

Mütipl Myelom'da Tedavi

Rauf HAZNEDAR

Gazi Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

MGUS

50 yaş üstünde %1, 70 yaş üstünde %3 oranında görülür. Monoklonal Ig $\leq$ 3gm/dl, kemik iliği plazma hücreleri $\leq$ %5'tir. Hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi ve kemik lezyonu yoktur. Mütipl myelom, Waldenström Makroglobulinemi'si ve amiloidoz'a dönüşüm riski artmıştır. MGUS'ların % 20-25'i dönüşüm gösterir. MGUS'un mütipl myeloma dönüşüm hızı her yıl için %1'dir. MGUS-IgM'nin WM, amiloidoz veya malign lenfoproliferatif hastalığa dönüşüm hızı ise her yıl %1,5 tur.

Soliter plazmasitom

Myelom olgularının yaklaşık %3'ünü oluşturur. Soliter kemik plazmasitomunda 4500-5000 cGy'lik radyoterapi tam iyileşmeyi sağlar. Bu hastalarda başlangıçta kemik iliği biyopsisi ve torakolomber MR yapılarak sistemik hastalık dışlanmalıdır. Soliter plazmasitom'da serumda monoklonal gamopati bulunabilir. Tam iyileşme sağlanan hastalarda olguların 1/3'ü- radyoterapiden sonra monoklonal gamopati kaybolur. 2/3 hastada ise ilk tanıdan sonra genellikle 3 yıl içinde mütipl myelom gelişmektedir.

Sessiz myelom

Sessiz-smoldering- mütipl myelom(SMM)'da, MGUS'tan farklı olarak monoklonal Ig $\geq$ 3gm/dl, kemik iliği plazma hücreleri $\geq$ %10'dur. Hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi, kemik lezyonu özetle organ/doku bozukluğu yoktur. Bütün myelom-

ların %16'sını oluşturur. Mütipl myeloma dönüşme hızı her yıl için %25'tir. 1-2 yıl içinde myelomun klinik bulguları ortaya çıkar. Başlangıçta kemik grafipleri normal olmasına karşın, MRI yapılırsa %40'ında patolojik bulgu saptanabilir. Randomize çalışmalar, hemen tedavi edilen SMM ile klinik bulgular çıktığında tedavi edilen olgular arasında tedaviye yanıt farkı bulunmadığını göstermiştir.

Tedavi

Myelom'un bilinen en etkin ilacı L – phenylalanine mustard (L – PAM, Melphalan, Alkeran) dır. Alkeran, genellikle prednisolone ile bileşim halinde myelom sağıtımında kullanılmasına karşın elde edilebilen ortalama sağ kalım süreleri ancak 3 yıl dolaylarındadır; tam iyileşme ise sağlanamamaktadır. 5 yıllık sağkalım %30, 10 yıllık sağkalım %3'tür. Bugün için myelomda tedavi hedefi sağ kalım sürelerini uzatmak, ağrıları ve iskelet komplikasyonlarını azaltıp yaşam kalitesini arttırabilmektir. Bunun için, yeni ilaçlar, yeni bileşim kemoterapileri, yüksek doz Melphalan ve kök hücre tedavisi, allogeneik kök hücre nakli yanı sıra Biphosphonate'lar, rekombinan alfa interferon ve gerektiğinde antimikrobial etkenler kullanılmaktadır.

Melphalan-Prednisolone bileşimi yaklaşık 40 yıldır seçenekler arasındaki en iyi tedavi yöntemi olagelmıştır. Melphalan ile elde edilen nesnel yanıt oranı %50-60'tır. Ortalama sağkalım 33 aydır. Melphalan'a Prednisolone eklenmesi sağkalım süresini uzatmasa bile daha iyi düzelme sağlamaktadır. Melphalan-Prednisolone bileşiminde Melpha-

lan aç, Prednisone tok alınmalıdır. Alkeran'ın gastrointestinal emilimi iyi değildir, kişiden kişiye büyük değişiklikler gösterir. Alkeran etkisinin anlaşılması 14-21. günlerde ortaya çıkan hafif bir lökopeni(parçalı 1000- 2000/ μ l) ve trombositopeni (100000/ μ l) ile olur. 28-35. günlerde sitopeniler düzelir. İlk uygulamada sitopeni görülmemişse, ya da myelom sağıtıma yanıt vermiyorsa Melphalan dozu %20 ya da 2 mg/gün artırılabilir. Melphalan-Prednisone bileşimi 4-6 hafta aralıkla , düzelme veya direnç doğrulanana değin en az 3 kür verilir. Median remisyon süresi 22 ay, ortalama sağkalım 33 aydır. Rölaps olduğunda ilk tedaviye yanıt verenlerin yaklaşık yarısında ikinci bir yanıt elde edilir.

M2 protokolu

Mütipl myelomda tek başına en etkin ilaçlar olan L-PAM , cyclophosphamide, BCNU, vincristine ve prednisolone'dan oluşan kemoterapi rejimidir. %70-80'e varan tam yanıt oranları elde edilmiştir. M2 protokolu ile Melphalan-Prednisolone'un karşılaştırıldığı randomize çalışmada Melphalan-Prednisolone %51 , M2 rejimi %72 nesnel yanıt sağlamıştır. M2 protokolu ile ikinci hatta üçüncü yanıtlar da elde edilebilmektedir. Ama, gerek M2 protokolu gerekse diğer çoklu bileşim kemoterapileri ile sağkalım sürelerinin uzaması mümkün olmamıştır. Myelom'da melphalan ve öbür kemoterapötiklere karşı oluşan direnç ,temel sorun olarak varlığını sürdürmektedir.

VAD kemoterapisi

Vincristine, Adriamycin, Dexamethasone'dan oluşur. Melphalan'ın kök hücre zedelenmesi yapması nedeniyle , otolog kök hücre nakli öncesi yeni tanı alan hastalarda sık olarak kullanılmaktadır. Yanıt daha hızlı alınır, klinik bulgular, gamopati ve hiperkalsemi daha çabuk düzelir. VAD kemoterapisi , myelom'daki en etkili ajanlardan biri olan Dexamethasone'a göre %15 daha potenttir. Remisyon süresi ve sağkalım açısından öbür bileşim kemoterapilerine bir üstünlüğü yoktur. Vincristine ve Doxorubicin alan hastalarda mdr geni -p170 oluşumuna bağlı direnç ortaya çıkmaktadır. VAD'a dirençli olgularda VAD'a Verapamil veya Cyclosporine eklenmesi ancak kısa süreli düzelmeler sağlayabilir.

Interferon tedavisi

Interferon'la süreli remisyonlar elde edilememiştir. Interferon'un MP ya da VAD'la beraber kullanımı da bir üstünlük getirmemiştir. VAD'ı izleyerek platoya giren hastalarda rekombinan interferon alfa sağkalımı uzatmasa da, platoya giren hastada yaşam niteliğinin arttığı gösterilmiştir. Genel kullanım dozu 3milyon ünite / m^2 x 3 gün/hafta olacak şekildedir.

Yüksek doz tedavi ve kök hücre desteği

Melphalan'ın intravenöz verilışı ile myelom hücre kitlesinin daha etkili kontrolü ve tam remisyon elde edilebilmesi yüksek doz kemoterapi rejimlerini(Mel 140mg/ m^2 , Mel 140mg/ m^2 + 8Gy TBI, Mel 200mg/ m^2) ve beraberinde otolog kök hücre nakillerini gündeme getirmiştir. Randomize çalışmada , konvansiyonel tedaviye yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre nakli eklenmesinin yalnız konvansiyonel tedaviye göre hastalıksız sağkalım ve sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Bugün primer tedavi olarak 3 -4 kür VAD bileşim kemoterapisi sonrası yüksek doz tedavi (IV Melphalan 200 mg/ m^2) ve periferik otolog kök hücre nakli sık olarak uygulanmaktadır. Melphalan kök hücre zedelenmesi yaptığından, yüksek doz tedavi öncesi bu hastalara verilmemelidir.

Tek ve çift transplant

Yüksek doz tedavi ile otolog kök hücre nakli 1 veya 2 kez (tandem) uygulanmıştır. Tandem transplant uygulamasının tek transplanta üstün olduğunu gösterir kanıtlar, henüz yoktur. Ancak ilk transplant sonrası çok iyi kısmi yanıt (VGPR) elde edilemeyen hasta grubunda 2. transplant seçene olabilir.

Allogeneik kök hücre nakli

Multipl Myelom'da yüksek doz tedavi ve tek - çift kök hücre nakillerine karşın, kür elde etmek hala mümkün değildir. Onun için myeloablative tedavi ve allogeneik kök hücre nakli, HLA uyumlu vericisi olanlarda önemli bir seçenektir. Ancak, daha çok ileri yaşta görülen bu hastalık grubunda allogeneik kök hücre nakli uygulamaları, 1 yıllık transplantla ilişkili mortalitenin (TRM) %40'lara ulaşması nedeniyle duraklamıştır. 50 yaşın altındaki genç hastalarda, vericisi varsa allogeneik kök

hücre nakli uygulaması düşünölmelidir. Myeloablativ tedavide TRM'nin yüksek oluşu myeloablativ olmayan allogeneik kök hücre nakli (mini-allo)uygulamasını ortaya çıkarmıştır. Yüksek doz tedaviotolog kök hücre nakli'ni izleyen myeloablativ olmayan allogeneik kök hücre nakli çalışmaları sürmektedir. Allogeneik kök hücre nakli'nde graft versus myeloma etkisi donör lenfosit infüzyonları ile kuvvetlendirilebilir.

MYELOMA'daki kemoterapi rejimleri

Melphalan-Prednisone

Melphalan 8 mg/m²/gün p.o. (0,15 mg/kg/gün x 7 gün) 1-4. günler

Prednisone 40 mg/m²/gün p.o. (1 mg/kg/gün x 7 gün) 1-4.günler

4-6 haftada bir tekrarlanır.

Durie BG, Dixon DO, Carter S et al. Improved survival duration with combination chemotherapy induction for multiple myeloma: A South West Oncology Group Study. J Clin Oncol 1986; 4(8):1227-1237.

M2 rejimi

Vincristine, 0.03 mg/kg, i.v. 1. gün

BCNU, 0.5 mg/kg i.v 1.gün

Cyclophosphamide, 10 mg/kg, i.v., 1.gün

Melphalan 0.25 mg/kg p.o, 4 gün veya 0.1 mg/kg 7 – 10 gün

Prednisone, 1 mg/kg/gün, 7 gün, 1. haftadan sonra azalt, 21. gün kes.

* 5 haftada bir yinele.

VAD

Vincristine, 0.4 mg/gün sürekli i.v. infüzyonu 1-4. günler

Adriamycin (Doxorubicin) 9 mg/m²/gün sürekli i.v. infüzyonu 1-4. günler

Dexamethasone 40* mg p.o. 1-4, 9-12, 17-20. günler

4 haftada bir tekrarla

Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective Treatment of Advanced Myeloma refractory to alkylating agents. N Engl J Med 1984;310 (21):1353-1356.

VMCP – VBAP

VMCP

Vincristine, 1 mg, i.v., 1. gün

Melphalan, 6mg/m² /gün, p.o., 1- 4. günler

Cyclophosphamide 125mg/m²/gün, p.o., 1- 4. günler

Prednisone, 60mg/m²/gün, p.o., 1. – 4. günler

VBAP

Vinblastine, 6mg/m²/, i.v., 1. gün

BCNU, 30mg/m²/gün, i.v., 1. gün

Doxorubicin (Adriamycin), 30mg/m² i.v.,1. gün

Prednisone, 60 mg/m² p.o., 1. – 4. günler

* 3 haftada bir VMCP, VBAP dönüşümlü olarak 12ay tedavi

Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy N Engl J Med 335:91-97, 1996

ABCM

Doxorubicin (Adriamycin), 30 mg/m² i.v. 1. gün

BCNU, 30 mg/m² i.v. 1. gün

Cyclophosphamide, 100 mg/m² p.o. 22-25. günler

Melphalan, 6 mg/m² p.o 22-25. günler

* 6 haftada bir yinele.

Mac Lennan IC, Chapman C, Dunn J, et al. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomathosis. The medical research council working party for leukemia in adults. Lancet 1992;339(8787):200-205.

BCAP

BCNU, 50 mg/m² i.v. 1. gün

Cyclophosphamide, 200 mg/m² i.v. 1. gün

Doxorubicin (Adriamycin) 20 mg/m², 2. gün

Prednisone, 60 mg/gün p.o. 1-5. günler

4 haftada bir yinele.

Presant CA, Klahr C. Adriamycin, 1,3-bis (2-chloroethyl) 1 nitrosourea (BCNU, NSC No. 409962) cyclophosphamide plus prednisone (ABC-P) in melphalan-resistant multiple myeloma. Cancer 1978; 42(3): 1222-1227.

Cyclophosphamide-Prednisone

Cyclophosphamide 150-250 mg/m² (500 mg max) i.v.veya p.o. haftalık

Prednisone, 100 mg p.o. 2 günde 1

Wilson K Shelley W, Belch A et al. Weekly cyclophosphamide and alternate day prednisone : an effective secondary therapy in multiple myeloma. Cancer Treat Reo 1987;71 (10):981-982.

Dexamethasone, Yüksek Doz

Dexamethasone 40 mg p.o, 1-4, 9-12, 17-20. günler

4 haftada bir tekrarla Alexanian R, Barlogie B, Dizon D. High Sose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. Ann Intern Med 1986;105(1):811

Yeni tedaviler

Múltipl Myeloma'nın tam tedavi edilebilir olması yeni tedavi arayışlarını hızlandırmıştır.

- Kemoterapi'nin etkinliğini arttırmak, ilaç direncini aşmak,

- Kemik iliği mikro çevresini hedef alan yeni ilaçlar geliştirmek, başlıca araştırma alanlarını oluşturmuştur. Bunun sonucu olarak, yeni kullanılan ilaç ve ilaç bileşimlerinin başlıcaları aşağıdadır:

1. Thalidomide (Thal) + Dexamethasone
2. Proteazom inhibitörleri; PS - 341, Bortezomib (Velcade)
3. Arsenik Trioksit (Trisenox)
4. Thalidomide benzeri immünomodülatör ilaçlar (IMiD's)
- CC - 5013 (Revimid)
- Actimid
- Revimid + Dexamethasone
5. Melphalan + Thalidomide
6. Melphalan + Velcade
7. Melphalan + Trisenox + Vitamin C
8. Doxorubicin, Vincristine, Dexamethasone, Thalidomide (DvD - T)
9. Genasense
10. Lipozomal Doxorubicin
11. Velcade+Dexamethasone

Thalidomide

- Anjiyogenesis'i inhibe eder,
- TNF alfa yapımını engeller,
- T hücre çoğalmasını uyarır,

- İnterferon gama ve IL - 2 sekresyonunu uyarır,
- NK sitotoksitesini artırır,
- Adezyon moleküllerini yeniden düzenler.

Thalidomide + Dexamethasone bileşimi rölaps - refrakter olgularda da yeni olgular gibi en iyi remisyon oranlarını sağlamaktadır. Thalidomide 200 mg/gün olarak kullanılabilir, sonnolans, konstipasyon, nöropatiye yol açabilir. Thalidomide + Dexamethasone bileşimi derin ven trombozuna da neden olabilmektedir. Thalidomide'in yan etkileri nedeniyle daha az toksik ve daha etkin Thalidomide benzeri immünomodülatör ilaçlar geliştirilmiştir. CC5013 (Revimid) Thalidomide'e göre T hücre çoğalması yönünden daha etkindir, Apoptosis'i hızlandırmaktadır, myelom hücrelerinin kemik iliği stroma hücrelerine bağlanmasını azaltmaktadır ve IL - 6, IGF - 1, VEGF yapımını da engellemektedir.

Proteazom İnhibitörleri

PS - 341

- Myelom hücrelerindeki ve kemik iliği stroma hücrelerindeki adezyon moleküllerinin ortaya çıkışını engeller,

- NF - KB aktivasyonunu ve IL6 salgılanmasını engeller,

- Apoptosisi indükler,
 - Caspase 8 ve caspase 3 aktivasyonu
 - FLIP, cIAP gibi apoptosis inhibitörlerinin azalması

- HSP 90'ı indükler,

- Anjiyo genezi engeller,

- DNA onarımını engeller

21 günlük dönemler halinde 1,4,8 ve 11. günlerde 1,3 mg/m² olarak intravenöz verilir. 8 kür uygulanabilir. Gastrointestinal toksite, trombositopeni ve nöropatiye yol açabilir.

Yeni ilaçlar; Thalidomide, Revimid, Velcade ile her birinin Dexamethasone veya Melphalan ile bileşimi ,ayrıca Zoledronate'ın eklenmesi myelom tedavisinin farklı alanlarında;

- Yeni tanı

- SMM

- Plato

- Transplant sonrası rölaps, yeni seçenekler getirmektedir.

Potansiyel İlaçlar

- Farnesyltransferase inhibitörleri
- Histone deacetylase inhibitörleri
- 2 Methoxyestradiol (2 ME 2)
- TRAIL
- VEGF inhibitörleri
- 17 – AAG
- IGF – 1 reseptör inhibitörleri
- FGF – R3 inhibitörleri
- PTK787

Biphosphonate'lar

Osteoclast inhibitörleridir. En potentlerinden biri olan zoledronik asidin anjiyo genesisi inhibe ettiği de gösterilmiştir. Ayda 90mg Pamidronate'ın veya 4 mg Zoledronate'ın mütipl myelomlu hastalarda iskeletle ilgili olayları;

- İskelete cerrahi girişim
- Kemiđe ışın tedavisi
- Kırıklar
- Spinal kord basısı
- Hiperkalsemi, azalttığı gösterilmiştir.

İşın tedavisi

Önemli sorunlardan biri kemik ağrıları ve spinal kord basılarıdır. Dexamethasone osteoklast aktive edici faktör yapımını ve ağrıları azaltır. Etkili kemoterapi kemik lezyonlarının ilerlemesini durdurur. Az sayıda olguda da lezyonları geriletir. Çođu myelomlu hastada hastalığın ilerleyen aşamalarında ışın tedavisine gerek olur. Vertebraalarda çökme ya da kırık tehdidi varsa radyoterapi geciktirmeden uygulanmalıdır. Spinal kord basılarında da cerrahi dekompresyon ya da ivedi radyoterapi ile yüksek doz dexamethasone yarar sağlar. Uzun kemiklerin kırıklarında radyoterapi yanısıra intramedüler çivi uygulaması gerekebilir.