mL/dk olan hastalarda insidans (%26'ya karşı %13) daha da yüksekti. Tam tersi hipokalsemi ise zoledronat ile (%17'ye karşı %12) daha az kaydedildi. Çene osteonekrozu insidansı her iki ajanda benzerdi (%3'e karşı %4). Bu çalışma ile Denosumab hem FDA hem de EMA tarafından myelom hastalarında iskelet ilişkili komplikasyonları önlemede onay 2018'de almıştır.

Aylık 120 mg subkutan olarak uygulanan ajanın yan etki yönetimi ve çene osteonekrozunu önlemeye yönelik uyulması gerekenler bifosfonatlar ile aynıdır. Subkütan uygulama şekli ile iv uygulamalara göre kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Tüm hastalarda standart doz uygulaması sayesinde renal yetmezlikli hastada doz ayarlaması gerektirmemektedir. Fakat tedavi maliyeti iv bisfosfonatlara oranla yüksek olması nedeni ile özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tercih edilmektedir.

Denosumab tedavisi için önerilen belirli bir süre olmamakla birlikte, ani tedavi kesilme durumunda etki mekanizmasının tersine döndüğü önerisi bulunmaktadır.

Klinik rehberler aktif myelom nedeni ile tedavi gereksinimi olan hastalarda pamidronat veya zoledronat kullanımı (kategori 1) yanı sıra denosumab alternatif bir ajan olarak önermektedir. Smoldering myelom hastalarında uygulanmasına yönelik araştırmalar devam etmektedir (NCT 03839459).





## Kemik hastalığında ağrı kontrolü

Kemik ağrısının nedeni olan iskelet lezyonları tanı sırasında myelom hastalarının %60'ında mevcuttur. Ağrı hareketle ortaya çıkmakta, gece ağrısı pozisyon değişimleri haricinde hissedilmez. Genellikle sırt-bel ve göğüs bölgesinde lokalize olmakla birlikte nadiren ekstremitelerde bulgu vermektedir. Vertebralarda meydana gelen çökmeler sonucunda hastalarda boy kısalması gözlenir. Kemik survey ile 6 aylık periyodlarla iskelet lezyonlarındaki yeni gelişmeler takip edilmelidir. Ayrıca açıklanamayan veya yeni bir bölgede tariflenen kemik ağrısı durumunda PET, PET/CT veya MRI ile görüntüleme yapılmalıdır.

Tüm myelom hastaları iskelet ilişkili komplikasyonlardan korunmak için aşırı travma riski taşıyan aktivitelerden kaçınırken, kemik yoğunluğunu korumak için mümkün olduğu kadar aktif olmaları için teşvik edilmelidir.

## Cerrahi müdahale

Uzun kemiklerde kortikal kemikte %50'den fazla kayba yol açan lezyonlarda ortopedik cerrahi müdahale gerektirmektedir. Patolojik fraktürler veya uzun kemiklerin kırılma ihtimali yüksek lezyonlarında da stabilizasyon yapılmalıdır. Vertebral fraktürlerde lezyon içerisine çimento (metil metacrilat) ile vertebroplasti veya kifoplasti uygulanabilir. Vertebroplasti, floroskopi eşliğinde çöken vertebral alana perkutan yolla çimento enjeksiyonu işlemidir. Kifoplastide ise şişirilebilir kemik tamponlarının (KyphXxpander Balloon, Kyphon, Inc.) vertebra korpusuna uygulanarak kemik yapı desteklenmektedir.

Myelom hastalarında bu müdahalelerin ağrı kontrolünde ve fiziksel fonksiyonları iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir. Maliyet açısından kifoplasti daha maliyetli olmakla birlikte hangi işlemin uygulanacağı cerrahi tarafından verilen bir karardır. Girişimsel işlemler sonrasında lokal radyoterapi nadiren, sistematik kemoterapiye refrakter hastalarda gerekebilir. Kısa vadede oluşabilecek komplikasyonlar arasında; çimento ekstremitasyonu, spinal kord veya kök basısı ve nadiren çimento embolisidir.



**Radyoterapi:** Myelom hastalarının yaklaşık %40'ında hastalığının seyri sırasında radyoterapi ihtiyacı olmaktadır. Sıklıkla endikasyonları arasında;

- Sistemik kemoterapiye refrakter hastalarda litik lezyonlarda ağrı kontrolü
- Plasmasitomdan kaynaklanan spinal kor basısı
- Soliter plasmasitomun primer tedavisi yer almaktadır.

Geniş alana uygulanacak radyoterapilerden kemik iliği rezervini etkileyebileceğinden özellikle ilerleyen dönemde otolog kemik nakli planlanan hastalarda kaçınılmalıdır. Palyatif amaçlı radyoterapi, 20-30 Gy dozunda 5-10 seansta uygulanır.

Çoğu hastada kemoterapi/radyoterapi ile tümör boyutundaki küçülme ile korele olarak ağrı şiddetinde azalma sağlanır. Ağrı kontrolünde kemoterapi ile kombine analjezik kullanımı önerilir.

### Spinal Kord Basısı:

Vertebra yerleşimli plasmasitomların veya vertebral fraktürler sonrasında kemik dokunun spinal kanala yaptığı bası ile meydana gelir. Özellikle alt ekstremitelerde şiddetli bel ağrısı, zayıflık veya parestezi, veya mesane veya barsak fonksiyon bozukluğu veya inkontinansı olan hastalarda şüphelenilmelidir. Nörolojik fonksiyonların korunabilmesi için MR veya BT görüntüleme ile **acilen değerlendirilmesi ve acil müdahale** gerektiren bir durumdur.

Tedavide hedef ağrı kontrolü, komplikasyonlardan kaçınma ve nörolojik işleyişin korunması veya iyileştirilmesidir. Spinal bası nedeniyle nörolojik semptomları olan hastalarda, deksametazon ile birlikte radyoterapi uygulanabilir. Tedavi ile %50 yakın hastada semptomlarda gerileme ve motor fonksiyonlarda iyileşme elde edilir. Kırık nedeni ile kemikten kaynaklı bir bası varlığında veya tedavi ile düzelme sağlanamayan hastalarda cerrahi müdahale gerekir.

Tedavi sırasında oluşabilen femur/ humerus başı vasküler nekroz genellikle asemptomatik ve nadir bir komplikasyondur. Kümülatif



dozlardaki deksametazon, erkek cinsiyet ve erken yaşta hastalık riski artırmaktadır.

## ANEMİ

Multipl myelom olgularında hastalığın kendisine ve/veya uygulanan tedavilere bağlı olarak anemi sık izlenmektedir. Hastalığın evresi, böbrek fonksiyonları, hasta yaşı ve uygulanan tedavinin türüne göre değişebilmekle birlikte bildirilen anemi oranları %90'lara ulaşabilmektedir. Myelom olgularındaki aneminin yönetimi aneminin ciddiyetine, anemiye bağlı semptomların varlığına ve hastanın aktif kemoterapi alıp almamasına göre değişmektedir. Anemi ilişkili ciddi semptom varlığında yani aneminin hızlıca düzeltilmesi gereken durumlarda eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Eritrosit süspansiyonları ışınlanmış olmalıdır.

Eritropoez uyarıcı ajanların (EUA) kanser ilişkili anemide etkin olduğu bilinmektedir ancak bu hastalarda kanser yanıtının daha kötü ve sağkalımın daha düşük izlenmiş olması nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. EUA genel olarak hemoglobin seviyesi  $\leq 10$  g/dL olan ve kemoterapi alan hastalar için önerilmektedir. Ancak kanser hastalarında EUA kullanımına dair literatür verilerinin büyük kısmı solid organ kanserleriyle ilişkilidir. Myelom hastaları için ayrıca bir görüş bildirilmemiştir. Genel pratik yaklaşım transfüzyon temelli olarak kalmıştır. EUA düşünülüyor ise aneminin derecesi yanında anti-myelom tedaviye alınan yanıt durumu ve tromboemboli riski dikkate alınmalı ve EUA ilişkili olası riskler açısından hasta bilgilendirilerek karar verilmelidir. Özellikle kortikosteroid ve immünmodülatör ilaç kullanımı gibi mevcut olan diğer risk faktörlerinin varlığında EUA'nın kullanılması tromboemboli riskini daha da arttıracaktır. Anti-myelom tedaviye iyi yanıt veren hastalarda tedavi yanıtına paralel olarak anemide düzelmeye beklenir ve bu nedenle EUA kullanım kararı indüksiyon tedavisi sonrasında bırakılmalıdır. Kemoterapi süreci devam eden ve anemide düzelmeye olmayan hastalar için düşünülebilir. Ancak ülkemizde kanser tanısı için bu ajanların geri ödemesi mevcut değildir.



## ENFEKSİYONLAR

Myelom olgularında enfeksiyon riski artmıştır ve erken dönem mortalitenin en sık nedenidir. Enfeksiyon oranının en yüksek olduğu dönem indüksiyon tedavisinin ilk 3-4 ayı ve relaps hastalık durumudur. Hemofilus influenza, Streptokokus pnömonia, Gram negatif basiller ve virüsler (influenza ve herpes zoster) myelom olgularında en sık izlenen patojenlerdir. Gözlenen enfeksiyon tablosunun büyük kısmını pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonları oluşturur. Uygulanan anti-myelom tedaviye (nötropeni) ve hastalığın kendisine (bozulmuş lenfosit fonksiyonu, baskılanmış normal plazma hücre fonksiyonu ve hipogamaglobulinemi) bağlı baskılanmış bir immün sistemin yanında ileri hasta yaşı, komorbid hastalıklar, eritrosit transfüzyonu, immobilité ve katater varlığı başlıca risk faktörleri olarak sıralanabilir. Enfeksiyon şüphesi olan hastalara kapsüllü bakterileri ve gram negatif mikroorganizmaları kapsayacak etki spektrumuna sahip bir ampirik antibiyotik tedavisi derhal başlanmalıdır.

Uygun bir profilaksi ile enfeksiyonun önlenmesi sağkalımı artırmak için myelom hastalarının yönetiminde kritik bir unsurdur. Aşılar, antibiyotikler, antiviral ajanlar ve intravenöz immüno globülin myelom hastalarında enfeksiyon oranını azaltabilecek profilaktik kullanımı mümkün olan yaklaşımlar olarak sıralanabilir. Proteazom inhibitörü, daratumumab veya elotuzumab kullanan tüm hastalar artmış Herpes zoster reaktivasyon riski nedeniyle antiviral profilaksi (valasiklovir 1x500 mg veya asiklovir 2x400 mg) almalıdır. Antibiyotik profilaksisi yaşlı ve özellikle 75 yaş üstü hastalarda, sık bakteriyel enfeksiyon öyküsü olan hastalarda ve myelosupresif etkinliği yüksek tedavi alan hastalarda önerilmektedir. Ancak kemoterapinin ilk 3-4 ayı boyunca standart olarak kullanılmasını öneren görüşler de mevcuttur. Yakın zamanda yapılmış plasebo kontrollü randomize faz 3 bir çalışmada (Drayson MT, et al. Lancet Oncol. 2019), otolog nakile uygun olan 959 yeni tanı hasta 12 hafta boyunca günlük 500 mg levofloksasin ya da plaseboya randomize edilmiş ve bu 12 hafta boyunca plaseboya kıyasla levofloksasin alan hastaların önemli ölçüde daha azında febril atak



veya mortalite gözlenmiştir (%19'a karşı %27). Levofloksasin (500 mg/gün) ve trimetoprim sulfametaksazol (günlük 80/400 mg veya gün aşırı 160/400 mg) sıklıkla tercih edilen ajanlardır. Ayrıca yüksek doz deksametazon alan hastalara Pneumocystis jiroveci pnömonisi (PJP), herpes ve antifungal enfeksiyon açısından profilaksisi yapılmalıdır.

Tüm hastalara diğer aile üyeleri ile birlikte yıllık grip aşısı uygulanmalıdır. Ayrıca hastaların tanıda Streptokokkus pnömonia, Hemofilus influenza ve hepatit B'ye karşı aşılınması da önerilmektedir. Kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına karşı aşı uygulanması, splenektomili hastalardaki kadar etkili olmamaktadır. Myelom hastalarında antikor yanıtı genellikle azalmıştır ancak yanıt suboptimal de olsa, yine de fayda sağlayabilir (bir büyüktür sıfırdan). Pnömokok için öncelikle konjuge pnömokok aşısı (Prevenar13, Synflorix) ve takiben ( $\geq 2$  ay) polisakkarit pnömokok aşısı (Pneumo23, Pneumovax23) uygulanmalıdır. Pnömokok aşılmasına rağmen tekrarlayan pnömokok enfeksiyonları ortaya çıkarsa penisilin ile profilaksisi uygulanmalıdır. Canlı aşılar uygulanmamalıdır. İntravenöz immünglobulinler myelom hastalarında enfeksiyon riskini azaltabilir ve profilaktik kullanımı, antibiyotik profilaksisine rağmen tekrarlayan ciddi enfeksiyon tablosu mevcut olan hastalarda düşünülmemelidir.

## PERİFERAL NÖROPATİ

Periferik nöropati myelom olgularında sık izlenen bir komplikasyondur ve genellikle talidomid veya bortezomib alan hastalarda görülür. İlk tanı anında nadir görülür ve mevcut ise genellikle eşlik eden amiloidoz varlığı ile ilişkilidir.

Talidomid, bortezomib ve kemoterapi ilaçları myelin kılıfı ve Schwann hücrelerini etkileyerek aksonal bir nöropatiye neden olur. Myeloma eşlik eden bir hafif zincir amiloidoz varlığında amiloidojenik hafif zincirler nöronlar içerisinde birikim yaparak nöron fonksiyonlarını bozabilir. Schwann hücreleri üzerindeki miyelinle ilişkili glikoproteine karşı poliklonal antikolar (anti-MAG antikoları) genellikle monoklonal gammopati ile ilişkilidir ve multipl myelomlu hastalarda nadiren görülür.



Hastalıkla ilişkili semptomlar genellikle simetriktir ve uyuşma, yanma, güçsüzlük gibi duyuşsal, duyuşsal-motor veya motor semptomları içerir. Tedaviye bağılı semptomlar da genellikle simetriktir ve öncelikle distal ekstremitelele etkiler, ancak proksimale doğru ilerleyebilir. Talidomid kaynaklı PNP kümülatiftir, doz bağımlıdır ve çoğu zaman kalıcıdır. Belirtiler büyük ölçüde duyuşsal-motordur. Bortezomib küçük sinir liflerini de etkiler ve çoğunlukla alt ekstremitelelerde baskın olan duyuşsal PNP olarak kendini gösterir ve tedavinin kesilmesinden sonra kısmen veya tamamen düzelir.

Elektrofizyolojik testler (elektromiyogramlar, EMG), PNP'nin tedaviye veya myelomla ilişkili olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir, çünkü myelom ilişkili PNP temel olarak demiyelizan iken tedavi ilişkili PNP büyük ölçüde aksonaldır. Ayrıca myelom tedavisinin olmazsa olmazı olan steroid ilişkili gözlenebilen myopati EMG ile motor nöropatiden ayırt edilebilir.

PNP konusunda hastaların bilgilendirilmesi ve kontrolleride hastanın bu açıdan sorgulanması önemlidir. Temel tedavi hedefi PNP'nin ortaya çıkmasını ve/veya ilerlemesini önlemek ve nöropatik semptomların şiddetini azaltmaktır. En önemli nokta PNP'nin ciddiyetine bağılı olarak zamanında doz azaltılması veya tedavinin kesilmesidir (Tablo 1). Bortezomibin uygulama yolu tüm hastalarda subkütan olarak tercih edilmelidir. Başlıca semptomatik tedavi seçeneklelele içerisinde opioidler (Morfin, Hidromorfon, Tramadol, Fentanil flaster, Oksikodon), kas gevşetici ajanlar (Baclofen), Ca-antagonisti (Nifedipin), antikonvülsif ajanlar (Gabapentin, Pregabalin, Karbamazepin) ve antidepresanlar (Trisiklik: Amitriptilin, Nortriptilin, Re-uptake inhibitörlelele: Paroksetin (SSRI), Duloksetin (SSNRI), Bupropion (NDRI), Tetrasiklik: Maprotilin) yer alır.



Tablo 1. PNP Varlığında Anti-Myelom Tedavi Yönetimi

BORTEZOMİB	
Grade 1 (ağrılı)	IV uygulanıyor ise SC uygulamaya geç Doz azaltarak veya haftalık uygulama ile devam et
Grade 2	IV uygulanıyor ise SC uygulamaya geç Doz azaltarak veya haftalık uygulama ile devam et  Zaten haftalık uygulanıyor ise doz azalt veya geçici olarak tedaviye ara ver, takibinde $\leq$ Grade 1 düzelmeye olur ise haftalık uygulamaya azaltılmış doz ile devam et
Grade 2 (ağrılı), 3 veya 4	Sonlandır
TALİDOMİD	
Grade 1	%50 doz azalt
Grade 2	Ara ver ve takibinde $\leq$ Grade 1 düzelmeye olur ise %50 azaltılmış doz ile tekrar başla
Grade 3 veya 4	Sonlandır

## KOAGÜLASYON BOZUKLUĞU

Hastalık veya tedavi ilişkili birçok faktör koagülasyon sistemine etki ederek kanama veya tromboza neden olabilir. Ciddi kanama venöz tromboemboliye kıyasla nadirdir. Venöz tromboemboli riski multipl myelom tanısının ilk yılında en yüksektir ve insidansı yıllık 8-22/1000 kişi olarak bildirilmiştir. Antikoagülan profilaksi almadan immün modülatör ilaç (İMİ) ile deksametazon veya kemoterapotik ajan kombinasyonu altında VTE oranı  $>$ %20'dir. Özellikle tedavinin ilk ayında bu risk en yüksektir ve sonradan azalır. Ayrıca arteriyel tromboz (anjina, miyokard enfarktüsü, geçici iskemik atak, iskemik inme) riski de artmıştır. İMİ başlanan tüm hastalara eş zamanlı olarak VTE profilaksisi de başlanmalıdır (Tablo 2). VTE profilaksisi ile bu VTE oranı  $<$ %10 olması sağlanabilir. VTE açısından düşük riskli (hasta kaynaklı risk faktörü yok veya bir tane mevcut, tedavi kaynaklı risk faktörü yok) olan hastalara günlük 100 mg aspirin anti-myelom tedavi süresince ve



tedavi bitiminden 30 gün sonrasına kadar uygulanmalıdır. VTE açısından yüksek riskli (hasta kaynaklı risk faktörü birden fazla veya tedavi kaynaklı risk faktörü mevcut) olan hastalara profilaksi dozunda düşük moleküler ağırlıklı heparin veya tam doz warfarin ile antikoagülasyon önerilir. Direkt oral antikoagülanların (direkt trombin inhibitörleri veya faktör Xa inhibitörleri) VTE profilaksisi için kullanımı ile ilgili veriler henüz olgunlaşmamıştır. 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. Multipl myelom tanısı öncesinde zaten antikoagülan kullanmakta olan hastalar mevcut tedavisine devam etmelidir. Profilaksiye rağmen VTE meydana geliyor ise sorumlu olan anti-myelom ajan kesilmeli ve tromboz tamamen düzelinceye kadar başlanmamalıdır ve bu anti-myelom ilaç bir immünmodulator ajan ise alternatif tedaviler tercih edilebilir.

Tablo 2. IMİD Tedavisi Altında Ek Risk Faktörleri ve Tedavi Önerileri

Hasta kaynaklı risk faktörleri		Tedavi kaynaklı risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"><li>• Enfeksiyon</li><li>• Cerrahi</li><li>• VTE öyküsü</li><li>• Aktif hastalık</li><li>• Kardiyovasküler hastalık</li><li>• İmmobilizasyon</li><li>• İleri yaş, obezite</li><li>• Trombofili</li><li>• Hiperviskozite</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Yüksek doz deksametazon</li><li>• Eritropoetin</li><li>• Doksorubisin</li><li>• Hormon tedavisi</li><li>• Çoklu kemoterapi kombinasyonu</li></ul>
0-1	≥2	DMAH veya Warfarin
Aspirin	DMAH veya Warfarin	





## BÖBREK YETMEZLİĞİ

Böbrek yetmezliği MM'li hastaların yaklaşık yarısında görülür. Akut veya sinsi başlangıçlı olabilir. Başlıca etiyolojik mekanizmalar içerisinde hafif zincir cast nefropatisi, hafif zincir birikim hastalığı, hafif zincir amiloidoz, hiperkalsemi, dehidratasyon, opak nefropatisi, yoğun NSAİ kullanımı ilişkili nefrotoksite, hiperürisemi, hiper-viskozite ve plazma hücre infiltrasyonu yer alır. Tüm multipl myelom olgularında, özellikle idrarda yüksek miktarlarda serbest hafif zincir atılımı olan hastalarda böbrek hasarını en aza indirecek önlemler alınmalıdır. Aminoglikozitler, NSAİ, ACE inhibitörleri ve ARB'ler gibi nefrotoksik olabilecek ajanların kullanımından kaçınılmalıdır. Hiperkalsemi mevcut ise düzeltilmelidir. Günlük 3 litre idrar çıkışını sağlayacak yeterlilikte sıvı alınması sağlanmalıdır. Loop diüretikler cast oluşumunu arttırabilir bu nedenle rutin olarak kullanımı önerilmez. Böbrek veya kalp yetmezliği nedeniyle hipervolemi gelişmesi halinde loop diüretikler kullanılmalıdır. MM veya komplikasyonlarının tedavisi için sıklıkla kullanılan bazı ilaçlar (örneğin, lenalidomid, zoledronik asit) için böbrek doz ayarlaması gereklidir ve böbrek yetmezliğine katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır.

Myelom ilişkili böbrek yetmezliğinin asıl olan tedavisi ise altta yatan myelomun tedavisidir. Böbrek yetmezliği düzelen hastalar düzelmeyenlere göre daha iyi bir sağkalıma sahiptir. En kısa sürede yani akut olan böbrek yetmezliği kronikleşmeden derin bir hematolojik yanıt hedeflenmelidir. Bortezomib, siklofosamid, deksametazon (VCD) veya bortezomib, talidomid, deksametazon (VTD) hafif zincir cast nefropati ilişkili akut böbrek yetmezliği varlığında öncelikle tercih edilebilecek indüksiyon rejimleridir. Böbrek yetmezliği için doz azaltılmasını gerektirmezler.

Plazmaferez ve idrarın alkalizasyonu tartışmalıdır. Hayvan modellerinde, düşük idrar pH'ında hafif zincirlerin nefrotoksite potansiyellerinin artma eğiliminde olduğunun bildirilmesi nedeniyle oral veya intravenöz bikarbonat myelom ilişkili akut böbrek yetmezliği yönetiminde faydalı olabilir fikrini doğurmuştur. Bu konuda, ciddi böbrek



yetmezliği mevcut myelom hastaların idrar pH'sini nötralize etmek için oral sodyum bikarbonat alanlar, almayanlara göre daha iyi sağkalım eğilimi gösterdiği bildirilmiştir.

Anti-myelom tedaviler ile nefrotoksik hafif zincirlerin üretimi baskılanana kadar dolaşımda mevcut olan hafif zincirler plazmaferez veya high-cutoff hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Ancak bu yöntemlerin hafif zincir cast nefropatisinde yararı henüz gösterilememiştir ve kullanımı hala tartışmalıdır. Kullanımı klinisyenler arasında farklılık göstermektedir. Eğer tercih ediliyor ise, uygulanan anti-myelom ilaçların da dolaşımdan uzaklaştırılmaması için bu ilaçların işlem sonrasında uygulanmasına dikkat edilmelidir.

Diyaliz endikasyonu mevcut olan böbrek yetmezliği varlığında hemodiyaliz tercih edilen yöntemdir. Periton diyalizi, son dönem böbrek yetmezliği gelişen ve kronik diyaliz gerektiren hastalar için diğer bir seçenektir.

## HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemi, tanı anında myelomlu hastaların %10'unda bulunur ve acil tedavi gerektirebilir. Hiperkalsemili hastalar asemptomatik olabilir veya bulantı, kusma, poliüri, polidipsi, kabızlık, güçsüzlük, konfüzyon, sersemlik gibi çeşitli semptom ve bulguları mevcut olabilir. Hiperkalsemi, böbrek yetmezliği gelişimine katkı sağlayabilir. Hiperkalseminin tedavisi kalsiyum seviyesine ve hastanın semptomlarına göre değişir.

Hafif (serum kalsiyumu  $<12$  mg/dL) hiperkalsemide tercihen %0,9 NaCl ile hidrasyon ve myelom tedavisinin bir parçası olan deksametazon olgularının büyük kısmında etkilidir.

Orta-şiddetli (serum kalsiyum  $>12$  mg/dL) hiperkalsemide hidrasyon, deksametazon ve bifosfonat (zoledronik asit veya pamidronat gibi) tedavileri önerilir. Kalsiyum seviyesinin hızlı bir şekilde azaltılması gerektiğinde veya hastalar bifosfonatlara dirençli ise kalsitonin kullanılır.

Çok şiddetli (serum kalsiyum  $>18$  mg/dL) hiperkalsemide tüm bu yaklaşımlara ek olarak hemodiyaliz gerekli olabilir.





**Türk Hematoloji Derneği**

 **53. yıl**

[www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)

**Dernek Adresi:** Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı  
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

**Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:**

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (eski 613. Sok.)  
No: 8 Çankaya-ANKARA

**Tel** : +90 312 490 98 97 (pbx)

**Faks** : +90 312 490 98 68

**E-posta** : [thd@thd.org.tr](mailto:thd@thd.org.tr) - [thdofis@thd.org.tr](mailto:thdofis@thd.org.tr)