

## **MULTİPL MYELOM**

Multipl myelom (MM) plazma hücrelerinin habis bir hastalığıdır. Göreceli nadir bir hastalıktır. Tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik habis hastalıkların %10'unu oluşturur. Tanı anında ortalama yaş 66'dır. Hastaların yalnızca % 2'si 40 yaş altında tanı almaktadır.

### **Tanı ve Risk Belirleme**

Hastaların hemen tamamında, MM tanısı konulmasından önce asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gamopati (Monoclonal gammopathy of undetermined significance-MGUS) olduğu kabul edilmektedir. Klinik olarak heterojen bir hastalık olan MM, genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz-sinsi myelom (Smoldering Multiple Myeloma-SMM) ve tedavi gerektiren aktif MM olmak üzere sınıflandırılabilir. MM tanı ölçütleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından gözden geçirilmiştir (Tablo 1). Belli belirteçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemde kabaca % 80'inin tedavi gerektiren myeloma evrilmesi bu kriterlerin IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu gözden geçirmede 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 oranı'nın (FLC) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'da 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). Myelom için pek çok risk belirleme sistemi geliştirilmiş, bunlardan en geniş kabul gören sistem olan Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) yakın dönemde LDH, sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde güncellenmiştir (Revised ISS – R-ISS) (Tablo 3). Yine myelom tanısı konulan hastalarda hastalık seyrini öngördürebilen pek çok farklı, hastaya veya hastalığa özgül faktör bulunmaktadır (Tablo 4). Myelom öncülü durumlar için de geniş hasta serilerinin izlemi sonucunda ilerleme riskini öngördürebilecek belli faktörler tanımlanabilmiştir (Tablo 5).

**Tablo 1.** Myelom ve Myelom Öncülü Durumların Tanı Ölçütleri

**MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati)**

- IgM dışı MGUS (IgG & IgA) [Bütün kriterler karşılanmalı]
  - Serum M (Monoklonal) Proteini
    - IgG < 3 g/dL
    - IgA ≤ 1 g/dL
  - Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı < %10\*
- IgM MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı]
  - Serum M Proteini
    - IgM < 3 g/dL
    - Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı < %10\*
- Hafif Zincir MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı]
  - Anormal Serum FLC Oranı (< 0,26 veya > 1,65)
  - Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (FLC Oranı > 1,65 ise artmış kappa düzeyi veya FLC Oranı < 0,26 ise artmış lambda düzeyi)
  - İmmünfiksasyonda immünglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması
  - Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı < %10\*
  - İdrar M proteini < 500 mg/24 saat

Ve



Hiçbir Myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması

**SMM (Smoldering Multipl Myelom)**

- Serum M Proteini
  - IgG ≥ 3 g/dL
  - IgA > 1 g/dL
- İdrar M Proteini ≥ 500 mg/ 24 saat
- Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı % 10-60\*
- Amiloidozun eşlik etmemesi

Veya

Ve/Veya

Ve

Ve



Hiçbir Myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması

**Aktif Multipl Myelom (AMM)**

- Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı ≥ %10\*
- Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmasitom
- Serum M Proteini
  - IgG ≥ 3 g/dL
  - IgA > 1 g/dL

Veya

Ve

Ve



Myelom Tanımlayıcı Olay Varlığı:

En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması (Tablo 2)

Veya

En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması (Tablo 2)

\* 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 kullanılmalıdır.

**Tablo 2.** Myelom Tanımlayıcı Olaylar

**SLiM Kriterleri**

- (S) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı > %60,
- (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı > 100\* ,
- (M) Tüm vücut MR'da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.

**CRAB Belirti ve Bulguları (Aktif myelomu tanımlayan olaylar)**

- (C) Artmış Serum Kalsiyum düzeyi: Serum Kalsiyumun laboratuar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya Serum Kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması,
- (R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nın altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması,
- (A) Anemi: Hemoglobinin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması,
- (B) Kemik Lezyonları: Direk grafide, (MR) Tüm Vücut BT veya PET-BT'de 5 mm veya daha büyük, bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması.

\* Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır.

**Tablo 3.** Güncel Risk Belirleme Sistemleri

## Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)<sup>1</sup>

- I. Serum B2 Mikroglobin düzeyi < 3,5 mg/L ve Serum Albumin Düzeyi ≥ 3,5 g/dL
- II. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması
- III. Serum B2 Mikroglobin düzeyi ≥ 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)<sup>2</sup>

ISS evre gruplarına ek olarak

Interfaz 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 modellemesi (R-ISS)

R-ISS evresi

- I. ISS evre 1 ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH
- II. R-ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması
- III. ISS evre 3'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler yada 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 4. Multipl Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler

##### Hastaya Özgül Faktörler

- Yaş
- Komorbiditeler (Kardiyak Hastalıklar, Diyabetes Mellitus gibi)
- Düşük performans durumu
- Böbrek Hastalığı

##### Hastalığa Özgül Faktörler

- ISS evresi – R-ISS evresi
- Kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı
- Yüksek LDHPlazmablastik hücre morfolojisi
- Artmış plazma hücre proliferasyon hızı
- Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu
- Yüksek sayıda (>400 hücre / mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı\*
- İlik dışı hastalık (Extramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi)
- Yanıtsızlık durumu (Optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler)
- Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler)
- İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt

##### Kötü Prognostik Sitogenetik Anomaliler

- Kompleks karyotipik anomali
- t(4;14), t(14,16), t(14,20)
- Metafaz del 13
- del 17p
- 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)
- 1p delesyonları
- Hipodiploidi

##### Kötü Prognostik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (Standart risk veya nötral etki)

- t(6;14)
- t(11;14)
- 5q amplifikasyonu
- Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir\*)

## Tablo 5. Myelom Öncülü Durumlarda Riski Belirleyen Faktörler

### Yüksek Riskli Smoldering Multipl Myelom\*

- Mayo: Serum M Protein düzeyi  $\geq 3$  g/dL ve Kemik İliğinde Klonal Plazma Hücre Oranı  $\geq \%10$
- İspanyol Grubu: Kemik İliğinde Klonal Plazma Hücre Oranı  $\geq \%10$ , kemik iliğinde immüfenotipleme ile normal plazma hücre yokluğu (aPC/nPC  $> \%95$ ), bir veya daha fazla immünglobinde immünparezi
- Ek Olarak Diğer Çalışmalarda Kötü Prognostik Rolü Gösterilmiş Durumlar
  - Anormal FLC Oranı (8-100)
  - Del 17p, t(4,14), 1q amp
  - İlerleyiş hızı
  - IgA SMM
  - M Proteininin 4 g/dL'nin üzerinde olması
  - Periferik kanda artmış dolaşan plazma hücre sayısı
  - Artmış plazma hücre proliferasyon hızı

### Yüksek Riskli MGUS\*

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

**Tablo 6. Multipl Myelom ve Öncül Myelom Durumlarında Görüntüleme Yöntemlerinin Kıyaslanması**

	<b>Güçlü Yönleri</b>	<b>Zayıf Yönleri</b>
<b>Tüm Vücut Konvansiyonel Kemik Taraması (XRay )</b>	İnceleme alanının genişliği En düşük maliyet Radyasyon < BT veya PET-BT	Düşük duyarlılık (Özellikle erken hastalık dönemlerinde) Osteolitik bulguyu görmek için en az %30 kortikal kemik kaybı gereksinimi Görüntüleme süresi > BT veya PET-BT Net değerlendirme için radyoloji uzman görüşü gerekliliği
<b>Tüm Vücut Bilgisayarlı Tomografi (Düşük Dozlu BT)</b>	Duyarlılık > XR Hızlı tüm vücut değerlendirme Kompresyon kırıklarının instabilitesini değerlendirmede optimal tetkik Maliyet < MR veya PET-BT	Radyasyon > XR (x1,3-3) İntramedüller lezyonları göstermede sub-optimal Yaygın kemik iliği tutulumunu değerlendirmede yetersiz Net değerlendirme için radyoloji uzman görüşü gerekliliği
<b>Tüm Vücut MR (+ spinal eklenecek)</b>	Yaygın kemik iliği tutulumunu değerlendirmede üstün Duyarlılık > XR veya BT Maliyet < PET-BT İyonize radyasyon yok Beyin parenkimi ve spinal kordu görüntülemeye optimal tetkik Patolojik kırık karakterini belirlemede optimal tetkik	Görüntüleme süresi > XR veya BT Maliyet > XR veya BT Görüntüleme alanı kısıtlı Erişilebilirlik Klostrrofobi Net değerlendirme için radyoloji uzman görüşü gerekliliği
<b>PET-BT</b>	Ekstramedüller hastalık değerlendirmesinde optimal Yanıt değerlendirmesinde üstün	Maliyet > XR,BT,MR Radyasyon > XR,BT,MR Yaygın kemik iliği tutulumunu ve kafa kemiklerinin lezyonlarını değerlendirmede sub-optimal Kemik iliği örneklem bölgelerinde yanlış pozitif sonuçlar Erişilebilirlik Diyabetes Mellitus Net değerlendirme için nükleer tıp ve radyoloji uzman görüşü gerekliliği

\*Hasta morbiditesi ve pozisyon verilebilmesi açısından tercih hasta özelliklerine göre seçilebilir

## MULTİPL MYELOM'DA TEDAVİ

### 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 olanak sağladığı için önem taşır.

#### Laboratuvar tetkikleri:

Hemogram, kreatinin, kreatin klirensi, nütrisyonel faktörler (Demir, vitamin B12) elektrolitler (+kalsiyum, fosfor), beta-2 mikroglobulin, **LDH**; serumda immünfiksasyon elektroforezi, protein elektroforezi (total protein, **M-protein**, albümin), kantitatif immünglobulin düzeyleri, **serbest** hafif zincirler, 24 saatlik idrarda total protein ve immünfiksasyon elektroforezi (total hafif zincirler; idrarda serbest hafif zincir testi yanlış sonuç verdiği için yapılmamalıdır). Amiloidoz düşünülen hastalarda Troponin ve NT-ProBNP düzeyleri bakılabilir. Serum beta-2 mikroglobulin ve albumin seviyesi ISS prognostik skor değerlendirmesi için gereklidir.

#### Görüntüleme:

Radyolojik iskelet taraması veya kontrast madde kullanmaksızın düşük dozlu tüm vücudun bilgisayarlı tomografisi (PET ile beraber yapılan BT de kemik tutulumu açısından fikir verir). Görüntüleme tetkiklerinin üstünlük ve kısıtlılıkları Tablo 6'da detaylandırılmıştır.

#### Kemik iliği tetkikleri:

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi. Günümüzde, prognoz belirlenmesinde ve tedavi seçiminde genetik özellikler de dikkate alınmaktadır. Bu konudaki en önemli inceleme, interfazda yapılan FISH tekniğidir (Avet-Loiseau 2013). Bu inceleme için myelom hücrelerini ayırtmak gereklidir ( clg FISH veya hücre ayırımı (cell sorting) ). FISH, myelom hücre popülasyonunda değil de, tüm kemik iliği hücrelerinde yapılırsa, yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Günümüzde bazı merkezler multipl myelomda metafaz elde edilmesindeki sorunlardan dolayı konvansiyonel 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. 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 ve bir seçim yapmak gerekiyorsa, del17p ve t(4;14) en önemli incelemeleri oluştururlar. Artık başlı başına bir risk içermediği bilinmesine rağmen, del13q anomalisi, geri ödeme koşulu gereğince formal olarak hastaya bortezomib verebilmek açısından (KÜB: terapötik endikasyonlar) önem taşımaktadır.

Yeni tanı MM hastasının tedavi aşamasında önemli bir unsur hastanın olog kök hücre nakli adayı olup olmadığıdır. Multipl myelomlu genç hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve olog kök hücre transplantasyonu standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Olog kök hücre nakli



tam remisyon oranlarını artırmakta, progresyonsuz ve tüm sağkalımı uzatmaktadır (Moreau 2015). Multipl myelom Avrupa'da ve Amerika'da en çok kök hücre transplantasyonu yapılan hastalıktır. "Genç hasta" terimi, 65 yaşını geçirmemiş hastalar için kullanılmakla birlikte, performans durumu uygun ve organ fonksiyonları yeterli olan 65 yaşının üstündeki hastalara da otolog nakil yapılabilir. Tanı anında performans ve organ fonksiyonları kök hücre nakli için uygun olmasa da, bazı hastaların durumlarının bir kaç kür kemoterapi sonrası düzeliyor, nakil yapılabilecek duruma gelmesi olasıdır.

Son yıllarda tartışılan bir konu da, multipl myelomda yeni ilaçlar devrinde, bu ilaçların transplantasyonun gerekliliğini ortadan kaldırıp, kaldırmadığı idi. Bu konuda yayınlanmış (Palumbo 2014 *NEJM*) ve yayınlanacak bazı faz III çalışmaları (IFM/DFCI), yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre naklinin üstünlüğünü hala koruduğu yönündedir.

Olası nakil adayı hastalara indüksiyon tedavisinde, kök hücre mobilizasyonunu engellediği için melfalan vermektan kaçınılmalıdır. Radyoterapi de aynı nedenden dolayı, omurga ve kalça kemiklerinde yaygın alanlarını kapsayacak şekilde olmaktan çok, belirgin tehlike içeren noktalara odaklanarak yapılmalıdır.

Son on yılda transplanta uygun hastaların başlangıç (indüksiyon) tedavisinde önemli değişiklikler yapılmıştır. Eskiden en sık kullanılan tedavi VAD (vinkristin, doksorubisin ve deksametazon) idi. Bu ilaçlardan Vincristin hem multipl myelomda yeterli etkinliğe sahip olmadığından hem de nörotoksik etkilerinden dolayı, ilerideki dönemlerde hastaların etkili, fakat nörotoksikite yan etkisi olan bortezomib ve talidomid gibi ilaçları kullanmalarını kısıtladığından, uluslararası myelom merkezlerinde artık kullanılmaz olmuştur. Yapılan faz III çalışmaları, yeni ilaçlardan oluşan bazı kombinasyonların, indüksiyonda VAD tedavisine olan üstünlüğünü kanıtlamıştır. Uluslararası myelom merkezlerinde bortezomib içeren üçlü bir kombinasyon indüksiyon tedavisinde standart olarak kullanılmaktadır (Sonneveld 2013, Moreau 2015). Bortezomib içeren ve içermeyen indüksiyon tedavilerini karşılaştıran faz III çalışmalarının metaanalizi, bortezomib içeren tedavilerin tam yanıt oranını, ortanca progresyonsuz sağkalımı ve 3 yıl sonraki sağkalım oranlarını anlamlı olarak arttırdığını göstermektedir (Sonneveld 2013).

Sadece bortezomib ve deksametazon (VD) içeren bir indüksiyon tedavisi, bir faz III çalışmasında VAD tedavisi ile karşılaştırılmıştır (Harousseau 2010). Bu çalışmada kısa süreli bir takip sonrası, VD tedavisinin progresyonsuz sağkalım açısından VAD'a üstün olduğu saptanmış ise de, uzun vadeli takipte VD'nin VAD'a karşı anlamlı bir üstünlüğü olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla daha etkili sonuçlar alabilmek için bortezomib içeren üçlü bir tedavi kullanılmalıdır. Burada VCD (Kumar 2012, Mai 2015), PAD (Sonneveld 2012), VTD (Cavo 2010) ve RVD (Roussel 2014) gibi seçenekler vardır. Tabii tıpta her zaman olduğu gibi bu noktada da hastanın özelliklerini ve ilaçların yan etki profilini dikkate alarak karar vermek gerekir.

2015 yılında yayınlanan bir randomize faz III çalışması, kök hücre nakli öncesi verilen indüksiyon tedavisinde VCD ve PAD protokolleri karşılaştırılmıştır (Mai 2015). Bu çalışma, VCD tedavisinin, en az PAD kadar etkili olduğu, fakat bazı yan etkilerinin daha az olduğu gösterdiğinden, VCD pratik açıdan uygun bir seçenek oluşturur.

Myelomun indüksiyon tedavisine refrakter olması, hastaya yüksek doz melfalan verilip, otolog kök hücre nakli yapılmasına engel değildir, bu tip hastalar da transplantasyondan faydalanırlar (Rajkumar 1999).

Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda kullanılan indüksiyon tedavisine, bortezomib ve deksametazonun yanında bir immünmodülatör ilaç (Lenalidomid) da eklemek iyi bir tedavi seçeneği oluşturur (Lonial 2015).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda VAD yerine bortezomib içeren bir indüksiyon tedavisi, sadece yanıt oranını değil, toplam yaşam süresini de anlamlı şekilde etkiler. VAD ile PAD indüksiyonunu karşılaştıran randomize bir çalışma, tedavi başında kreatinin düzeyi 2 mg/dL veya üstündeki hastalarda, 3 yıllık toplam sağkalım oranları arasında çok büyük bir fark saptanmıştır: VAD ile 34%, PAD ile ise 74% (Scheid 2014). Dolayısı ile böbrek yetmezliği olan hastalarda VAD yerine bortezomib içeren bir tedavi vermek büyük önem taşır.

Şekil 1’de yeni tanı otolog kök hücre nakli adayları hastalarındaki tedavi akış şeması özetlenmiştir.

İndüksiyon tedavisi genellikle 4 kür (3-6 kür) olarak uygulanır. Kök hücre toplanması için kemoterapi (genellikle siklofosamid) + G-CSF veya sadece G-CSF kullanılır. Yeterli sayıda kök hücre toplanamazsa, plerixafor kullanılabilir. Bazı merkezler 2 (veya 3) transplantasyona yetecek kadar kök hücre toplamayı ve saklamayı hedeflerler, çünkü hastaya çift transplantasyon yapılması veya uzun süreli bir remisyon sonrası nüks olursa yeniden nakil yapılması istenebilir. Yüksek doz kemoterapi verilmiş olan bir hastada tekrar kök hücre toplamak genellikle zor olabilir ve bu durumlarda plerixafor kullanılması gerekebilir.

Yüksek doz melfalan genellikle 200 mg/m<sup>2</sup> olarak kullanılır. Böbrek yetmezliğinde melfalan dozunun adapte edilmesi gereklidir. Yaşlı hastalarda veya bazı durumlarda doz 140 mg/m<sup>2</sup>’ye düşürülebilir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, çift transplantasyonun tek transplantasyona üstünlüğüne işaret etmektedir (Cavo 2013). Çift transplantasyondan en büyük yarar, ilk transplantasyondan sonra tam yanıt elde edemeyen hastalar ile sitogenetik bulguları del17p veya t(4;14) olan hastalarda saptanmıştır.

Otolog kök hücre nakli sonrası ek bir tedavi uygulanmazsa, hastaların çoğu nüks ettiğinden, bazı uluslararası myelom merkezlerinde otolog kök hücre naklinden 2 ay kadar sonra başlayarak pekiştirme (konsolidasyon) ve idame tedavisi verilmektedir. Nakil sonrası kısa süreli (2-3 ay) verilen pekiştirme tedavisi, yanıt oranlarını arttırarak hastalık kontrolünün daha iyi olmasını sağlayabilir (VTD, Cavo 2012). Pekiştirme tedavisi için 2 kür VTD veya VRD uygulanması ile moleküler veya akım sitometrik tam yanıt oranları artabilir.

Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda uzun süreli tedavi büyük önem taşır (Nooka 2014, Lonial 2015). Eğer hastanın t(4;14) translokasyonu varsa, transplantasyondan sonra da bir süre bortezomib tedavisine devam etmek, bu translokasyonun neden olduğu yüksek riski önemli ölçüde azaltır.

Uygun hastalarda yan etkileri göz önünde bulundurulmak şartıyla lenalidomid veya bortezomib ile idame tedavisi, progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzatır, fakat bu endikasyon için halen (10/2015) ruhsatları yoktur (Sonneveld 2012, Attal 2012, McCarthy 2012).

Lenalidomid idame tedavisinin özellikle daha önce alkilleyici maruziyeti olan hastalarda ikinci maligniteleri anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır (Palumbo 2014 *Lancet Oncol*).

Çok yüksek riskli myelomu olan ve HLA uyumlu vericisi bulunan genç hastalarda allojeneik kök hücre transplantasyonu hastaya sunulabilecek bir tedavi seçeneğini oluşturabilir.

Kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda, fiziksel durumlarına ve özgül komplikasyonlarına bağlı olarak, şekil 1’de özetlendiği gibi farklı tedavi seçenekleri söz konusudur (San Miguel 2008, Facon 2007, Benboubker 2014). Böbrek yetmezliği olan hastalarda bortezomib, nöropati öyküsü olan hastalarda ise lenalidomid içeren rejimler tercih edilebilir. Hastanın durumu ve yan etkilere göre doz ayarlaması yapılması, özellikle yaşlı hastalarda önem taşır. Tedavi süreleri yeterince uzun olmalıdır (1 yıl).

İlaçların kullanım sürecinde, ülkemizde endikasyon dışı kullanılacak ilaç ve ilaç rejimleri için endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu yapılması gerekmektedir.

Yaşlı hastalarda CGA (Geriatrik değerlendirme), komorbiditelerinin değerlendirilmesi ve ilaç dozlarının ayarlanması yüksek önem taşımaktadır. (Yüksek doz deksametazondan kaçınmak gibi)

Kast nefropatisi ile başvuran hastalarda tedavi etkinliği ortaya çıkana kadar dolaşan hafif zincir yükünü azaltmak amacı ile uygulanacak kısa süreli plazma değişimi ile renal sağkalım iyileştirilebilir.

Yeni tanı myelomda sık kullanılan tedavi rejimleri Tablo 8’de detaylandırılmıştır.

**Şekil 1.** Yeni tanılı multipl myelom hastalarında uluslararası merkezlerde uygulanan tedavi seçeneklerinin şeması

### Uluslararası Merkezlerde Uygulanan Tedavi Seçenekleri

(Tedaviler hastaya göre kişiselleştirilmelidir)

**Hasta için kök hücre nakli uygun mudur?**

**Evet**



İndüksiyon: 3'lü kombinasyonlar (genellikle 4 kür)

VTD<sup>x</sup>

VRD<sup>x</sup>

VCD<sup>x</sup>

KRd<sup>x</sup>

PAD<sup>x</sup>



Kök hücre mobilizasyonu



200 mg/m<sup>2</sup> melfalan'ı takiben otolog nakil



+Kısa süreli pekiştirme tedavisi<sup>x</sup>

VTD<sup>x</sup>

VRD<sup>x</sup>



+İdame<sup>x</sup>

Lenalidomid<sup>x</sup>

Bortezomib<sup>x</sup>

**Hayır**



İlk seçenekler: VMP, Rd<sup>x</sup>, MPT  
İkinci seçenekler: VD<sup>x</sup>, VTD<sup>x</sup>, VRD<sup>x</sup>, VCD<sup>x</sup>, KRd<sup>x</sup> (En az 1 yıl süreyle)

<sup>x</sup>: Ülkemizde ruhsatı yoktur (01/2016)

## Nüks Dirençli Multipl Myelom'da Tedavi Yaklaşımı

Otolog kök hücre nakli ve yeni ajanların kullanımı ile belirgin hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalımda uzamalar elde edilmesine karşın ne yazık ki MM'da genellikle kür söz konusu olmayıp hastaların büyük bir çoğunluğu 2. sıra ve diğer sıra tedavileri almak durumunda kalmaktadır.

Dirençli veya tekrarlamış hastalık durumlarında tedavi zamanlaması, hangi ilaç veya yöntemin kullanılacağı bazı soruların cevaplarına bağlıdır. Nüks ve dirençli hastalık tanımları diğer bölümde tanımlanmıştır. Hastalarda tekrar tüm risk faktörleri gözden geçirilmelidir. Hastaların yaşı, performans durumu daha önceki toksisiteler, renal fonksiyon kapasiteleri, kemik iliği rezervleri dikkate alınmalıdır.

Önemli sorular ve öneriler:

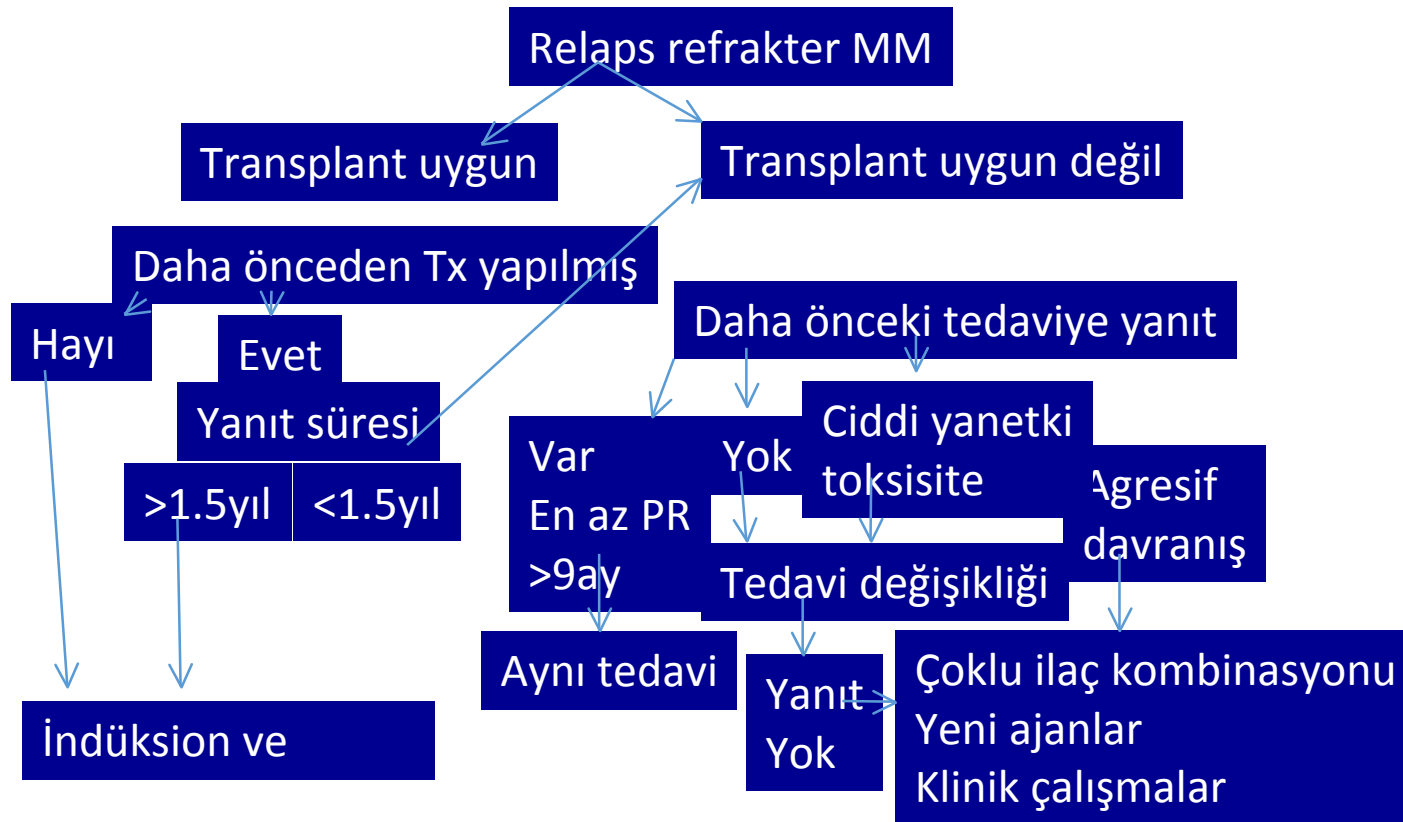
- Her nüks tedavi edilmeli midir, tedavi zamanlaması ne olmalıdır?
  - CRAB bulguları varsa hasta tedavi almalıdır
  - Sadece biyokimyasal nüksün olduğu durumlarda tedaviye hemen başlanması tartışılabilir, buna karşın
  - M protein miktarında hızlı artış (2 aydan kısa sürede ardışık 2 ölçümde M protein >1g/dl, iFLC>20mg/dl, idrar M protein>500mg/24h) olan hastalarda tedavi düşünülmelidir
  - Yavaş seyir gösteren ve stabil hastalarda yakın takip (aylık) ve renal fonksiyonların ve kemik lezyonlarının dikkatli takibi çok önemlidir.
- OKHN uygun mudur?
  - 1. sıra tedavide OKHN olmamış ve nüks anında nakle uygun hastalar için önemli bir tedavi alternatifidir.
  - Hasta daha önce OKHN olmuş ise nükse kadar geçen süre dikkate alınmalıdır. 1,5 (18 ay) yıldan geç nüks olan hastalarda tekrar OKHN iyi bir alternatiftir. 1 yıldan erken relaps olan hastalarda düşünülmemelidir.
- Aynı ilaçlar tekrar kullanılabilir mi? MM da daha önce kullanılan ilaçlarla yine başarılı sonuçlar elde edilebilir. Bunun için daha önce bu ilaçlara alınan yanıt ve ilaçların toksik etkileri önemlidir. Ek olarak MM da relapslarda daha farklı akraba 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;
  - Daha önceki yanıtın derinliği (en az PR olmalı)
  - Yanıtın ne kadar sürdüğü (en az 6 ay tercihan 9 aydan uzun süre yanıt)
  - Yan etkiler dikkate alınmalıdır.
    - Geri dönüşümlü mü?
    - Derecesi
  
- Hangi ajanlar (yeni/eski) kullanılmalıdır? / Hangi Kombinasyonlar kullanılmalıdır?
  - **IMiD**
    - **Talidomid:** Günümüzde ND hastalıkta yeri sınırlı, lenalidomid alan hastalarda etkinliği tartışmalı, buna karşın renal yetmezliği olan hastalarda kombine kullanılabilir, Kİ baskılayıcı etkisi düşük ve oral kullanılması, avantajları. Ancak nöropati, DVT ve uzun süreli tolerans, önemli sorunlar!
    - **Lenalidomid:** Daha güçlü ve daha az toksik, MM-009 ve MM-010 çalışmalarında ND MM'de etkinliği gösterilmiş, daha yeni ajanlarla kombinasyonda başarılı sonuçlar, YE: diyare, myelosupresyon, halsizlik-bitkinlik, tromboz ve kas krampları.
    - **Pomalidomid:** daha yeni kuşak IMiD. Lenalidomid dirençli hastalarda etkinliği mevcuttur. Del(17p) hastalarda da etkili, ağızdan alınmakta. YE: myelosupresyon, tromboz, raş ve konstipasyon, nöropati seyrek.
  
  - **Proteozom İnhibitörleri**
    - **Bortezomib:** ND MM'da etkinliği gösterilmiştir (APEX). Kombinasyon tedavileri ile yanıt oranları arttırılabilir. Bortezomib ile tekrar tedaviden yarar görülebilir. Önemli YE nörotoksisitedir.
    - **Karfilzomib:** Bortezomib dirençli hastalarda dexta kombinasyonu ile başarılı sonuçlar vardır. Yine ND MM'de Len-Dex kombinasyonu ile kaliteli yanıtlar elde edilmiştir. YE: myelosupresyon, bitkinlik, diyare ve kardiyak.
  
  - **Diğer ajanlar:** Kortikosteroidler, alkile edici ajanlar (siklofosfamid, melfalan), doksorubisin ve lipozomal doksorubisin, bendamustin, kombinasyon tedavilerinde kullanılabilecek önemli ilaçlardır. Ek olarak daratumumab, elotuzumab gibi monoklonal antikorların ve ixazomib gibi oral bortezomib inhibitörlerinin ve panobinostatın da RR MM'de tedavi etkinliği tek başlarına veya kombinasyon tedavilerinin parçası olarak gösterilebilmiştir. Bu ajanların hiçbiri henüz ülkemizde ruhsatlı değildir.

- Risk değerlendirilmesi ve hastalığın davranış şekli, hastaya uygun bireysel yaklaşımlar?
  - Daha indolen relaplarda toksisitesi düşük, az ilaçlı kombinasyonlar kullanılabilir (ör: PI steroid, IMiD steroid)
  - Agresif relaplarda çoklu kombinasyonlar tercih edilmelidir.
  - Hızlı yanıt gerekliliği olan özellikle yeni ajan kombinasyonlarına dirençli hastalarda VDT-PACE gibi çoklu kombinasyonlardan faydalanılabilir.
- Şekil 2’de RRMMda tedavi algoritması ve Tablo 8’de sık kullanılan kombinasyon tedavi protokolleri verilmiştir.

Myelomda tedavi sonrası yanıt durumu IMWG kriterleri doğrultusunda değerlendirilmektedir (Tablo 7).

**Şekil 2.** Relaps Refrakter Multipl Myelom’da Tedavi Algoritması



**Tablo 7. Multipl Myelom'da Yanıt Değerlendirme**

<b>Yanıt</b>	<b>Hastalık Progresyonu veya Nüks</b>
<p><b>Tam Yanıt (TY):***</b></p> <p>i-Serumda ve idrarda immüfiksasyon negatif ii-Kemik iliğinde plazma hücreleri %5 iii-Yumuşak doku plazmositomları yok</p> <p><b>Mükemmel Tam Yanıt (mTY):</b></p> <p>Tam yanıt kriterlerine ek olarak; i-Normal serbest hafif zincir oranı (FLC) ii-Kemik iliğinde immünhistokimya veya immünofloresan yöntemi ile klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi*</p> <p><b>Çok İyi Kısmi Yanıt (ÇİKY):***</b></p> <p>i-Serum ve idrar M proteini elektroforezde yok ancak immünofiksasyonda saptanabiliyor veya ii-Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalma ve idrar M proteinin &lt; 100 mg/24 saat olması</p> <p><b>Kısmi Yanıt (KY):</b></p> <p>i-Serum M proteininde %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin % 90 azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi ii-Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa, M protein kriteri yerine serbest hafif zincirleri arasındaki farkta %50 azalma olması iii-Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa ve serum hafif zincirde ölçülemiyorsa iv-M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 azalma olması v-Başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarında %50 azalma</p> <p><b>Durağan (Stabil) Hastalık (DH):</b></p> <p>i-Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık</p>	<p><b>İlerleyici (Progresif) Hastalık:</b></p> <p>Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde % 25 artış varlığı; i-Serum M-komponenti ve/veya (mutlak artış <math>\geq 0.5</math> g/dL)** ii-İdrar M-komponenti ve/veya (mutlak artış <math>\geq 200</math> mg/24 saat) iii-Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark: mutlak artış 10 mg/dL üzerinde olmalı iv-Kemik iliği plazma hücre yüzdesi: mutlak &gt; %10 olmalıdır v-Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında artış olması vi-Sadece proliferatif plazma hücre hastalığına bağlanabilen hiperkalsemi gelişmesi (düzeltilmiş serum kalsiyumu &gt; 11.5 mg/dL)</p> <p><b>Klinik Nüks:</b></p> <p>Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir; Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı i-Yeni yumuşak doku plazmositomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi ii-Var olan plazmositom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları toplamında en az %50 (ve en az 1cm) artış olarak tanımlanır iii-Hiperkalsemi (&gt; 11.5 mg/dL) iv-Hemoglobinde <math>\geq 2</math> g/dL azalma v-Serum kreatininde 2 mg/dL veya fazla artış</p> <p><b>Tam Yanıtlı Hastada Nüks:</b></p> <p>Aşağıdakilerden herhangi birisi: i-İmmüfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması ii-Kemik iliğinde %5 plazma hücresinin saptanması iii-Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (örn: yeni plazmositom, litik kemik lezyonu, veya hiperkalsemi) görülmesi</p>



\*Klonal hücrelerin varlığı/yokluğu K/λ oranına bağlıdır. İmmünohistokimya veya immüno Floresans ile anormal K/λ oranı bulmak için 100 plazma hücresi analiz edilmelidir. Anormal klonunu gösteren K/λ oranı > 4:1 veya < 1:2'dir. \*\*Progresif hastalık varlığında, eğer başlangıç M protein 5 gr/dl ve üzerinde ise M proteinindeki 1 gr/dl ve üzerindeki artışlar nüks hastalığı tanımlamak için yeterlidir. \*\*\* Ölçülebilir hastalığı yalnızca serum serbest hafif zincirine dayanan hastalarda tam yanıt kriterleri ile birlikte normal FLC oranı tam yanıtı, tutulu ve tutulmayan serbest hafif zincirler arasındaki farkta %90'ın üzerinde azalma ise çok iyi kısmi yanıtı tanımlar.

## Multipl Myelom Tedavi Protokolleri

Multipl myelom hastalarının tedavisinde kullanılabilecek tedavi protokolleri aşağıdaki tabloda özetlenmeye çalışılmıştır.

**Tablo 8.** Multipl myelom hastalarının tedavisinde sık kullanılan tedavi protokolleri \*

Tedavi Rejimi	Tedavi Planı
Deksametazon	Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D <sub>1-4</sub> , D <sub>9-12</sub> , D <sub>17-20</sub> veya sadece D <sub>1-4</sub> 4-6 haftada bir
Talidomid/Deksametazon (TD)	Talidomid 200 mg/gün PO Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> ve D <sub>22</sub> 4 haftada bir
Lenalidomid/Deksametazon (Rd)	Lenalidomid 25 mg/gün PO D <sub>1-21</sub> Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>22</sub> 4 haftada bir
Bortezomib + Deksametazon (VD)	Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> /gün İV veya SC bolus-D <sub>1</sub> , D <sub>4</sub> , D <sub>8</sub> ve D <sub>11</sub> 21 günde bir veya D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>22</sub> 4 haftada bir Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV-D <sub>1-4</sub> , D <sub>9-12</sub> 21 günde bir veya D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>22</sub> 4 haftada bir (4 haftalık rejimde alternatif olarak dexamethasone bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir)
Melfalan + Prednizon (MP)	Melfalan 8-10 mg/gün PO D <sub>1-7</sub> Prednizon 60 mg/gün PO D <sub>1-7</sub> 6 haftada bir
Melfalan + Prednizon + Talidomid (MPT)	Melfalan 0.25 mg/kg/gün PO D <sub>1-4</sub> (75 yaşın üstündeki hastalarda 0.20 mg/kg/gün dozuna düşülebilir) Prednizon 2 mg/kg/gün PO D <sub>1-4</sub> Talidomid 100-200 mg/gün PO 6 haftada bir
Melfalan + Prednizon + Bortezomib (MPV-VMP)	Melfalan 9 mg/m <sup>2</sup> /gün PO D <sub>1-4</sub> Prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> /gün PO D <sub>1-4</sub> Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> /gün İV veya SC bolus D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>22</sub> 35 günde bir
Bortezomib + Deksametazon + Siklofosamid (VCD)	Siklofosamid 300 mg/m <sup>2</sup> PO veya İV D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>22</sub> veya 50 mg/gün PO D <sub>1-28</sub> Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> /gün İV veya SC bolus D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>22</sub> Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> ve D <sub>22</sub> 4 haftada bir
Bortezomib + Talidomid + Deksametazon (VTD)	Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> /gün İV veya SC bolus D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>22</sub> Talidomid 100-200 mg PO D <sub>1-21</sub> Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>22</sub> (Alternatif olarak dexamethasone bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir) 4 haftada bir

Bortezomib + Lenalidomid + Deksametazon (VRD)	Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> /gün İV veya SC bolus D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> Lenalidomid 25 mg PO D <sub>1-14</sub> Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> (Alternatif olarak dexamethasone bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir) 3 haftada bir
Vinkristin + Adriamisin + Deksametazon (VAD)	Vinkristin 0.4 mg/gün İV >30 dak. perfüzyon D <sub>1-4</sub> Doksorubisin (Adriamisin) 9 mg/m <sup>2</sup> /gün İV >30 dak. perfüzyon D <sub>1-4</sub> Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV - D <sub>1-4</sub> , D <sub>9-12</sub> , D <sub>17-20</sub> 4 haftada bir
Lipozomal Doksorubisin + Vinkristin + Deksametazon (DVD)	Pegile lipozomal doksorubisin 40 mg/m <sup>2</sup> İV D <sub>1</sub> Vinkristin 2 mg İV D <sub>1</sub> Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D <sub>1-4</sub> 4 haftada bir
Bortezomib + Adriamisin + Deksametazon (PAD)	Bortezomib (Velcade) 1.3 mg/m <sup>2</sup> /gün İV bolus D <sub>1</sub> , D <sub>4</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>11</sub> Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D <sub>1-4</sub> , D <sub>8-11</sub> , D <sub>15-18</sub> -1. kür, 2-4. kürler D <sub>1-4</sub> Doksorubisin (Adriamisin) 4.5-9 mg/m <sup>2</sup> /gün İV D <sub>1-4</sub> 3 haftada bir x 4 kür
Bendamustin	Bendamustin 80-150 mg/m <sup>2</sup> /gün İV D <sub>1-2</sub> 4 haftada bir
Carfilzomib	Carfilzomib 1. kürde İV D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>9</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>16</sub> 20 mg/m <sup>2</sup> , sonraki kürlerde 27 mg/m <sup>2</sup> /gün 4 haftada bir
Carfilzomib + deksametazon (KD)	Carfilzomib 1. kürde İV D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>9</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>16</sub> 20 mg/m <sup>2</sup> , sonraki kürlerde 27 mg/m <sup>2</sup> /gün Deksametazon 20 mg/gün haftada 2 gün 3 hafta boyunca 4 haftada bir
Carfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRD)	Carfilzomib 1. kürde İV 20 mg/m <sup>2</sup> D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , takiben 27 mg/m <sup>2</sup> /gün D <sub>8</sub> , D <sub>9</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>16</sub> , sonraki 2-9. kürlerde 27 mg/m <sup>2</sup> /gün D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>9</sub> , D <sub>15</sub> Lenalidomid 25 mg/gün PO D <sub>1-21</sub> Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>22</sub> (Alternatif olarak dexamethasone bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir) 4 haftada bir
Carfilzomib + siklofosfamid + deksametazon	Carfilzomib 1. kürde İV 20 mg/m <sup>2</sup> D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , takiben 36 mg/m <sup>2</sup> /gün D <sub>8</sub> , D <sub>9</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>16</sub> , sonraki 2-9. kürlerde 36 mg/m <sup>2</sup> /gün D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>9</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>16</sub> Siklofosfamid PO 300 mg/m <sup>2</sup> D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> 4 haftada bir
Pomalidomid + deksametazon	Pomalidomid 4 mg/gün D <sub>1-21</sub> PO, Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/hafta 4 haftada bir
Daratumumab	Daratumumab 16 mg/kg/gün İV infüzyon 1 – 8. hafta boyunca haftada bir, 9 – 24. haftalar boyunca 2 haftada bir, 25. haftadan sonra hastalık progresyonuna kadar 4 haftada bir uygulanır.
Ixazomib + lenalidomid + deksametazon	Ixazomib 4 mg PO D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> Lenalidomid 25 mg PO D <sub>1-21</sub> Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> 4 haftada bir
Karfilzomib + Pomalidomid + Deksametazon	Carfilzomib 1. kürde İV 20 mg/m <sup>2</sup> D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , takiben 27 mg/m <sup>2</sup> /gün D <sub>8</sub> , D <sub>9</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>16</sub> , sonraki 2-9. kürlerde 27 mg/m <sup>2</sup> /gün D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>9</sub> , D <sub>15</sub> Pomalidomid 4 mg/gün PO D <sub>1-21</sub> Deksametazon (Dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D <sub>1</sub> , D <sub>8</sub> , D <sub>15</sub> , D <sub>22</sub> (Alternatif olarak dexamethasone bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir) 4 haftada bir

\* Dozlar etkinlikte azalmaya sebep olmadan toksisiteyi en aza indirecek şekilde uyarlanmıştır.

## **Multipl Myelomda Yeni İlaçlar ile Yan Etki Yönetimi**

### **Proteazom İnhibitörleri**

#### **Bortezomib**

##### **Periferik nöropati:**

Mitokondiri aracılı  $Ca^{++}$  dengesi bozulması, nörotrofin idaresi bozulması, sinir büyüme faktörü transkripsiyonu bozulması ve otoimmünite patogenezde sorumlu olabilecek mekanizmalardır.

Ağrı, parestesi, yanma hissi ve uyuşma duygusu ile ellere göre öncelikle ayaklarda ortaya çıkan başlıca duyuşsal nöropati gelişir.

Ağır derecede (III – IV) periferik nöropati %13 – %1 sıklığında gelişir. Derece IV periferik nöropati %1'den daha az bildirilmiştir.

İlacın kesilmesi veya doz azaltılmasını izleyerek %79 gerileme veya düzelme gözlenir.

Düzelmeye kadar geçen süre 47 (1 – 529g) gündür.

Bortezomib ile periferik nöropati riski artırabilecek durumlar

- Periferik nöropatiye yol açabilen nütriyonel eksiklik durumları
- Diabetes mellitus
- Alkol kullanımı
- Hastalık ile ilişkili nöropati
- Hastalığın önceki tedavileri ile ilişkili nöropati
- Böbrek yetmezliği, düşük kreatinin klirensi
- Karaciğer işlev kusuru
- İlaç metabolizması

**Tablo 9. Bortezomib ilişkili periferik nöropati ve elektrofizyolojik veri değerlendirmesi.**

<b>Klinik</b>	<b>Elektrofizyolojik değerlendirme</b>
Hafif – orta derecede distal duyu kaybı, tendon deri reflekslerinde kayıp, propriyoseptif bozukluk	<b>Sinir ileti çalışması:</b> duysal aksiyon potansiyeli amplitüdlerinde ve bileşik kas aksiyon potansiyellerinde azalma, hafif derecede duysal ve motor latansda artış,
Parmak uçlarında ağrı (hafif – ağır derece)	<b>EMG:</b> fibrilasyon potansiyeli ile aktif denervasyon değişiklikleri, alt uzuv distal kaslarında motor ünite potansiyelinde hacim ve kompleksitede artış,
Alt uzuvlarda genellikle hafif motor güçsüzlük	<b>QST:</b> Kantitatif duysal ölçüm; dokunma, anormal ısıda soğuk ağrı eşiği artışı, <b>pegboard time artışı, keskinlik tespitinde azalma</b>
Nadiren ağır derece distal ve proksimal güçsüzlük	
Nadiren otonom nöropati	

**Tablo 10. NCI (National Cancer Institute) periferik nöropati için toksisite kriterleri.**

<b>Periferik duyuşal nöropati evresi</b>	
1	Belirti yok: parestezi veya derin tendon refleks kaybı
2	Orta derecede belirti var: günlük yaşamda cihaz ilişkili uzuv beceri kaybı
3	Ağır derecede belirtiler: günlük yaşamda kişisel bakım işlevlerinde zorluk çekme
4	Hayati tehlike oluşturan sonuçlar: acil müdahale gereksinimi
5	Ölüm
<b>Nöropatik ağrı evresi</b>	
1	Hafif derecede ağrı
2	Orta derecede ağrı: günlük yaşam işlevleri yapılabilir, uzuvlarda cihaz ilişkili beceri kaybı vardır, ağrı azaltıcı gerekir
3	Ağır derecede ağrı: günlük yaşamda kişisel bakım işlevlerinde zorluk çekme,
4	Malüliyet, kalıcı hasar

**Tablo 11.** Periferik nöropati derecesine göre yan etki yönetimi.

<b>Periferik nöropati derecesi</b>	<b>Müdahele şekli</b>
<b>Evre 1</b>	Müdahale edilmez
<b>Evre 1 ve ağrı olması veya Evre 2</b>	Bortezomib dozu $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ olarak azaltılır
<b>Evre 2 ve ağrı olması veya Evre 3</b>	Bortezomib kesilir. Belirtiler düzeline kadar beklenir. Belirtiler tamamen kaybolursa bortezomib yeniden başlanır; doz haftada bir $0.7\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ olarak değiştirilir.
<b>Evre 4</b>	Bortezomib tamamen kesilir.

### **Trombositopeni**

Tedavi seyrinde trombositopeni %35 – 52 sıklığında gelişir. Trombositopeni kısa süreli ve siklik bir patern izler.

**Tablo 12.** Bortezomib ile ilişkili trombositopeni yan etki yönetimi.

<b>Trombositopeni derecesi</b>	<b>Müdahale şekli</b>
<b>Siklüsün 1.günü</b>	
Miyelosupressif ajan ile birlikte kullanılıyor <70000/mm <sup>3</sup> ,	Bortezomib ertelenir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Trombositopeni $\geq 70000/\text{mm}^3$ 'e ulaşana kadar beklenir. Bortezomib bir doz azaltılmış olarak yeniden başlanır.
Miyelosupressif ajan ile birlikte kullanılmıyor <25000/mm <sup>3</sup>	Bortezomib ertelenir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Trombositopeni $\geq 50000/\text{mm}^3$ 'e ulaşırsa Bortezomib bir doz azaltılmış olarak yeniden başlanır Gerekirse trombosit transfüze edilir. Bu kurallar yaygın kemik iliği infiltrasyonuna bağlı trombositopenide uygulanmayabilir.
<b>Siklüsün 1.gününden sonraki bortezomib günleri</b>	
<25000 – 30000/mm <sup>3</sup>	Bortezomib kesilir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Trombositopeni $\geq 50000/\text{mm}^3$ 'e ulaşırsa Bortezomib yeniden bir azaltılmış dozda başlanır Bu kurallar yaygın kemik iliği infiltrasyonuna bağlı trombositopenide uygulanmayabilir.

Bortezomib ile ilişkili nötropeni ve diğer yan etkilerin yönetimi sırasıyla Tablo 13 ve 14'te özetlenmiştir. Tablo 15'de ise, Bortezomib tedavisinin yaşa bağlı doz ayarlamaları gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Bortezomib ile ilişkili nötropeni yan etki yönetimi.

<b>Nötropeni derecesi</b>	<b>Müdahale</b>
<b>Siklüsün 1.günü</b> Miyelosupressif ajan ile birlikte kullanılıyor <1000/mm <sup>3</sup>	G-CSF (primer veya sekonder koruma) verilir.  Bortezomib kesilir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Nötropeni düzelince Melfalan dışı birlikte kullanımlarda bortezomib bir doz azaltılmış olarak başlatılır. VMP tedavisinde ise önce melfalan dozu daha sonra bortezomib dozu azaltılır, Melfalan dozu ilk azaltma 0.18mg/kg (7.5mg/m <sup>2</sup> ) Bortezomib dozu ilk azaltma: 1.3mg/m <sup>2</sup> haftada bir Sonraki melfalan dozu azaltması: 0.13mg/kg (5mg/m <sup>2</sup> ) Sonraki bortezomib dozu azaltılması: 1.0mg/m <sup>2</sup> /hafta  Bu kurallar yaygın kemik iliği infiltrasyonuna bağlı nötropenide uygulanmayabilir
G-CSF kullanılmasına rağmen <500/mm <sup>3</sup> veya evre 2 – 3 infeksiyon mevcut	Bortezomib kesilir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Nötropeni >1000/mm <sup>3</sup> 'e ulaşana kadar beklenir. Melfalan dışı birlikte kullanımlarda bortezomib bir doz



azaltılmış olarak başlatılır.

VMP tedavisinde ise önce melfalan dozu daha sonra bortezomib dozu azaltılır,

Melfalan dozu ilk azaltma 0.18mg/kg (7.5mg/m<sup>2</sup>)

Bortezomib dozu ilk azaltma: 1.3mg/m<sup>2</sup> haftada bir

Sonraki melfalan dozu azaltması: 0.13mg/kg (5mg/m<sup>2</sup>)

Sonraki bortezomib dozu azaltılması: 1.0mg/m<sup>2</sup>/hafta

Bu kurallar yaygın kemik iliği infiltrasyonuna bağlı nütropenide uygulanmayabilir

### Siklüsün 1.günüden sonraki bortezomib

#### günleri

Alkile edici ajan ile birlikte kullanılıyor

<750/mm<sup>3</sup>

veya

Diğer ilaçlarla birlikte kullanılıyor

<500/mm<sup>3</sup>

Bortezomib kesilir. Haftada bir kan sayımı yapılır.

Nütropeni düzelince Bortezomib bir doz azaltılmış olarak yeniden başlanır.

**Tablo 14.** Bortezomib ile ilişkili müdahale gerektiren diğer yan etkiler.

<b>Gastrointestinal komplikasyonlar</b>	Bol sıvı alınması öğütlenir
İshal	Barsak hareketi azaltıcı ilaçlar
Kabızlık	Liften zengin beslenme, barsak hareketini artırıcı büyük abdeste çıkışı kolaylaştırıcı ajanlar

<p>Kusma</p> <p>2.derece şiddetinde (2-5 kez kusma/24 saat)</p> <p>3 veya 4. derece şiddetinde (6 -10 kez kusma ve &gt;10/24 saat)</p> <p><b>İnfeksiyon</b></p> <p>3 veya 4. derecede infeksiyon (ağır derece- hayatı tehdit eden derce)</p> <p><b>Hipotansiyon</b></p>	<p>Antiemetik</p> <p>Bortezomib dozu azaltılır.</p> <p>Bortezomib kesilir. 2.dereceye gerilerse azaltılmış dozda haftada bir olarak yeniden başlanır.</p> <p>Herpes Zoster için antiviral koruma verilmelidir. Uygun tedavi verilir, bortezomib dozu azaltılır.</p> <p>Sulama, antihipertansif kullanıyor ise doz ayarı yapılması, mineralekortikosteroid ve/veya semptomimetik gerekli olabilir</p>
---	--

**Tablo 15.** Bortezomib ve yaşla ilişkili doz ayarlamaları.

İlaç	≤65 yaş	66 – 75 yaş	>75 yaş	Diğer doz azaltılmaları
Bortezomib	1.3mg/m <sup>2</sup> , haftada iki kez	1.3mg/m <sup>2</sup> , haftada iki veya bir kez	1.3mg/m <sup>2</sup> , haftada bir kez	1.0mg- 0.7mg/m <sup>2</sup> , haftada bir kez

### Özel durumlar ve bortezomib uygulanması ile ilişkili öneriler

**Böbrek yetmezliği:** Diyaliz uygulanan hastalarda bortezomib diyalizden 2 -3 saat sonra yapılmalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:** Hafif derecede karaciğer hasarı belirtisi olan hastalarda (≤x2.5 kat enzim yüksekliği) başlangıç dozu değiştirilmeyebilir. Ancak orta ve ağır derecede karaciğer hasarında başlangıç dozu 0.7mg/m<sup>2</sup> olarak önerilir. Daha sonraki sıklılarda doz 1.0mg/m<sup>2</sup>'e yükseltilebilir. Duruma göre 0.5mg/m<sup>2</sup> doz artırılması yaklaşımı yapılabilir.

## Karfilzomib

Karfilzomib ile ilişkili yan etkiler hematolojik ve hematolojik olmayan olarak sınıflandırılır.

**Tablo 16.** Karfilzomib ve yan etkilere yaklaşım.

Yan etki	Müdahale
<b>Nötropeni</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Mutlak nötrofil sayısı <math>&lt;0,5 \times 10^9/L</math></li></ul>	İlaca ara verilir, haftalık tam kan sayımı takibi yapılır. G-CSF kullanılabilir. Mutlak nötrofil sayısı $\geq 0,5 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde karfilzomib'e aynı dozda devam edilir. Takiplerde mutlak nötrofil sayısının tekrar $<0,5 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi durumunda aynı tedbirler alınır ve ilaca, 1 doz düzeyi azaltımı yapılarak başlanır <sup>a</sup> .
<b>Trombositopeni</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Trombosit sayısı <math>&lt;10 \times 10^9/L</math> veya trombositopeni ilişkili kanama olması</li></ul>	İlaca ara verilir, antikoagulan kesilir. Trombosit sayısı $\geq 10 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde ve/veya kanama kontrol altına alındığında aynı dozda devam edilir. Takiplerde trombosit sayısının tekrar $<10 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi durumunda aynı tedbirler alınır ve ilaca, 1 doz düzeyi azaltımı yapılarak başlanır <sup>a</sup> .
<b>Renal toksisite</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Serum kreatininde başlangıca göre <math>\geq 2</math> kat artış</li><li>Serum kreatinin klirensi</li></ul>	İlaca ara verilir ve renal fonksiyonların takibi yapılır (serum kreatinin veya kreatinin klirensi). Toksikite ilaca bağlıysa ve renal fonksiyonlarda, bazal seviyenin %25'i kadar düzelme olmuşsa karfilzomib'e 1 doz

**<15mL/dk veya klirenste başlangıca göre  $\leq$ %50 azalma olması**

düzeı azaltımı yapılarak başlanır<sup>a</sup>. Toksıte ilaca bağlı değilse, doz ayarlaması doktorun takdirine göre yapılabilir.

Diyaliz tedavisi altındaki hastalarda ilaç, diyaliz işleminde sonra uygulanmalıdır.

<sup>a</sup> 1 doz düzeı azaltımı; karfilzomib dozunun 27 mg/m<sup>2</sup>'den 20 mg/m<sup>2</sup>'ye ya da 20 mg/m<sup>2</sup>'den 15 mg/m<sup>2</sup>'ye düşürülmesidir.

Karfilzomib tedavisi esnasında mevcut kalp yetmezliğinde, restriktif kardiyomyopati, miyokard iskemisinde kötüleşme ya da akut kalp yetmezliği gelişebilir. Özellikle kalp yetmezliği açısından risk altında olan vakalar hidrate edilirlerken sıvı yüklenmesi açısından yakın takip altında tutulmalıdır. Derece 3 veya 4 kardiyak advers olaylar varlığında karfilzomib tedavisine ara verilmeli, yarar/risk değerlendirmesi yapılarak, tedaviye 1 doz düzeı azaltımı yapılarak başlanımalıdır.

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS), akut solunum yetmezliği, akut diffüz pulmoner hastalık ve pulmoner hipertansiyon, karfilzomib tedavisi altında <%1 oranında görülür. İlaç ilişkili pulmoner toksite durumunda ilaç tedavisi kesilmelidir.

Venöz tromboembolik olaylar, karfilzomib tedavisi ile bildirilmiştir. Tromboz profilaksisi, hastanın altta yatan riskleri, tedavi rejimleri ve klinik durumu göz önünde bulundurularak planlanmalıdır.

Karfilzomib gebelerde fetal hasara yol açabilir. Tedavi altındaki gebelik potansiyeli olan kadınlar, gebe kalınmaması konusunda uyarılmalıdırlar.

## **Ixazomib**

Oral proteazom inhibitörüdür. Lenalidomid ve deksametazon ile birlikte kullanımı, öncesinde en az bir tedavi protokolü almış ve nüks etmiş myelom vakalarının tedavisinde endikedir.

En önemli yan etkileri, diyare, konstipasyon, trombositopeni, peripheral nöropati, bulantı, kusma, peripheral ödem ve sırt ağrısıdır. Trombositopeni gelişebilmektedir ve trombosit sayısı tedavi boyunca ilk üç kürde daha sık olmak üzere, en az ayda takip edilmediir.

## **İmmunomodulator ilaçlar**

### **Talidomid**

#### **Teratojenite**

En riskli dönem son adet tarihinden itibaren 35 – 50 gündür.

#### **1-Kayıt sistemi (STEPS: system for thalidomide education and prescribing safety) ile koruma**

Sisteme reçeteyi yazma yetkisi olan hekimler, eczacı ve hastalar risk ile ilişkili koruma önlemlerini onaylayarak kayıt edilir. Talidomide'in hastaya ulaştırılması fetal maruziyeti azaltmak için Talidomide Risk Yönetim programı (TRYP) kontrolü altında gerçekleştirilmektedir

#### **2-Fiziksel korunma**

Hamile kadınlarda ve ilacı alırken ya da ilacı kestikten sonra takip eden 4 hafta içinde hamile kalma riski olan kadınlarda ilaç kullanılmaz.

#### ***Çocuk doğurma olasılığı olan kadın hastalar***

-Histerektomi veya menapozdaki kadınlar dışındaki kadın hastalar ve

-Hekimlerin uygun gördüğü ergenlik dönemindeki kadın hastalardır.

***Doğum kontrolü iki güvenilir yöntemle sağlanmalıdır.***

Talidomid tedavisine başlamadan en az 1 ay önce, tedavi süresince ve tedaviyi takip eden 1 ay süresince doğum kontrolü yapılması sağlanmalıdır.

-**Yüksek koruyucu doğum kontrol yöntemi:** rahim içi araç, tüp ligasyonu, vazektomi

-**Etkili diğer doğum kontrol yöntemi:** diyafram, erkek eşin kondom kullanması

Talidomid reçetelemesinden 24 saat önce gebelik testi yapılmalıdır.

***Erkek hastalar***

Heteroseksüel tüm ilişkilerde doğum kontrolü kondom ile yapılmalıdır; ilaç semene geçer.

Talidomid reçetelemesini takiben durumları aylık güncellenir.

***Çocuk doğurma olasılığı olmayan kadın hastalar***

Talidomid reçetelemesi günü ve takiben durumları aylık güncellenir.

**Periferik nöropati**

**Talidomid ile periferik nöropati riski artıracak durumlar**

- Periferik örtülü veya bariz periferik nöropatisi olan hastalar
- Yaşlı hastalar
- Daha önceden thalidomid kullanılmış hastalar
- Uzun süre thalidomid kullanılmış hastalar

**Periferik nöropati belirtilerinin hekim tarafından erken tanınması doz ayarı yapılması nöropati derecesini azaltacaktır.**

**Tablo 17.** Talidomid ile ilişkili periferik nöropati ve doz ayarlaması.

<b>Periferik nöropati derecesi</b>	<b>Müdahele şekli</b>
<b>Evre 1</b> parestezi, güç kaybı ve/veya refleks kaybı ağrı yok, işlev kaybı yok	Müdahale edilmez, yakından izlenir, belirtiler kötüleşirse doz azaltılabilir ama genellikle gerekli olmaz.
<b>Evre 1 ve ağrı var veya Evre 2</b> (işlev kaybı var ama günlük aktivite yapılabilmekte)	Talidomid dozu azaltılır veya kesilir, yakından izlenir, belirtiler gerilemez, veya kötüleşirse tedavi kesilir. Nöropati evre 1 ve daha iyi olarak gerilerse özellikle hastalık açısından hasta faydalanacak ise ilaç yeniden başlanır.
<b>Evre 2 ve ağrı var veya Evre 3</b>	Talidomid kesilir.
<b>Evre 4</b>	Talidomid kesilir.

**Talidomid ilişkili venöz tromboemboli (VTE) riski tedavi başlangıcında yüksektir. (Lenalidomid ile benzer yaklaşım yapılır. Bkz VTE riski ve yaklaşım tablosu)**

**Tablo 18.** Talidomid periferik nöropati ve tromboz dışı yan etkiler ve yönetimi.

<b>Yan etki</b>	<b>Müdahale</b>
<b>Sedasyon:</b> 15.gün görülmeye başlanır hafif derecededir, doza bağlıdır, giderek azalır.	Gece alınması Beraberinde sedatif alınmaması ile azalır
<b>Tremor:</b> Oldukça nadir, günlük aktiviteye engel olmaz.	Müdahaleye gerek yok
<b>Baş ağrısı:</b> Doza bağlı değildir	NSAİİ yardımcı olabilir
<b>Depresyon:</b> depresyona eğilimli kişilerde olur	Danışmanlık alınmalı
<b>Konstipasyon:</b> erken dönemde (2-4 gün) gelişir	Fazla sıvı tüketimi, fazla lifli beslenme, egzersiz, büyük abdeste çıkışı kolaylaştırıcı ilaçlar, ozmotik lakzatifler, ağır durumda doz %50 azaltılır
<b>Deri bulguları:</b> kaşıntılı eritemli maküler raş, doza bağlı değildir, 10 -14 gün sonra ortaya çıkar Stevens-Johnson sendromu gelişmesi	Kesilmesinin 24.saatinde geriler, azaltılmış dozda talidomid yeniden başlanabilir. Talidomid tamamen kesilmelidir
<b>Senkop, bradikardi</b>	Talidomid dozu azaltılabilir, kesilmesi gerekebilir.



**Tablo 19.** Talidomid ve yaşla ilişkili doz ayarlamaları.

İlaç	≤65 yaş	66 – 75 yaş	≥75 yaş	Diğer doz azaltılmaları
Talidomid	200mg	200mg	100mg	50mg

### Lenalidomid

Lenalidomid ile ilişkili yan etkiler hematolojik ve hematolojik olmayan olarak sınıflandırılır.

**Tablo 20.** Lenalidomid ve hematolojik yan etkilere yaklaşım.

Yan etki	Müdahale
<b>Trombositopeni</b>	Kan sayımı 1) tedavi öncesi, 2) tedaviyi izleyen ilk 8 hafta, haftada bir 3) daha sonra aylık izlenir.
<b>Siklüsün ilk günü: trombosit sayısı &lt;75000/mm<sup>3</sup></b>	İlaca trombosit sayısı >75000/mm <sup>3</sup> olana dek başlanmaz. Düzelme olursa ilaç bir düşük dozda başlanır. (<5mg/gün kullanılmamalı)
<b>İlaç kullanımı sırasında &lt;25000- 50000/mm<sup>3</sup></b>	İlaca ara verilir, antikoagulan kesilir, Düzelme olursa bir düşük dozda ilaç ile yeniden başlanır
<b>Nötropeni</b>	Nötrofil sayısı değerlendirmesi tedavi öncesi yapılır ve normal ise tedavi seyrinde 2 haftada bir izlenir. G-CSF kullanılabilir.
<b>Siklüsün ilk günü</b>	İlaca nötropeni gerileyene kadar (>1500/mm <sup>3</sup> ) başlanmaz.

<b>&lt;1500/mm<sup>3</sup></b>	Nötropeni düzelince bir düşük dozda başlanır. (<5mg/gün kullanılmamalı)
<b>İlaç kullanımı sırasında &lt;500/mm<sup>3</sup></b>	İlaç kesilir, G-CSF başlanır, nötropeni düzelirse (>1500/mm <sup>3</sup> ) ilk düşüşte eğer trombositopeni de yoksa başlangıç dozuyla daha sonraki düşüşlerde bir düşük dozda devam edilir (<5mg/gün kullanılmamalı)
<b>Febril nötropeni</b>	Bir sonraki kürlerde anrimikrobiyal koruma önerilir.
<b>Anemi</b>	Eritropoezi uyaran ilaçlar yerine eritrosit transfüzyonu önerilir
<b>Kardiyovasküler</b>	Kalp damar hastalıkları ile ilişkili risk durumu en aza indirilmelidir.
<b>Deri bulguları</b>	Ağır derecede (Steven-Johnson sendromu/toksik epidermoliz) ise ilaç kesilir ve yeniden başlanmaz, diğer durumlarda deri bulgusunun derecesine göre ilaca ara verilebilir lokal veya sistemik steroid başlanabilir.
<b>Tiroid ilişkili</b>	Tiroid işlev testleri ile izlenmelidir.

---

### **Özel durumlar ve lenalidomid uygulanması ile ilişkili öneriler**

**Böbrek yetmezliği:** başlıca böbrekten atılır.

**Tablo 21.** Lenalidomid ve böbrek yetmezliği derecesine göre önerilen dozlar.

Böbrek fonksiyonu (CrCl ml/dak)	Revlimid dozu
≥50ml/dak	Tam doz (25mg)
30 – 50ml/dak	10mg
<30ml/dak diyaliz gerekmeyen	15mg iki günde bir
<30ml/dak, son dönem böbrek yetmezliği, diyaliz	5mg (diyaliz günlerinde diyaliz sonrası)

**Karaciğer yetmezliği:** Talidomid ve lenalidomid ile ilişkili karaciğer hasarı bilgisi net belgelenmemiş.

**Tablo 22.** Lenalidomid ve yaşla ilişkili doz ayarlamaları.

İlaç	<65 yaş	66 – 75 yaş	>75 yaş	Diğer doz azaltılmaları
Lenalidomid	25mg (1 - 21g)	25mg (1 -21g)	15mg(1 -21g)	10mg

### **Pomalidomid**

Öncesinde; bortezomib ve bir IMiD'yi içeren en az 2 farklı rejimin uygulandığı ve tedavi altında ya da tedavinin tamamlanmasından sonraki 60 gün içinde hastalık progresyonunun olduğu vakalarda endikedir.

Pomalidomid ile ilişkili yan etkiler hematolojik ve hematolojik olmayan olarak sınıflandırılır. Advers olaylar daha sık olarak pomalidomid ile tedavinin ilk 2 siklusu sırasında ortaya çıkma eğilimi göstermektedir.

**Tablo 23.** Pomalidomid ve hematolojik yan etkilerde yaklaşım.

Yan etki	Müdahale
<b>Nötropeni</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Mutlak nötrofil sayısı &lt;math&gt;&lt;0,5 \times 10^9/L&lt;/math&gt; veya febril nötropeni</b></li></ul>	İlaca ara verilir, haftalık tam kan sayımı takibi yapılır. G-CSF kullanılabilir. Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde pomalidomid'e 3 mg/gün dozunda tekrar başlanır. Takiplerde mutlak nötrofil sayısının $<0,5 \times 10^9/L$ 'nin altına her düşüşünde tedaviye ara verilir. Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde pomalidomid'e önceki dozdan 1 mg düşük dozla devam edilir.
<b>Trombositopeni</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Trombosit sayısı &lt;math&gt;&lt;25 \times 10^9/L&lt;/math&gt;</b></li></ul>	İlaca ara verilir, antikoagulan kesilir, haftalık tam kan sayımı takibi yapılır. Trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde pomalidomid'e 3 mg/gün dozunda tekrar başlanır. Takiplerde trombosit sayısının $<25 \times 10^9/L$ 'nin altına her düşüşünde tedaviye ara verilir. Trombosit sayısı $\geq 5 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde pomalidomid'e önceki dozdan 1 mg düşük dozla devam edilir.

Dozun 1mg'a düşürülmesi sonrasında hematolojik advers reaksiyonlar ortaya çıkarsa ilaç kesilmelidir.

Enfeksiyon, en sık görülen hematolojik olmayan toksisitedir. Deksametazon ile kombinasyonunda pnömoni ve üst solunum yolu enfeksiyonları en sık bildirilen enfeksiyonlardır.

Deksametazon ile kombinasyon halinde pomalidomid kullanan hastalarda venöz tromboembolik olaylar ve arteriyel tromboembolik olaylar gelişmiştir. Antikoagülasyon tedavisi, kontrendike olmadıkça özellikle ilave trombotik risk faktörleri bulunan hastalar için önerilmektedir (Bakınız; Tromboz Profilaksisi).

Böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan bireylerde pomalidomid ile ilgili herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastaların advers olaylar açısından dikkatli takip edilmeleri gerekmektedir.

Devam eden 2. veya daha yüksek periferik nöropatisi olan hastalar pomalidomid'in klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir. Bu tür hastaların pomalidomid ile tedavisi düşünöldüğünde gerekli dikkat gösterilmelidir. Düşük doz deksametazon ile pomalidomid tedavisi alan vakalarda, herhangi ciddi bir periferik nöropati reaksiyonu bildirilmemiştir.

### **Teratojenite:**

Pomalidomid ile teratojenik bir etki beklendiğinden gebelikte kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavinin 4 hafta öncesinden başlayarak tedavi sırasında ve pomalidomid tedavisinden 4 hafta sonrasına kadar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Pomalidomid, tedavi esnasında insan semeninde bulunmaktadır. Pomalidomid kullanan tüm erkek hastalar, eşlerinin gebelik potansiyelinin olması ve herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaması durumunda prezervatif kullanmalıdır.

### **İnsan CD38 Monoklonal Antikoru**

#### **Daratumumab**

Human CD38 monoklonal antikordur. En az 3 basamak tedavi almış (bir proteazom inhibitörü ve bir IMiD ya da bir proteazom inhibitörüne ve IMiD'e çift-refrakter) myeloma hastalarının tedavisinde FDA tarafından onay verilmiştir.

En sık karşılaşılan advers olaylar; infüzyon-ilişkili reaksiyonlar, yorgunluk, bulantı, sırt ağrısı, anemi, nötropeni ve trombositopenidir. İnfüzyon-ilişkili reaksiyonlar vakaların yaklaşık yarısında bildirilmiştir ve %90'ı ilk infüzyon sırasında gelişmiştir. Bronkospazm, hipoksi, dispne, hipertansiyon gibi ciddi reaksiyonlar gelişebilir. Antipiretik, antihistaminik ve kortikosteroidlerle pre-

medikasyon yapılmalıdır. Gecikmiş infüzyon reaksiyonlarının riskini azaltmak için tüm hastalara infüzyondan sonraki 1. ve 2. günlerde oral kortikosteroid verilmelidir.

Daratumumab eritrosit yüzeyindeki CD38'e de bağlanacağı için indirek antiglobulin testi (Coombs testi) pozitifleşebilir ve son infüzyondan 6 ay sonrasına kadar pozitif olarak kalabilir.

Daratumumab, IgG kappa monoklonal antikorudur olduğu için serum protein elektroforezinde ve immün fiksasyon elektroforezinde tespit edilebilir. Bu durum, IgG kappa myelomlu vakalarda tam yanıtın ve hastalık progresyonunun tespitini etkileyebilir.

**Tablo 24.** Multipl myelom'da yeni ilaçlar ve doz değişiklikleri.

Doz değişikliği	Bortezomib	Talidomid	Lenalidomid
Tam doz	1.3mg/m <sup>2</sup> , haftada 2kez, 21 günde bir 1,4,8,11.gün	200mg/gün	25mg (1 – 21g) 28 günde bir
İlk azaltılmış doz	1.3mg/m <sup>2</sup> , haftada bir 35 günde bir 1,8,15,22.gün	100mg/gün	15mg (1 – 21g) 28 günde bir
İkinci azaltılmış doz	1.0mg/m <sup>2</sup> , haftada bir 35 günde bir 1,8,15,22.gün	50mg/gün	10mg (1 – 21g) 28 günde bir
Üçüncü azaltılmış doz	0.7mg/m <sup>2</sup> , haftada bir 35 günde bir 1,8,15,22.gün		5mg (1 – 21g) 28 günde bir

Doz değişikliği	Pomalidomid	Karfizomib
Tam doz	4 mg (1-21 gün) 28 günde bir	1. kürde 20 mg/m <sup>2</sup> /gün 1, 2. günler, tolere edilirse 1. kürün 8. gününde hedef doz olan 27 mg/m <sup>2</sup> /gün çıkarılır (1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günler). 28 günde bir uygulanır.
İlk azaltılmış doz	3 mg (1-21 gün) 28 günde bir	20 mg/m <sup>2</sup> /gün (1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günler). 28 günde bir uygulanır.

İkinci azaltılmış doz 2 mg (1-21 gün) 28 günde bir 15 mg/m<sup>2</sup>/gün (1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günler). 28 günde bir uygulanır.

**Tablo 25.** Multipl myelom'da deksametazon ve yaş ile ilişkili doz değişiklikleri.

İlaç	≤65 yaş	66 – 75 yaş	≥75 yaş
Dekzametazon	40mg, 1–4 ve 15–18 günlerde ilk 4 siklus boyunca	40mg/gün haftada bir	20mg/gün haftada bir

### Tromboz Profilaksisi

Talidomid, lenalidomid ve pomalidomid temelli rejimlerde tromboemboli riski nedeniyle antikoagulan profilaksi gerekebilir. Yaş, VTE öyküsü, santral venöz kateter, komorbiditeler (enfeksiyon, diyabet, kardiyak hastalık), immobilizasyon, cerrahi ve kalımsal trombofili kişisel risk faktörleridir. Hiperviskosite, myelom ile ilişkili bir risk faktörüdür. Bu ilaçların herhangi biri ile kombine olarak yüksek doz steroid, doksorubisin veya çok ajanlı kemoterapi uygulanması ise tedavi ile ilişkili risk faktörleridir. Venöz tromboemboli için risk faktörleri Tablo 26'da özetlenmiştir. Hiç risk faktörü taşımayan veya bir risk faktörü taşıyan hastalar için aspirin (80-325mg) önerilir. İki veya daha fazla risk faktörü taşıyan hastalar için ise düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) (enoxaparin 40 mg/gün) önerilir (Tablo 27). INR 2-3 olacak şekilde kumadin de heparine alternatif olabilir ancak bu tedavi stratejisi ile ilgili yayın azdır (86).

**Tablo 26.** Multipl myelom'lu hastalarda venöz tromboemboli riskleri.

<b>Hastaya özel risk durumu</b>	<b>Hastalık ilişkili risk durumu</b>	<b>Tedavi ilişkili risk durumu</b>
İleri yaş,	Multipl myelom,	Yüksek doz deksametazon,
Obezite (Vkl $\geq 30\text{kg/m}^2$ ),	Büyük tümöral kitle	Doksorubisin
VTE öyküsü var	Hiperviskozite	Çoklu kemoterapi
Santral venöz kateter var		Eşzamanlı eritropoietin uygulaması
Eşlik eden hastalıklar (diyabet, enfeksiyon, kalp hastağı, kronik böbrek yetmeliğı),		
VTE riski oluşturan durumlar: cerrahi girişim (vertebroplasti ve kifoplasti dahil), anestezi, travma, hastanede yatış, immobilizasyon,		
Kalıtsal Trombofili		



**Tablo 27.** Lenalidomid, talidomid ve pomalidomid kullanımı sırasında multipl myelomlu hastada VTE risk durumuna göre önerilen koruma.

<b>Risk faktörü</b>	<b>Koruma</b>
$\leq 1$	Aspirin 100mg
$\geq 2$	DMAH (en azından ilk 4 – 6 ay)

**Lenalidomid, talidomid ve pomalidomid kullanımı sırasında yüksek doz deksametazon veya doksorubisin veya kemoterapi uygulaması varsa, başka risk faktörleri olmasa bile DMAH kullanımı önerilir.**

**# Enoksaparin 40mg veya dalteparin 5000 IU**

**§ Risk faktörleri varsa profilaksi uzatılmalıdır.**

- Böbrek fonksiyonları bozulmuşsa, oral antikoagülan kullanılmalıdır.
- Trombosit sayısı tedavi sırasında  $<25-50 \times 10^9/mm^3$  ise, antikoagülan tedavi durdurulmalıdır.
- Düşük doz warfarin etkili olmayabilir; tedavi dozları ise artmış hemoraji riski taşımaktadır.

## **MULTİPL MYELOM'DA BİSFOSFONAT TEDAVİSİ**

Myelomda kemik tutulumu, hem hastanın yaşam kalitesi, hem de prognozu açısından önem taşır. Myelomdaki kemik hastalığı, hem osteoklastların aktivitelerinin artışından, hem de osteoblastların aktivitelerinin azalmasından kaynaklanır (Sezer 2009). İskelet ile ilgili olaylar (kemik kırılması, iskelet ile ilgili operasyon veya ışın tedavisi gereksimi, omuriliği kompresyonu, hiperkalsemi) hastaların yarısında görülür. Bisfosfonat tedavisinin iskelet ile ilgili olayları anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Multipl myelomda kemik tutulumunda kullanılması uygun ruhsat almış ilaçlar zoledronat, pamidronat ve klodronattır. Multipl myelomda uygulanan bisfosfonat tedavisi, hem kullanılan ilaçlar, hem de doz yoğunluğu açısından osteoporoz tedavisinden farklılıklar gösterir.

Bisfosfonat tedavisinin yan etkilerini dikkate almak gerekir. Bu yan etkilerden bazıları çene kemiği osteonekrozu, böbrek fonksiyonunun bozulması ve hipokalsemidir. Çene kemiği osteonekrozu riskini azaltmak için, tedaviye başladıktan sonra diş çekme olasılığını azaltmak gerekir. Bu da hastaya ağız hijyeni konusunda bilgi vermek ve 6 ayda bir diş hekimi muayenesi ile yapılabilir (Badros 2006). Şayet tedavi hiperkalsemi dolayısı ile acil değilse, hastanın bisfosfonat tedavisine başlamadan önce bir diş hekimi tarafından muayenesi uygundur. Gerekliyse diş çekimi, bisfosfonat tedavisine başlamadan yapılır ve bisfosfonat tedavisi ağızdaki yara tamamen kapandıktan sonra başlatılır.

Faz III çalışmaları, hem pamidronatın (i.v.), hem de klodronatın (p.o.) plaseboya üstünlüğünü kanıtlamıştır (Berenson 1996, Lahtinen 1992, McCloskey 2001). Başka bir faz III çalışması multipl myelomda iskelet ile ilgili olayları önlemek açısından zoledronat ve pamidronatın yaklaşık eşdeğerde olduğunu göstermiştir (Rosen 2001). Zoledronatı klodronat ile karşılaştıran bir faz III çalışması ise, zoledronatın hem sağkalım, hem de iskelet ile ilgili olaylar açısından üstünlüğünü kanıtlamıştır (Morgan 2010, Morgan 2011).

İntravenöz bisfosfonatlarda böbrek fonksiyonlarının, örneğin serum kreatininin, her dozdan önce kontrol edilmesi önerilmektedir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma görülen hastalarda, böbrek fonksiyonları başlangıç değerinin % 10 fazlasına dönene kadar tedaviye ara verilmesi önerilir.

### Zoledronat

Zoledronat tedavisi genellikle aylık bir infüzyon olarak uygulanır. İnfüzyon süresi 15 dakikanın altında olmamalıdır. Kreatinin klirensi < 30 ml/dk. olarak saptanmış ciddi böbrek yetmezliği olan hastalara zoledronat verilmesi önerilmemektedir.

### Kreatinin klirensi (mL/dk.)

### KÜB: Önerilen zoledronat dozu

> 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3,0 mg

### Pamidronat

Pamidronat tedavisi genellikle 4 haftada bir infüzyon olarak uygulanır. İnfüzyon süresi 2-4 saattir. Böbrek fonksiyonu ile ilgili olarak yapılan farmakokinetik çalışmalar, hafif (kreatinin klirensi 61-90 ml/dk.) ila orta derecede (kreatinin klirensi 30-60 ml/dk.) böbrek fonksiyonu bozukluğunda pamidronat doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermiştir. Bu gruptaki hastalarda infüzyon hızı 90 mg/4 saat olarak uygulanmalıdır.

Pamidronat, hayatı tehdit eden tümöre bağlı hiperkalsemi ve ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk.) olan hastalarda, yararı riskinden fazla olduğu düşünülüyorsa kullanılmalıdır.

### Klodronat oral

Kreatinin klirensi (mL/dk.)      KÜB: Önerilen günlük klodronat dozu

50-80	1600 mg
30-50	1200 mg
10-30	800 mg

Uluslararası Multipl myelom çalışma grubunun (IMWG) Multipl myelomdaki kemik hastalığının tedavisi konusundaki önerileri şöyledir (Terpos 2013):

- Uygulama yolu: Tercihen i.v.
- Periyotlar: 3-4 haftada bir
- Süresi: 2 yıl, bundan sonra hasta CR veya VGPR elde etmiş ise, bisfosfonat tedavisi sonlandırılabilir. Kısmi yanıtta devam etmek önerilmektedir. Bisfosfonat tedavisi kesilmiş olan hasta nüks ederse, tekrar bisfosfonat vermek uygundur.
- Seçenekler: Zoledronat (1. seçenek), pamidronat (2. seçenek), klodronat (3. seçenek).
- Kreatinin klirensi takip edilmelidir.  
Kreatinin klirensi 30-60 mL/dk: Zoledronat ve klodronatta doz azaltılması. Pamidronat: İnfüzyon süresi uzatılmalı (4h).  
Kreatinin klirensi < 30 mL/dk: Zoledronat ve pamidronat tavsiye edilmez.  
Kreatinin klirensi < 10 mL/dk: Klodronat da tavsiye edilmez.
- Şayet hastada hiperkalsemi yok ise, kalsiyum (600 mg/gün) ve vitamin D3 (400 IU/gün) verilmeli ve kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kalsiyum dikkatle kullanılmalıdır.