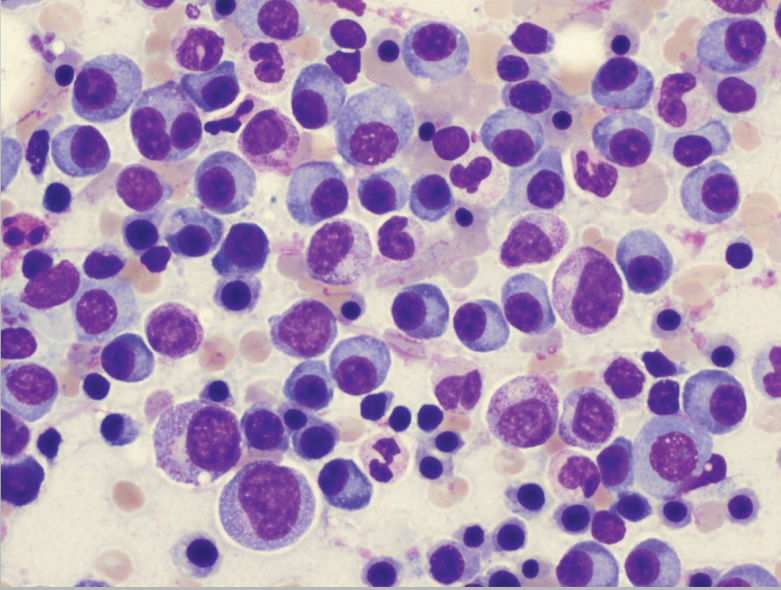


Multiple Myeloma



Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ
Doç. Dr. Serdal KORKMAZ

**HEMATOLOJİ ÜNİVERSİTESİ
YAYINLARI**

MULTİPLE MYELOMA

Bu kitapta yer alan Multiple Myeloma ile ilgili bilgiler, güncel veriler ışığında bilimsel literatür derlenerek özetlenmiştir. Bu nedenle, ülkemiz geri ödeme kurumunun belirlediği sınırlar çerçevesinde yapılan günlük hasta takibini yansıtmayabilir. Bunun dışında, öneri olarak verilen son sözler her hasta için uygun olmayabilir. Klinik pratikte uygulanacak olan her türlü işlem ve tedavi yöntemleri, hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir. Yazarlar, kitapta yazılan tedavi önerilerinden doğacak maddi zararlardan ve tıbbi komplikasyonlardan yasal olarak sorumlu tutulamazlar.

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ



- Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilimdalı, Hematoloji Bilimdalı Öğretim Üyesi,
- “World Apheresis Association (WAA)” Seçilmiş Başkanı (2016-2020),
- “Transfusion & Apheresis Science” Dergisi Editörü (2016-),
- Türk Aferez Derneği Başkanı (2012-2014)
- Hematolojik Onkoloji Derneği Kurucu Başkanı (2012-2015)
- Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği Kurucu Başkanı (2015-2016)
- Lösemili Hastalar Eğitim ve Medikal Araştırma Derneği Kurucu Başkanı (2014-2017)
- JACIE (The Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT) Müfettişi (2008-),
- “American Society For Apheresis (ASFA)” Uluslararası Komite Üyesi (2012-),
- Yılın Hekimi Ödülü sahibi (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2010),
- Takdirname (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2010),
- Yaşam Boyu Onur Ödülü sahibi (Türk Aferez Derneği, 2015),
- Üstün Hizmet Ödülü sahibi (Deneysel Hematoloji Derneği, 2016),
- Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yöneticisi/ Başhekimi (2016-),

- T.C. Başbakanlık TİKA Özbekistan Hematoloji Enstitüsü Proje Koordinatörü (2012-),
- T.C. Başbakanlık TİKA Kırgızistan Sağlık Proje Koordinatörü (2012-),
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Araştırma Uygulama Merkezi Müdürü (2016-),
- 30 üzerinde uluslararası Faz II/III çalışmada sorumlu araştırmacı/ koordinatör,
- 2017 yılı itibarı ile 100 civarı uluslararası dergide, 40'in üzerinde ulusal dergilerde makale ve ulusal/uluslararası 500 civarı bilimsel tebliği, 30'un üzerinde kitap ve kitap bölümü yazarlığı, Makalelerine 1200 üzerinde atıf, Elde ettiği "Web of Science H İndeksi" 19, "i10 indeksi" 32 ve Google Akademik Linkleri 944'dür.

Doç. Dr. Serdal Korkmaz



- S.B.Ü. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Eğitim Görevlisi
- Hematolojik Onkoloji Derneği Kurucu Üyesi
- Hematolojik İmmunoloji Derneği - Sayman
- Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği - Araştırma Sekreteri
- Hematolojik Nadir Hastalıklar Derneği Kurucu Üyesi
- 2017 yılı itibariyle ulusal ve uluslararası dergilerde 80 civarında yayın, ulusal ve uluslararası 100 civarı bilimsel tebliği, makalelerine 250 civarı atıf, elde ettiği “Web of Science H İndeksi” 7, “i10 indeksi” 4, çeşitli ulusal ve uluslararası dergilerde kurul üyeliği bulunmaktadır.

ÖNSÖZ

Hematoloji, öğrenciliğin asla bitmediği, özveri, disiplin ve yoğun çalışma gerektiren bir bilim dalıdır. Daha doğrusu bir yaşam tarzıdır diyebiliriz. Son on yılda plazma hücre hastalıkları başta olmak üzere tüm hematolojik kanserlerde klinik pratiği derinden etkileyen ciddi gelişmeler yaşanmıştır. Özellikle Multiple Myeloma'nın (MM) tanısı, tedavisi, izlemi ve bakımı ile ilgili olarak çok sayıda kaynağın yayımlanmış olması karmaşaya neden olmuş ve hematologların önünde aşılması gereken bir takım sorunları da beraberinde getirmiştir. Bu nedenle tüm hematoloji yan dal uzmanlık öğrencilerinin ve hematoloji uzmanlarının geniş kapsamlı ve güncel bilgiye sahip olması gerekmektedir. Öte yandan üzerinde fikir birliği olan noktalar olmasına karşın MM yönetiminde henüz söz bitmemiştir. Bu yazıda günlük pratikte MM olgularının kanıta dayalı bilgiler eşliğinde tanısı, tedavisi, izlemi ve bakımı için bilinmesinde faydalı olan temel bilgiler mümkün olduğunca basit bir şekilde özetlenmeye çalışılmıştır. Metin içinde olabildiğince "son söz" kapsamı içinde önemli gördüğümüz alanlar vurgulanmak istenmiştir. Kitabın hazırlanmasının çeşitli aşamalarda katkıları olan Doç. Dr. Emre Tekgündüz, Doç. Dr. M. Sinan Dal, Doç. Dr. Merih Kızıl Çakar ve Uz. Dr. Nurgül Özcan'a teşekkür ederiz. Siz değerli okuyuculara faydalı olması dileğiyle...

Saygılarımızla,
Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ
Doç. Dr. Serdal KORKMAZ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
-------------	---

I. BÖLÜM: KLİNİK

A. KLİNİK ÖZELLİKLER	3
I) Enfeksiyon.....	4
II) Böbrek yetmezliği	4
III) Anemi.....	5
IV) Hiperkalsemi.....	5
V) Hiperviskozite	5
VI) Amiloidoz	6
VII) Spinal kord kompresyonu.....	6
VIII) Kemik ağrısı ve kemik tutulumu.....	7
IX) Organomegali/Lenf Adenopati	8
X) Kanama diyatezi.....	8
XI) Kalp yetmezliği.....	9
XII) Tromboemboli	9
B. LABORATUVAR	11
I) Kemik iliği aspirasyon incelemesi.....	12
II) Kemik iliği biyopsisi ve immunhistokimyasal inceleme	12
III) Myelomada Genetik.....	13
IV) Myelomada akım sitometri	15
V) Myelomada Görüntüleme	21
C. TANI.....	25
D. ÖLÇÜLEBİLİR HASTALIK.....	35
E. EVRELEME	36
F. PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME	39
G. YANIT DEĞERLENDİRME	41

II. BÖLÜM: TEDAVİ

A. DESTEK TEDAVİSİ VE YAN ETKİ YÖNETİMİ	47
I) Kemik hastalığının yönetimi	47
II) Nöropati yönetimi	51
III) Tromboz profilaksisi ve yönetimi	52
IV) İMİD ilişkili hematolojik yan etkilerin yönetimi	53
V) Radyoterapi	55
VI) Perkütan vertabral güçlendirme ve kifoplasti cerrahisi	55
B. MULTİPLE MYELOMA TEDAVİSİ	57
I. KÖK HÜCRE NAKLİ ADAYI OLAN HASTADA	
GÜNCEL İNDÜKSİYON TEDAVİLERİ	60
1) Talidomid bazlı rejimler	61
2) Bortezomib bazlı rejimler	62
3) Lenalidomid bazlı rejimler	63
4) Karfilzomib bazlı rejimler	64
5) VTD-PACE (VRD-PACE)	65
II. KÖK HÜCRE NAKLİNE UYGUN OLMAYAN HASTADA	
GÜNCEL İNDÜKSİYON TEDAVİLERİ	66
III. NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPLE MYELOMADA TEDAVİ ..	69
1) Karfilzomib	70
2) Pomalidomid	71
3) Panobinostat	71
4) Daratumumab	72
5) Elotuzumab	73
6) İxazomib	74
IV. MULTİPLE MYELOMADA KÖK HÜCRE NAKLİ	78
1) İLK BASAMAK TEDAVİ OLARAK OKHN	78
a) İlk basamakta konvansiyonel kemoterapi ve OKHN	78
b) İlk basamakta tek OKHN veya tandem OKHN	81
c) OKHN sonrası yanıtın sağkalıma etkisi	84
d) Primer tedavi ile TR sağlanan hastalar OKHN	
intensifikasyonundan fayda görür mü?	84

2) NÜKS/DİRENÇLİ MYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ	85
a) Nüks veya dirençli hastalıkta OKHN.....	85
b) İlk OKHN sonrası nüks izlenen hastalarda ikinci OKHN	86
3) YENİ AJANLAR ve NAKİL İLİŞKİSİ.....	86
a) Yeni ajanların indüksiyonda kullanılması nakil başarısını artırır mı?.....	87
b) Yeni ajanlar yüksek doz tedavi rejimlerinin etkinliğini artırabilir mi?.....	88
c) Yeni ajanların OKHN sonrası konsolidasyon/idame tedavide yeri nedir?	87
4) MULTİPLE MYELOMADA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ (AKHN)	90
a) Myeloablatif Allojenik Kök Hücre Nakli.....	91
b) Periferik kök hücre nakli.....	92
c) T hücre depleksyonu (azaltılması)	92
d) Donör lenfosit infüzyonu	92
e) Myeloablatif AKHN ve OKHN karşılaştırması	92
f) RIC rejimi kullanılarak yapılan AKHN (Allo-RIC).....	94
g) Myeloablatif AKHN ve Allo-RIC karşılaştırması	95
h) Tandem OKHN + Allo-RIC nakil	96
i) Tandem OKHN ile tandem OKHN + Allo-RIC karşılaştırması	96
V. HEMAPOTOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SPESİFİK KOMORBİDİTE SKORU	99
VI. DENEYSEL AJANLAR.....	102
1) CAR-T HÜCRE TEDAVİSİ.....	102
2) DİĞER	102
C. MULTİPLE MYELOMA TEDAVİSİNİN TAHMİNİ MALİYETİ.....	103
KAYNAKLAR.....	104
KISALTMALAR	116

GİRİŞ

Multiple Myeloma (MM) hematolojik kanserlerin %10'unu (tüm kanserlerin yaklaşık %1-2'sini) oluşturan, sıklıkla 60 yaş üzeri kişileri etkileyen, erkeklerde daha sık görülen ve görülme sıklığı yılda 3-9/100,000 olan bir plazma hücre hastalığıdır. Literatürde genetik yatkınlık, karyotip anomalileri, ailevi sebepler, iyonize radyasyon, kronik hastalıklar, kronik antijenik uyarım, otoimmün hastalıklar, virüsler, sitokinler, kimyasal ajanlara maruziyet ve mesleki durumlar gibi çok sayıda faktörle myelomanın ilişkisi kurulmaya çalışılmıştır. Bir takım genetik ve çevresel faktörler güçlü şekilde suçlanmış olsa da biyolojisi oldukça heterojen olduğundan etyolojisi halen net olarak bilinmemektedir. Önemi bilinmeyen monoklonal Gamopati (MGUS) zemininden yılda %1 oranında dönüşüm riski mevcuttur. MM tek bir klondan köken alan plazma hücrelerinin malign çoğalması sonucu meydana gelir. Son yıllarda hastalığın temelini daha iyi anlaşılması, hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması ve destek tedavisinde sağlanan gelişmeler, MM hastalarının yaşam sürelerinin artışında önemli katkılar sağlamıştır. İmmünomodulator ilaçlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) ve proteazom inhibitörlerinin (bortezomib, karfilzomib, ixazomib) tedavi şemalarına girmesi hastalığın seyri üzerine anlamlı katkı sağlamıştır. Otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavisi (OKHN) ve seçilmiş olgularda uygulanabilen allogeneik kök hücre nakli (AKHN) gibi yoğun tedavi seçenekleri hala önemini korumaktadır. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde OKHN halen sağkalm avantajı olan ve önemini koruyan bir tedavi yöntemidir. Bunun yanı sıra, çok sayıda yeni ajanın geliştirilmesi (panobinostat, ixazomib, elotuzumab ve daratumumab, vd) ve kök hücre nakli hep birlikte değerlendirildiğinde son 10 yılda MM hastalarının tedavisi, yanıt değerlendirmesi ve yan etki yönetiminin gün geçtikçe daha karmaşık bir hal aldığı gözlemlenmektedir. Bu nedenle bu kitapçığın I. bölümünde hastalığın klinik, laboratuvar özellikleri, tanısı, evrelemesi, seyri, yanıt değerlendirmesi, yan etki yönetimi, takibi ve bilinmesi gereken kavramlar konusunda; II. bölümünde ise tüm yönleriyle tedavisi hakkında yararlı olacağı düşünülen, mümkün olduğunda kanıt dayalı önerilerin paylaşılması amaçlanmıştır. Yeri geldikçe de kutucuklarla özet bir şekilde daha anlaşılır hale getirilmeye çalışılmıştır.

SON SÖZ: Multiple myeloma tüm kanserlerin yaklaşık %1-2'sini, hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturur. Görülme sıklığı 3-9/100,000'dir.

I. BÖLÜM: KLİNİK

A. KLİNİK ÖZELLİKLER

Batı toplumlarında rutin sağlık kontrolleri sırasında semptomsuz vakalarda, anemi, eritrosit sedimentasyon yüksekliği (ESH), proteinüri varlığı nedeni ile saptanırken; ülkemizde kemik ve eklem ağrısı, böbrek yetmezliği (sıklıkla myelom böbreği) ve nörolojik semptomlar (sıklıkla hipervizkosite sendromu) ile geç tanı konulan vakaların sayısı hiç de az değildir. Tablo 1’de Mayo kliniğe başvuran hastaların belirti ve bulguları özetlenmiştir.

Sık klinik durumlar

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

Nadir klinik durumlar

- Akut hiperkalsemi
- Semptomatik hipervizkosite
- Nöropati
- Amiloidoz
- Koagülopati

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

Tablo 1. MM tanısı konulan hastaların Mayo kliniğe başvuru sırasındaki belirti ve bulguları

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

I) Enfeksiyon

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

SON SÖZ: Multiple myelomada enfeksiyonlara yatkınlık vardır. Bunun en sık sebebi ise hipogammaglobulinemidir.

II) Böbrek yetmezliği

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

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

SON SÖZ: Multiple myelomada böbrek yetmezliğinin en sık sebebi distal tübülüslerde hafif zincir presipitatlarının birikmesi sonucu gelişen kast nefropatisidir.

SON SÖZ: Multiple myelomada böbrek yetmezliği bulguları %50 vakada geri dönüşümlü olabilir. Bu nedenle erken dönemde uygun tedavi ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması özel önem taşımaktadır. Özellikle böbrek fonksiyonlarının iyileşme hızı hastalığın gidişi konusunda net öngördürücüdür.

SON SÖZ: Multiple myelomada böbrek yetmezliği gelişimi açısından risklidirler. Bu nedenle radyokontrast maddeli BT çekilmeden önce ve sonra hasta hidrate edilmeli, idrar çıkımı ve böbrek fonksiyon testleri yakın takip edilmelidir. Aynı şekilde analjezik (NSAİİ gibi nefrotoksik ajanlar) ve diüretik kullanımına dikkat edilmelidir.

III) Anemi

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

IV) Hiperkalsemi

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

V) Hiperviskozite

Myelomalı vakaların %5-10 kadarında saptanır. En sık IgA veya IgG tipi ile birliktedir. Hiperviskozite hemorajik bir komplikasyon olmaksızın da kanamalara, gözde lezyonlara ve nörolojik semptomlara (baş dönmesi, uykuya eğilim ve benzeri) yol açabilir.

Serebral, pulmoner, renal, kardiyak ve diğer organ disfonksiyonlarına ait bulgulara sebep olur. Plazma volüm genişlemesi ve intrakranial basınç artışına bağlı olarak en erken gelişen semptom baş ağrısıdır. Hastalar görme

bozukluğundan şikayet edebilir. Mental durum değişiklikleri; hafif bir mental bozukluktan demansa kadar değişebilir. Ataxi, nistagmus, vertigo, konfüzyon ve komaya kadar değişen şuur bozukluğu, diffüz beyin sendromu gelişebilir. Anemi, kan vizkosite artışı ve plazma volüm genişlemesine bağlı olarak kalp yetmezliği gelişebilir. Kanama diatezi, kapiller kan akımının azalması, endotel hasarı, damar bütünlüğünün kaybolması sonucu görülebilir.

SON SÖZ: Multiple myelomada kanama diatezinin en sık sebebi hipervizkositedir.

VI) Amiloidoz

Hafif zincir benzeri insolubl fibriler proteinin dokularda birikmesi sonucu vakaların %3-10'unda gelişir. Nörolojik, kardiyak ve böbrek (proteinüri, nefrotik sendrom) bulgularına yol açar. Sıklıkla lambda (λ) tipi düşük tümör yüklü MM vakalarında gözlenir.

Karpal tünel sendromu; el bileği fleksör yüzeyinde sinir kılıfı içerisinde amiloid depolanması sonucu median sinir basısı gelişir ve sinirin kendisi direkt etkilenmediği için cerrahi tedaviye yanıt verir.

Difüz progresif sensorimotor polinöropati; amiloid depolanması ile %3-5 hastada görülür. Duyusal komponent daha belirgindir. Bulgular ilerleyicidir.

Otonom nöropati; postural hipotansiyon, impotans, terleme azalması gelişebilir.

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

VII) Spinal kord kompresyonu

Tümörün invaze ettiği vertebralardan direk invazyon veya intervertebral foremen içine büyüme sonucu oluşur. Vakaların %10-15'inde hastalığın erken evrelerinde saptanır. Hastalığın seyri sırasında hastaların % 70'ini etkilemektedir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile acil olarak kord kompresyon bölgesi görüntülenmeli; yüksek doz steroid tedavisi hemen başlanmalıdır. Acil cerrahi veya radyoterapi tartışılmalıdır.

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

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

VIII) Kemik ağrısı ve kemik tutulumu

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

SON SÖZ: Multiple myelomalı bir hastada bir bölgedeki sürekli sebat eden ağrı kırık düşündürmelidir.

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

SON SÖZ: Multiple myelomalı hastalarda kemik lezyonları en sık yassı kemiklerde sıklıkla da vertebra (%66), kaburga (%44), kafa tası (%41) ve pelvis (%28) bölgelerinde görülür.

Tablo 2. Myelomada kemik lezyonlarının patofizyolojinde rol alan faktörler

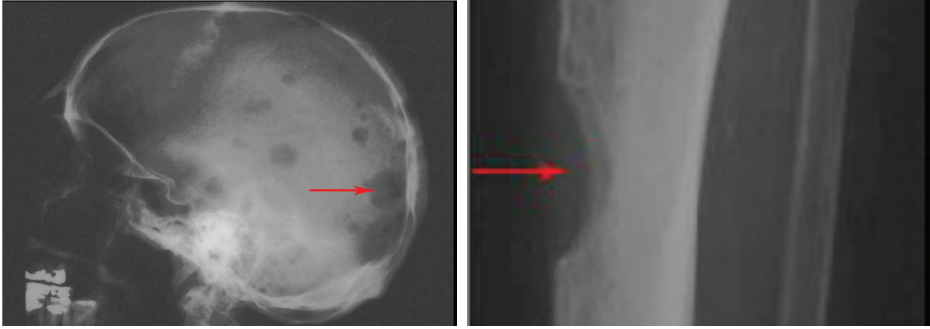
- Osteoklast aktivatörleri
- Interlökin -1 β
- Makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 α
- Interlökin -6
- Interlökin -11
- Tümör nekroz faktör (TNF)- α
- Hepatosit büyüme faktörü (HGF)
- PTH related peptid
- RANK ligand (Reseptör Aktivator NFKB) (TRANCE= TNF Related Activation Induced cytokine): Osteoklast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

SON SÖZ:

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

SON SÖZ: Osteoklast aktive eden sitokinler nelerdir?

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



Şekil 1. Myelomada kafa tası ve uzun kemikte osteolitik lezyonlar

SON SÖZ: Multiple myelomalı hastalarda kemik lezyonları zimba ile delinmiş (keskin sınırlı güve yeniği görünümü) olarak tanımlanan lokal osteolitik alanlardan oluşur.

IX) Organomegali/Lenf Adenopati

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

SON SÖZ: Multiple myelomalı bir hastada organomegali beklenen bir bulgu değildir. Varlığında POEMS sendromu ekarte edilmelidir.

X) Kanama diyatezi

Kanama diatezinin en sık sebebi hiperviskozitedir. IgA myelomalı hastaların %30'unda ve IgG myelomalı hastaların ise %15'inde görülür. M-proteini

hemostazın tüm kademelerine; vasküler, trombosit ve koagülasyon faktörleri düzeyinde etki eder. M-proteini ile kaplı trombositler normal fonksiyonlarını yerine getiremez. Fibrinojen, protrombin, FV, FVII, FVIII ve vWF ile M-proteini arasında disülfid köprüleri kurulması koagülasyon faktörlerini etkisizleştirebilir (non-spesifik inhibitör etki).

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

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

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

XI) Kalp yetmezliği

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

XII) Tromboemboli

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

SON SÖZ: Multiple myeloma kazanılmış trombofili nedenlerinden biridir.

Tablo 3. Myelomada klinik özellikler

	Klinik özellik
Kemik	<ul style="list-style-type: none">• Litik kemik lezyonları (Kafa tası ve uzun kemiklerde)• Yaygın osteoporoz• Patolojik kırık ve kemik ağrısı
Böbrek	<ul style="list-style-type: none">• Hafif zincir toksisitesi ve/veya birikiminin sebep olduğu böbrek yetmezliği• Hiperkalsemi ve Amiloid birikimi
Hematoloji	<ul style="list-style-type: none">• Kemik iliğinin plazma hücre infiltrasyonu sonucu oluşan sitopeni (sıklıkla Anemi)• Böbrek yetmezliği veya kronik hastalık anemisi• M proteininin eritrositlerin yüzeyini kaplayarak eritrositler arasındaki negatif yükün kaybolması sebebi ile eritrositlerin birbirlerine yapışık şekilde bulunması (“rulo formasyonu”)• İlerlemiş olgularda, periferik kanda plazma hücreleri görülebilir: “plazma hücreli lösemi” periferik kanda plazma hücresi %20’den fazla ve/veya plazma hücre sayısı $> 2 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ($> 2 \times 10^9 / \text{L}$) olmasıdır.
Nöroloji	<ul style="list-style-type: none">• Vertabral kompresyon ve/veya plazmasitomadan kaynaklanan kord kompresyonu• Hiperkalsemi veya hiperviskoziteden kaynaklanan mental durum değişikliği• M protein, amiloidoz veya ilaçların sebep olduğu periferik nöropati
Metabolik	<ul style="list-style-type: none">• Hiperkalsemiye bağlı konfüzyon, poliüri, polidipsi, kabızlık, halsizlik, güçsüzlük
İmmunoloji	<ul style="list-style-type: none">• Normal Ig’lerin süpresyonu / disfonksiyonu veya tedavinin sebep olduğu nötropeni nedeniyle tekrarlayan infeksiyonlar

B. LABORATUVAR

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

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

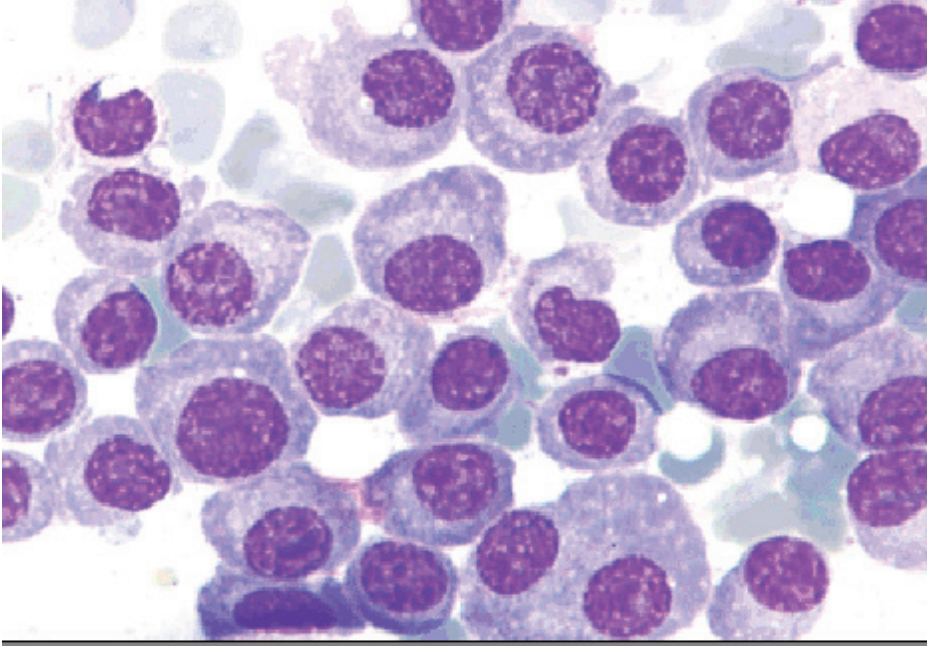
1. Serum-idrar protein çalışmaları (serum İFE ve serum hafif zincir oranına ek olarak SPE, idrar PE ve İFE)
2. Tam kan sayımı
3. Kreatinin
4. Kalsiyum
5. Albumin
6. İskelet tarama
7. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
8. Myelom çıkması bekleniyorsa IgG, A, M, β 2-mikroglobulin (β 2M) ve LDH
9. İdrarda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

Tablo 5. Myelomalı hastada biyokimyasal testler

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

I) Kemik iliği aspirasyonu incelemesi

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



Şekil 2. Kemik iliği aspirasyonu: Plazma hücreleri tipik olarak genişçe (15-30 μm) yuvarlak veya oval, yine büyükçe 5-7 μm çapında ekzantrik yerleşimli bir çekirdek taşıyan bazofilik sitoplazmalı kolay tanınabilen hücrelerdir.

II) Kemik iliği biyopsisi ve immunhistokimyasal inceleme

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

Tablo 6. İmmunhistokimyasal analiz

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

III) Myelomada Genetik

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

SON SÖZ: Multiple myelomada konvansiyonel sitogenetik, moleküler genetik ve FISH incelemeler hem risk sınıflamasında hem de evrelemede hemde tedavi seçiminde faydalıdır.

Myelomada pek çok sitogenetik anormallikler belirlenmiştir. Kromozom 3, 5, 7, 9, 11, 15 ve 19'da eklenmeler ve kromozom 8, 13, 14 ve X kromozomunda kayıplar sık olanlarıdır. Kromozom 17'deki p53 genini içeren yapısal anormallikler olguların %25'inde belirlenebilir ve bunlar daha kötü prognozla ilişkilidir. Kromozom 11'in yapısal anormallikleri; örneğin t(11;14) ya da trizomi 11 sık görülmektedir. Hipodiploidi, primer ilaç direnci ve düşük sağkalım oranı ile ilişkilidir. En sıkgörülen translokasyon 14q32 içeren translokasyonlardır (Ig ağır zincir geni). Günümüzde risk sınıflaması genetik tabanlı yapılmaktadır (Tablo 7).

SON SÖZ: Multiple myelomada genetik risk sınıflaması tanı anında yapılmalıdır. Çünkü, tedavi rejimi seçimi buna göre göre yapılmalıdır. Tandem nakil ve OKHN sonrası idame tedavi kararında önemli olacaktır.

Sitogenetik belirteçler

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

Tablo 7. Genetik risk sınıflaması

Yüksek Risk	İntermediate Risk	Standart Risk
<ul style="list-style-type: none">• del17p13• t(14;16)• t(14;20)	<ul style="list-style-type: none">• t(4;14)• del13• Konvansiyonel karyotiplemede hipodiploidi• 1q kazanımı	<ul style="list-style-type: none">• Trizomiler (hiperdiploidi)• t(11;14)• t(6;14)

Myeloma hastalarında tanı anında kemik iliğinde FISH yöntemi ile t(11;14), t(4;14), t(6;14), t(14;16), t(14;20), del17p13, 1q+ ve trizomiler açısından taranarak genetik risk grubu belirlenir. Eğer FISH çalışılmıyorsa alternatif olarak konvansiyonel sitogenetik çalışılabilir ancak FISH yöntemine göre daha az hassastır. Multipl miyelom hastalarının yaklaşık yüzde 15’inde FISH yöntemi ile t(14; 16), t (14; 20) veya del17p13 saptanır, bu hastalar yüksek riskli MM olarak kabul edilmektedir. Myeloma’da FISH çalışmaları mümkünse hücre seçilimi veya sitoplazmik Ig boyama gibi yöntemlerle izole olarak plazma hücrelerinde yapılmalıdır. Genetik olarak yüksek riskli hastalar, standart tedaviye rağmen yaklaşık iki ila üç yıllık sağkalım süresine sahiptirler. Çalışmalar, trizomilerin varlığının, yüksek riskli sitogenetik anormalliklerin olumsuz prognostik etkilerinin bazılarını iyileştirdiğini göstermektedir. Konvansiyonel sitogenetik ile hipodiploidi saptanan ve FISH ile del 13 veya t(4;14) saptanan hastalar eskiden yüksek riskli hastalar olarak tanımlanırdı. Ancak proteozom inhibitörü içeren tedavilerin ve kök hücre naklinin erken basamaklarda kullanımı ile bu hastalarda standart risk hastalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu yüzden bu hastalar günümüzde intermediate risk MM olarak tanımlanmaktadır. 1q + hastaların da intermediate risk olduğu düşünülmektedir. Yüksek veya intermediate riskli sitogenetik anormalliklerden yoksun MM’li diğer tüm hastalar standart risk MM kabul edilmelidir.

SON SÖZ: Multiple Myeloma’da FISH çalışmaları mümkünse hücre seçilimi veya sitoplazmik Ig boyama gibi yöntemlerle izole olarak plazma hücrelerinde yapılmalıdır.

IV) Myelomada akım sitometri

Akım sitometri analizi sırasında farklı bir hücre topluluğu görüldüğünde bu hücrelerin immunfenotipinin tanımlanması gerekir. Bu tanımlamayı hücrelerin ilgili antijenleri taşıma oranlarını (%) ve antijen yoğunluğunu bildirerek en kolay şekilde yapabiliriz. Antijen yoğunluğu floresan sinyallerinin şiddeti (Mean Fluorescent Intensity) ile zayıf, orta ve yüksek şeklinde belirlenir, ancak bu parametrenin hücre üzerindeki antijen miktarı kadar kullanılan florokrom ile de yakından ilgili olduğu unutulmamalıdır.

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

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

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

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

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

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

Normal ve patolojik plazma hücrelerinin immunfenotipik olarak saptanması

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

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

Multiple myeloma aslında kemik iliğinin bir hastalığı olsa da bazı myeloma hastalarında ve reaktif durumlarda (karaciğer hastalığı, HIV) çevresel kanda da plazma hücrelerine rastlanabilir. Her iki durumda da immatür plazma hücreleri bulunabilir ve özgün olmayan bir uyarılmaya işaret eder. Olgun hücreler ise aktif hastalığı olan myeloma hastalarında bulunup monoklonal özelliktedirler. Kemik iliğindeki hücrelerde CD138 ve çok geç antijen 5 (VLA5) eksprese edilirken; periferdeki hücrelerde bu antijenler yoktur ya da çok zayıf eksprese edilirler. Kemik iliğindeki myeloma hücrelerinin normal plazma hücrelerinden farklı olarak CD56 ekspresyonlarının yüksek olduğu görülür. Normal/reaktif plazma hücreleri ile patolojik plazma hücreleri arasında ayırım yapmak için tek bir fenotipik markerin yeterli olmadığına dikkat edilmelidir. Çoğu kemik iliği normal plazma hücresi, CD20 veya CD22 gibi pan-B hücre belirteçlerini

eksprese etmez, yüzey membranında immunoglobulinleri (smIg) yoktur ve sitoplazmik poliklonal hafif zincir (cyKappa, cyLambda) boyanması gösterir. Normal kemik iliği plazma hücrelerinin çoğunluğu CD19⁺, CD45^{dim}, CD56⁻ ve CD81⁺'dir, ancak >%30'u CD19⁻, CD45⁺, CD56⁺ veya CD81⁻ olduğu gibi birçok olası kombinasyonları da bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar, atipik plazma hücrelerin tipik olarak CD19, CD27, CD38, CD45, CD81 azalmış ekspresyonu, CD28, CD33, CD56, CD117, CD200 aşırı ekspresyonunu ve CD20 ve smIg'nin asenkron ekspresyonu gösterdiğini doğrulamaktadır. Anormal ekspresyon şekillerinin sıklıkları Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Anormal plazma hücrelerinin saptanması için kullanılan antijenler

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

Normal ve klonal plazma hücreleri arasındaki ayrımın, MGUS ve MM ayırıcı tanısında, MGUS ve SMM'nin aktif myeloma dönüşme riskini saptamada, farklı monoklonal Gamopatileri ve diğer lenfoproliferatif bozuklukları sınıflandırmada, Waldenström makroglobulinemisi, hafif zincir amiloidozu,

plazmasitomu olan hastaları öngörmede, iyi prognoza sahip semptomatik MM alt grubun tanımlanmasında klinik yarar sağladığı gösterilmiştir.

SON SÖZ:

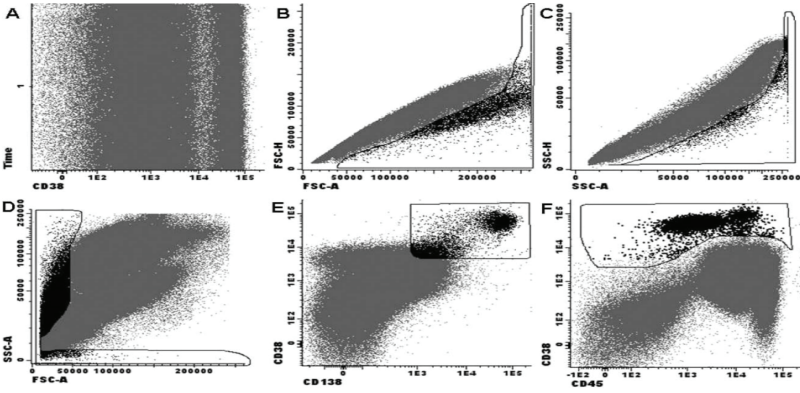
- **Normal plazma hücresi: CD20, CD22 gibi pan-B hücre belirteçlerini eksprese etmez, yüzey membranında immunoglobulinleri (smIg) yoktur ve sitoplazmik poliklonal hafif zincir (cyKappa, cyLambda) boyanması gösterir.**
- **Anormal plazma hücresi: CD19, CD27, CD38, CD45 ve CD81'in azalmış ekspresyonunu;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

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

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

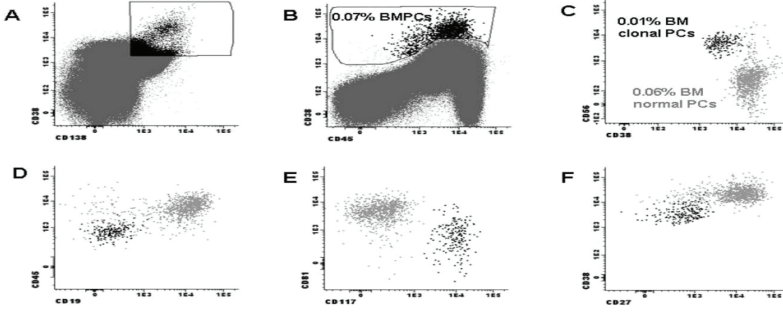
SON SÖZ: Akım sitometri temelli MRD değerlendirmesi için ilk kemik iliği örneği ve seyreltilmemiş kemik iliği numunelerini kullanmak önemlidir.

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

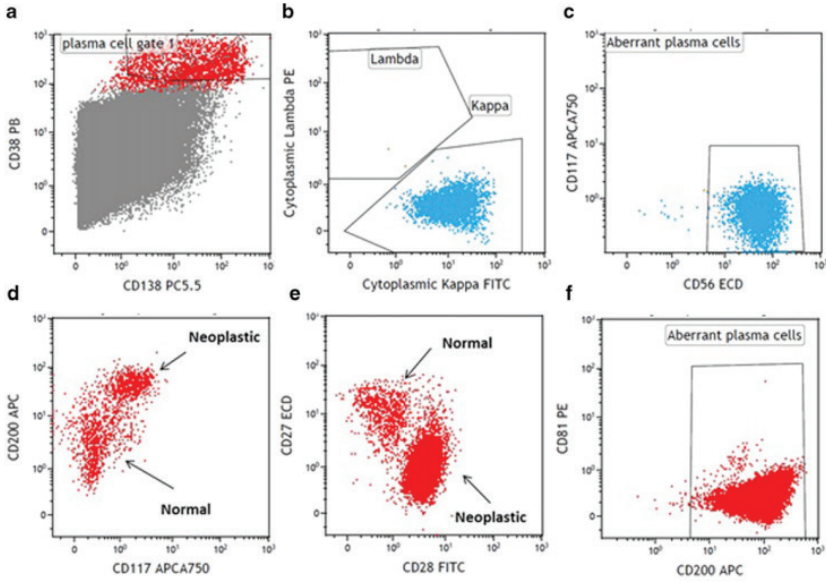


Şekil 3. Kemik iliği plazma hücresi bölgesinin tanımlanması için kapılama stratejisi örneği;

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



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



Şekil 5. Anormal plazma hücrelerinin MFC ile tanımlanması. CD38⁺ (parlak) ve CD138⁺ hücreler kapılanarak plazma hücreleri belirlenir (a). Anormal plazma hücreleri: sitoplazmik Kappa/Lambda grafiğinden hafif zincir kısıtlaması (b), CD56 (c), veya CD117'nin (d) aberran ifadesi, CD28 (e) veya CD200'nin (d,f) artmış ekspresyonu, CD27 (e) veya CD81'in (f) azalmış ekspresyonu ile normal plazma hücrelerinden ayrılır.

V) Myelomada Görüntüleme

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

I. Tanı için görüntüleme

1. Düz grafi ile kemik surveyi

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

En büyük dezavantajı ise gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha düşük sensitiviteye sahip olmasıdır. Bu nedenle günümüzde myeloma kemik tutulumunu değerlendirmede tek başına kullanımı artık önerilmemektedir.

2. Bilgisayarlı Tomografi

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

kılavuzluk etmek ve radyoterapi planlamak için de önerilir.

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

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

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

4. Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi

- Tanı aşamasında kemik surveye göre olguların %40-60'ında daha fazla lezyon saptadığı gösterilmiştir. Bu önemlidir çünkü birden fazla fokal lezyonun saptanması, MM için tanısaldır ve tedavi için bir endikasyondur.
- Smoldering miyelomalı hastaların değerlendirilmesi için önerilen bir görüntüleme tekniğidir.
- Omurga ve pelvisdeki fokal lezyonların saptanmasında FDG-PET/BT 'nin duyarlılığı, MR ile büyük ölçüde benzerdir.
- Yeni tanı non-sekretuar veya oligosekretuar miyelomalı hastaların ekstremitaller hastalıklarının değerlendirilmesi için düşünülmelidir.
- Yeni tanı miyelom hastalarında prognostik bilgi sağlayabilir. Burda FDG-PET/BT ile kırık riskini öngörme yeteneği potansiyel önem taşımaktadır.
- Yeni tanı tüm myelom vakalarında FDG-PET/BT'nin rutin kullanımı için kanıtlar yeterli değildir.

II. Vertebra kollapsı ve spinal kord kompresyonu

- BT, kırık riski taşıyan anstabil vertebrayı ve yumuşak dokuyu doğru bir şekilde tespit edebilir, kompleks kırıkların daha iyi görüntülerini sağlar ve vertebra kompresyonunun derecesini belirlemeye yardımcı olabilir.
- Hastanın klostrrofobisi veya kontraendikasyonu nedeniyle, örneğin intraorbital metalik yabancı cisimler veya kalp pilleri nedeniyle MRI'ın kullanılmadığı veya uygun olmadığı durumlarda acil BT kullanılabilir.
- MRI, spinal lezyonları değerlendirmek için en duyarlı ve spesifik görüntüleme yöntemidir. Vertebra kompresyon kırıklarının saptanmasını sağlar ve korda uzanım veya sinir kökü kompresyonunun seviyesinin ve derecesinin doğru değerlendirmesini sağlar. Bu nedenle, şüpheli kord kompresyonu durumunda seçilen acil görüntüleme yöntemidir.
- Spinal instabilite neoplastik skoru (SINS) sınıflandırması, ilgili seviyelerde vertebra stabilitesini değerlendirmek için yararlıdır. Bu kanıta dayalı sınıflandırmada; lezyonun omurgadaki yeri, ağrı, litik özellik, vertebra korpusundaki yükseklik kaybının yüzdesi ve arka kemik elemanlarının varlığı dikkate alınır: 0 ile 6 arasındaki bir puan stabil durumu, 7-12 belirsiz anstabil durumu ve 13-18 puan anstabil durumu gösterir.

III. Tedavi yanıtı ve nüks hastalık

- Yeni kemik semptomları ve nüks şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri önemlidir. IMWG, hastalık yanıt değerlendirmesine görüntülemeyi dahil etmiştir.

1. Kemik Survey ve BT

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

2. Manyetik rezonans görüntüleme

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

3. Pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi

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

IV. Soliter plazmasitoma

- Soliter plazmasitomun mevcut tanımı; kemik iliği değerlendirmesi, omurga ve pelvisin MR görüntülemesinde birincil lezyon dışında hastalığın bulunmamasını gerektirir.
- MRI, soliter plazmositom ile MM ayırıcı tanısının yapılabilmesi amaçlı kullanılması önerilir. Torakal ve lumbosakral MRI kullanıldığında hastaların üçte birinde ek lezyonlar gösterilebilir; bu da MRI yapılmadığında bazı hastaların olduğundan daha düşük evrelendirileceğini gösterir. Bununla birlikte, başka yerlerde hastalık yerlerinin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi için tüm vücut MRI düşünülmelidir.
- İlave hastalık alanlarının dışlanması ve soliter plazmositom tanısı konması için FDG PET/BT veya tüm vücut MRI yapılmalıdır. FDG-PET/BT olguların %30-50'sinde düz grafi veya MRI ile gözden kaçan ek lezyonları saptamıştır.
- Nüks veya biyokimyasal progresyon şüphesi olduğunda görüntüleme tekrarlanmalıdır

C. TANI

Multiple myeloma hastaları; kemiklerde kırıklar, kemiklerde erime, böbrek yetmezliği, anemi, kan yoğunluğunun (viskozite) artması sonucu gelişen bulgular, tekrarlayan enfeksiyonlar, organlarda amiloid madde birikimi, sinir hastalığı ve kanda kalsiyum yüksekliği klinik belirtileri gibi çok farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. Kemik iliği dışı tutulum sıklığı tanı anında %1-2 civarında iken, hastalık seyrinde bu oran %8'e çıkabilmektedir. Tanımlanan klinik durumların varlığında hastanın öyküsü, fizik muayene ve uygun laboratuvar yöntemleri ile MM tanısı konulmalı veya dışlanmalıdır. Tanı anında yapılması gerekli incelemeler Tablo 9'de özetlenmiştir.

Tablo 9. Tanı anında yapılması gerekli incelemeler

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

SPE: Serum protein elektroforezi, İPE: İdrar protein elektroforezi, SİFE: Serum immün fiksasyon elektroforezi, İİFE: İdrar immün fiksasyon elektroforezi, SFLC: Serum serbest hafif zincir, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans, PET: Pozitron emisyon tomografisi.

Multiple Myeloma çok sayıda plazma hücre hastalıklarından sadece bir tanesidir (Tablo 10). Uygun tedavi tanının doğru konması ile mümkündür. Serum protein elektroforezi (SPE) denilen hastanın serumundaki proteinlerin

ayrıştırılması esasına dayanan bir test ile monoklonal band (M bandı) denilen anormal ve fonksiyon görmeyen bir proteinin varlığı araştırılır. M bandı görülen her olgu MM olmadığı gibi, M bandı saptanmayan MM olguları da olabilir. 20 yılı aşkın deneyiminin yansıtıldığı ve monoklonal gamapati saptanan 1296 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada olguların %62'sinin MGUS (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance - önemi bilinmeyen monoklonal Gamopati), %3.5'inin SMM [Smoldering Multiple Myeloma - Sinsi Multiple Myeloma] ve %15'inin MM tanısı aldığı saptanmıştır.

Tablo 10. Plazma hücre hastalıkları

Multiple Myeloma (MM)
Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) (Hafif zincir tipinde MGUS, IgM MGUS ve IgM dışı MGUS)
Smoldering multiple myelom (SMM)
Soliter (tek) plazmasitoma
Minimal kemik iliği tutulumu ile seyreden soliter plazmasitoma
POEMS sendromu
Sistemik AL Amiloidozis
Önemi bilinmeyen biklonal gammopati
İdiopatik bence-jones proteinürisi
Castleman disease

Günümüzde MM hastalığının MGUS ve SMM evrelerinden geçerek oluştuğu anlaşılmıştır. MGUS tanısı almış vakaların aktif MM'a dönüşme potansiyeli yıllık yaklaşık %1 iken, SMM tanılı vakalar için bu oran ilk 5 yılda yıllık yaklaşık %10 civarındadır. Her ne kadar MM hastaları MGUS aşamasından geçse de, her MGUS tanılı hastada MM gelişmemektedir. MGUS, myeloma haricinde AL amiloidoz, waldenström makroglobulinemi veya lenfoproliferatif bir hastalığa da dönüşebilir. t(4;14), del17p ve 1q kazanımı, SMM vakalarının MM'a dönüşüm riskini arttırmaktadır. Sadece aktif MM olgularında tedavi endikasyonu olduğundan MGUS, SMM ve MM açısından ayırıcı tanının yapılması hayati önem taşımaktadır.

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

SON SÖZ: SMM olgularının aktif MM'a dönüşme potansiyeli ilk 5 yılda yıllık yaklaşık %10 civarındadır.

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

Bu kitapçık içinde MM tanımı aktif (tedavi gerektiren) MM ile eşanlamlı olarak kullanılmaktadır. MM tanı kriterleri zaman içinde çeşitli değişikliklere uğramıştır. Son olarak 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group-IMWG), MM ve diğer plazma hücre hastalıklarının tanı kriterlerini revize etmiştir (Tablo 11, Tablo 12 ve Tablo 13). Yeni sınıflamada MM ilişkili organ hasarının tanımlanmasında kullanılan CRAB (hyperCalcemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions) bulguları, myelom tanımlayan olayların (myeloma defining events-MDE) içerisine alınmıştır. Böylelikle CRAB bulguları olmayan vakalarda bir takım spesifik biyobelirteçler kullanılarak MM tanısı henüz uç organ hasarı meydana gelmeden konulabilmekte ve tedaviye erkenden başlama imkanı sağlanmaktadır.

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

Günümüzde serum ve/veya idrarda M protein (M bandı = paraprotein) varlığı MM tanısı koymada artık önemini yitirmiştir, fakat sekretuvar ve sekretuvar olmayan tiplerin ayırımında halen kullanılmaktadır. Sonuç olarak, kemik iliğinde tek bir klondan kaynaklanan \geq %10 plazma hücre varlığı veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmasitoma varlığına eşlik eden bir olguda MDE bulgularından herhangi birinin saptanması aktif MM tanısı koydurur. Ayrıca, yeni sınıflamada malign plazma hücrelerine bağlı gelişen sinir hastalığı, amiloid madde birikimi, hiperviskozite belirtileri olması ve yılda ikiden fazla tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon varlığı MDE kriterleri içinde yer bulamamıştır.

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

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

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

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

SON SÖZ: Kemik tutulumunun yaygınlığını erkenden belirlemede düşük dozda tüm vücut BT, tüm vücut MR veya PET/BT direkt grafiye nazaran üstün bulunmuştur.

Tablo 11. Myeloma tanı kriterleri (IMWG)

Aşağıdaki her iki kriter de karşılanmalıdır;

1. Kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin oranı ≥ 10 veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya ekstramedüller plazmasitoma

2. Bir veya daha fazla myelom tanımlayan olay (MDE) varlığı:

a. Zemindeki plazma hücre bozukluğuna bağlanabilen uç organ hasarı kanıtı, spesifik olarak;

- Hiperkalsemi: serum kalsiyum değerinin normalin üst sınırından >1 mg/dL yüksek olması veya >11 mg/dL olması
- Böbrek yetmezliği: kreatinin klirensinin <40 mL/dk olması veya serum kreatininin >2 mg/dL olması
- Anemi: hemoglobin değerinin normalin alt sınırından >2 g/dL daha düşük olması veya hemoglobin değerinin <10 g/dL olması
- Kemik lezyonları: direkt grafi, BT veya PET/BT’de bir veya daha fazla osteolitik lezyon varlığı

b. Klonal kemik iliği plazma hücre oranının ≥ 60 olması

c. Tutulu/tutulu olmayan serum serbest hafif zincir (SFLC) oranı ≥ 100 (tutulu FLC seviyesi ≥ 100 mg/L olmalı)

d. MR görüntülemeye >1 fokal lezyon varlığı (her bir lezyon en az 5 mm olmalı)

Tablo 12. MGUS tanı kriterleri

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

*Tüm kriterler karşılanmalıdır.

** Oran > 1.65 olan hastalarda artmış kappa FLC ve < 0.26 olan hastalarda artmış lambda FLC

Tablo 13. SMM tanı kriterleri

TANI	SMM*
M protein (IgG veya IgA tipte)	Serumda ≥ 3 g/dL veya İdrarda ≥ 500 mg/gün
Kemik İliği	Klonal plazma hücre oranı %10 - %60
MDE/Amiloidoz	(-)

*Tüm kriterler karşılanmalıdır.

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

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

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

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

Yüksek riskli SMM denildiğinde:

1. Serum M protein ≥ 30 g/L
2. IgA SMM
3. İki tutulu olmayan immunglobulin (Ig) izotipinde azalmanın olduğu immunoparezi
4. Serum tutulu/tutulu olmayan FLC oranı ≥ 8 (fakat ≤ 100)
5. M protein seviyesinde progresif artış

6. Kemik iliği klonal plazma hücreleri %50 - %60
7. Anormal plazma hücre immunfenotipi (kemik iliği plazma hücrelerinin \geq %95 klonaldır) ve bir veya daha fazla tutulu olmayan Ig izotipinde azalma
8. t(4;14) veya del 17p veya 1q kazanımı
9. Dolaşan plazma hücre sayısında artış
10. MR'da yaygın anormallikler veya 1 fokal lezyon
11. Zeminde osteolitik kemik yıkımı olmadan PET/BT'de artmış tutulum gösteren fokal lezyon varlığı anlaşılır.

Monoklonal plazma hücrelerinin salgıladığı paraproteinler yeterli miktara ulaştığında SPE ve İPE'de görünür hale gelirler. SPE ve İPE, M bandının varlığını gösterirken, M bandını oluşturan monoklonal proteinin hafif ve/veya ağır zincir tipi serum immunfiksasyon elektroforezi (SİFE) ve idrar immunfiksasyon elektroforezi (İİFE) ile değerlendirilir (Şekil 6, 7 ve 8). İFE tetkikinde karışımdaki proteinler ayrıştırıldıktan sonra antijen-antikor çökme işlemi uygulanarak paraprotein tipi ve miktarı net olarak ortaya konabilmektedir. En sık görülen paraprotein IgG (%60)'dir (Tablo 14).

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

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

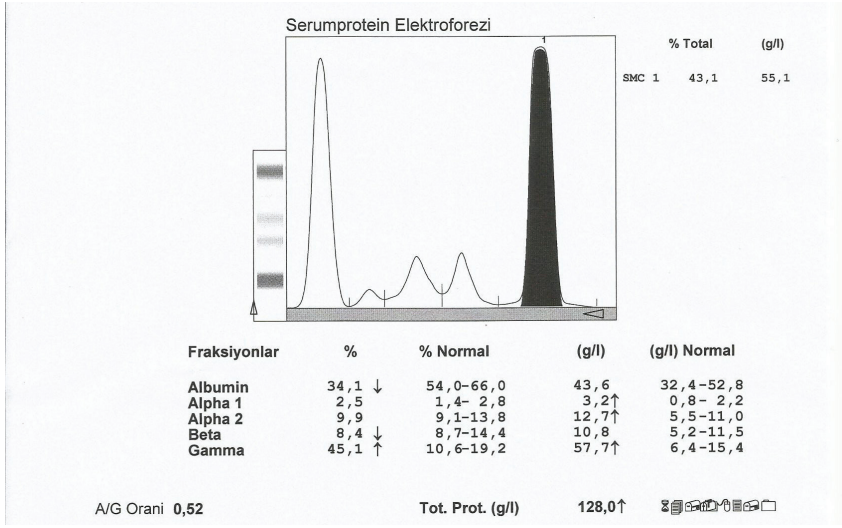
Multiple Myeloma hastalarının bir kısmında hafif ve ağır zincirleri içeren tam bir paraprotein sentez edilirken, bazı olgularda sadece hafif zincir sentezi (hafif zincir MM) olabilir. Az sayıda olguda (yaklaşık %2) ise paraprotein sentezi ya hiç olmaz (non-sekretuar) veya SPE/İPE ile tespit edilebilecek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

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

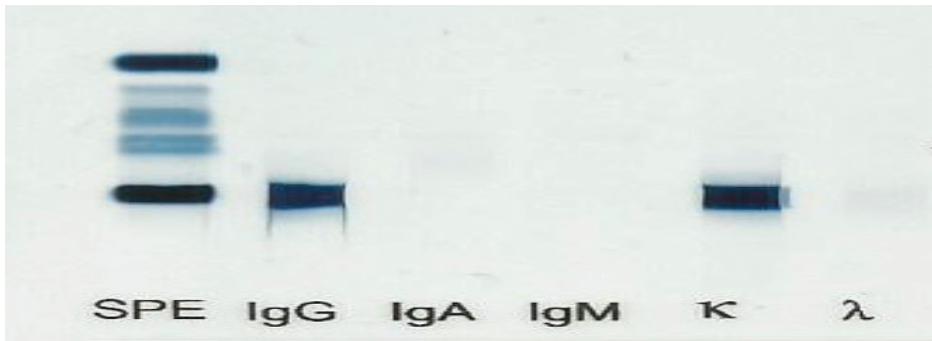
SON SÖZ: Paraprotein varlığını saptamada günümüzde en duyarlı yöntem serum serbest hafif zincir (SFLC) analizidir.

Biklonal gamopatiler:

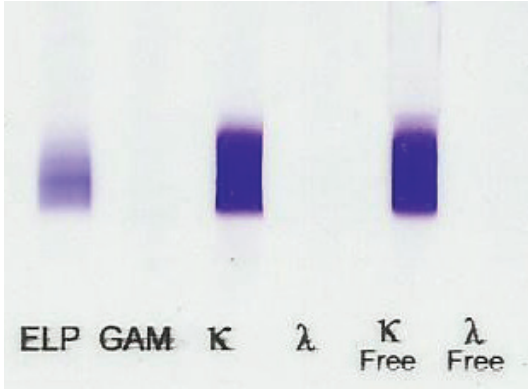
İki farklı monoklonal proteinin eş zamanlı ortaya çıkışı ile tanımlanır. Biklonal gamopati, tüm myelomların yaklaşık % 1-5'ini oluşturur. En sık IgG ve IgA (% 53) kombinasyonu, ardından IgM ve IgG (% 24) kombinasyonu görülür. Farklı literatürlere göre, bir monoklonal gamopati içerisindeki bir monoklonal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



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



Şekil 7. Serum immunofiksasyon elektroforezinde IgG kappa myeloma örneği



Şekil 8. İdrar immunfiksasyon elektroforezinde kappa tipi monoklonal bant

Tablo 14. Multiple myelomada monoklonal anormal immunglobulinlerin görülme sıklığı

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

Osteosklerotik Myeloma (POEMS sendromu)

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

Tanı için zorunlu 2 majör ve diğer majör kriterlerden en azından biri ve minör kriterden en az birinin olması gereklidir (Tablo 15). POEMS sendromu Castleman hastalığının plazma hücre artışı ile seyreden formunun bir parçası olabilir. En sık ölüm sebebi infeksiyon ve kardiyovasküler yetmezliktir.

Tablo 15. POEMS sendromu tanı kriterleri

A. Zorunlu majör kriterler: <ul style="list-style-type: none">● Motor bozukluğun ön planda olduğu kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati● Monoklonal plazmaproliferatif hastalık
B. Diğer majör kriterler <ul style="list-style-type: none">● Castleman hastalığı● Sklerotik kemik lezyonları● Vasküler endotelial büyüme faktörü yüksekliği
C. Minör kriterler: <ul style="list-style-type: none">● Organomegali (SM, HM, LAP)● Ödem, plevral effüzyon veya asit● Endokrinopati (adrenal, tiroid, hipofiz, gonadal, paratiroid, pankreatik)● Cilt değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipertrikoz, pletora, hemanjiomlar, beyaz tırnaklar, akrosiyanoz)● Papil ödemi● Trombositoz, politemi
D. Diğer bozukluklar: <ul style="list-style-type: none">● Parmaklarda çomaklaşma, kilo kaybı, hiperhidrozis● Pulmoner hipertansiyon, restriktif akciğer hastalığı, trombotik eğilim,, artraljiler, kardiyomiyopati (sistolik disfonksiyon), ateş, düşük vitamin B₁₂ düzeyleri, ishal

D. ÖLÇÜLEBİLİR HASTALIK

Multiple Myeloma tanısı konduktan sonra yapılması gereken hastanın ölçülebilir hastalığı olup olmadığını saptamaktır (Tablo 16). Bu amaçla serum ve idrarda M bandının kantitatif ölçümünün yapılması gerekir. Serumda M bandını oluşturan ağır zincir miktarı SPE ve serum Ig düzeylerinin tayini ile belirlenebilir. SPE grafiğinde izlenen M proteininin yüzdesi total protein düzeyi ile çarpılarak serumda M proteininin kantitatif düzeyi belirlenir. Örneğin serumda total protein düzeyi 10 g/dL olan ve SPE’inde M bandı %50 saptanan bir MM olgusunda serumda ölçülebilir M bandı düzeyi 5 g/dL olacaktır.

SON SÖZ: Multiple myelomalı hastada SPE grafiğinde izlenen M proteininin yüzdesi total protein düzeyi ile çarpılarak serumda M proteininin kantitatif düzeyi belirlenmelidir. Yanıt değerlendirirken de aynı metot tekrar edilmelidir.

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

SON SÖZ: Multiple myelomalı hastada ölçülebilir hastalık değerlendirmesinde SPE M- protein yüzdesi ve serum total protein miktarları bilinmelidir.

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

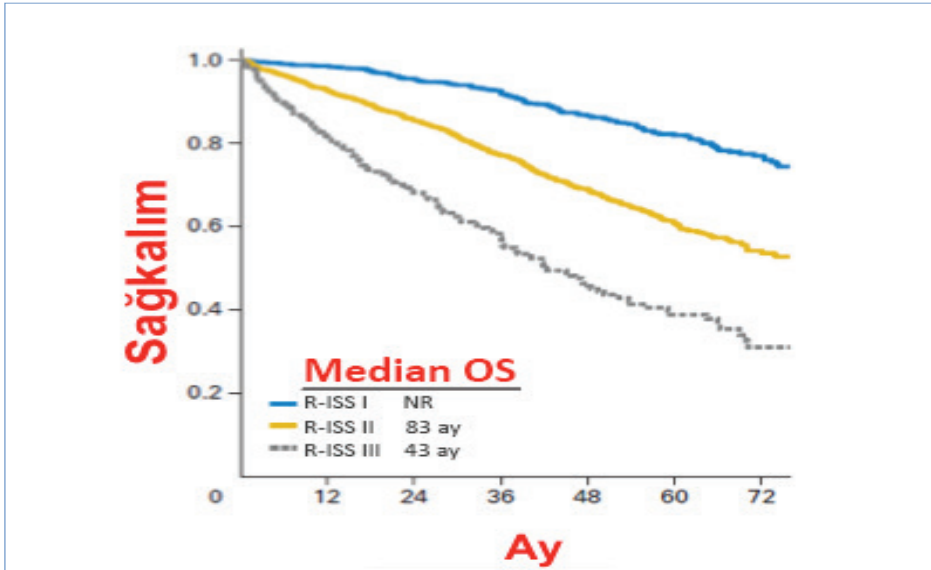
SON SÖZ: Ölçülebilir hastalık tespiti için nefelometrik yöntem güvenilir değildir.

Tablo 16. Ölçülebilir hastalık kriterleri

Serum M proteini ≥ 1 g/dL
İdrarda M proteini atılımı ≥ 200 mg/gün
Monoklonal serum serbest hafif zincir (SFLC) > 10 mg/dL (SFLC oranı anormal olmak koşulu ile)

E. EVRELEME

Günümüzde MM hastalarının evrelemesinde Durie-Salmon (DS) ve uluslararası evreleme sistemi [International Staging System (ISS)] kriterlerine ek olarak yeni bir sınıflama olan R-ISS (revize ISS) de kullanılmaktadır. 1975 yılında 71 olgu üzerinde yapılan bir çalışma sonrası önerilen DS evreleme sistemi hastalık yükünün matematiksel modellenmesine dayanmaktadır. Öte yandan DS kriterlerinden 30 yıl sonra tanımlanan ISS kriterleri 10750 hasta üzerinden elde edildi ve günlük pratikte uygulaması kolay olduğundan daha çok tercih edilmektedir. Ancak, 4445 yeni tanı myeloma hastasından elde edilen LDH ve FISH sonuçları, ISS ile kombine edilerek daha geçerli bir evreleme sistemi olan R-ISS'nin güncel pratikte yerini almasını sağlamıştır. Tanı anında MM hastalarında DS ve ISS yanı sıra mümkünse R-ISS evresinin de belirlenmesi önerilmektedir (Tablo 17). ISS ve R-ISS göre sağkalım Tablo 17a ve 17b'de özetlenmiştir. R-ISS ile sağkalım arasındaki korelasyon şekil 9'da özetlenmiştir.



Şekil 9. Revize-ISS ile sağkalım arasındaki ilişki

Tablo 17. Evreleme sistemleri

Evre	DS	ISS	R-ISS
I	<p>Tüm kriterlerin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hb > 10 g/dL• Ca⁺² ≤ 12 mg/dl• Kemik grafileri normal veya sadece soliter plazmasitoma• Düşük M komponenti üretimi<ul style="list-style-type: none">➢ IgG < 5 g/dL➢ IgA < 3 g/dL➢ Bence-Jones proteini < 4 g/gün	<ul style="list-style-type: none">• Serum β2M < 3.5 mg/L• Serum albümin ≥ 3.5 g/dL	<ul style="list-style-type: none">• Serum β2M < 3.5 mg/L• Serum albümin ≥ 3.5 g/dL• Yüksek riskli sitogenetik olmaması• Normal serum LDH düzeyi
II	I ve III. kriterlere girmeyen olgular		
III	<p>En az biri:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hb < 8.5 g/dL• Ca⁺⁺ > 12 mg/dL• İlerlemiş litik kemik lezyonları• Yüksek M proteini üretimi<ul style="list-style-type: none">➢ IgG > 7 g/dL➢ IgA > 5 g/dL➢ Bence-Jones proteini > 12 g/gün	<ul style="list-style-type: none">• Serum β2M ≥ 5.5 mg/L	<ul style="list-style-type: none">• Serum β2M ≥ 5.5 mg/L• Yüksek risk sitogenetik varlığı [t(4;14), t(14;16), del17p] veya artmış serum LDH seviyesi
Alt sınıflama	<p>A: normal böbrek fonksiyonları (serum kreatinin < 2 mg/dL); B: anormal böbrek fonksiyonları (serum kreatinin ≥ 2 mg/dL)</p>		

Tablo 17a. ISS göre sağkalım

Evre	Ortanca Genel Sağkalım
ISS-1	62 ay
ISS-2	44 ay
ISS-3	29 ay

Tablo 17b. R-ISS göre sağkalım

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

F. PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME

Multiple Myeloma olgularında yüksek risk tanımı konusunda farklı görüşler olmakla birlikte tanı anında eldeki tüm olanaklar kullanılarak hastaların risk grubunun belirlenmesinde fayda vardır. Plazma hücrelerinin proliferasyon oranı, plazma hücre işaretleme endeksi (plasma cell labeling index - PCLI) kullanılarak belirlenir. PCLI ve gen ekspresyon profili (GEP) gibi incelemeler ancak özel laboratuvar koşullarında değerlendirilebilirken diğer klinik ve laboratuvar belirteçlerin günlük pratikte daha rahat kullanılabilmesi görülmektedir. Hastanın klinik özellikleri, tümör yükü ve malign plazma hücrelerinin genetik yapısının birlikte değerlendirildiği risk belirleme sistemi kullanılabilir (Tablo 18). Standart riskli hastalarda median sağkalım > 7 yıl iken, yüksek riskli hastalarda tandem OKHN'e rağmen yaklaşık 3 yıl civarındadır. OKHN'e uygun vakalarda 4 yıllık tüm sağkalım oranları günümüzde %80'i aşmıştır. Tablo 18'de belirtildiği üzere konak faktörleri, tümör yükü ve tümör biyolojisinin (sitogenetik anormallikler) yanı sıra tedaviye cevap da sağkalımı tahmin etmede önemli bir kriterdir.

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

SON SÖZ: Kök hücre nakline uygun vakalarda 4 yıllık sağkalım oranları günümüzde %80 civarındadır.

Tablo 18. Prognostik değerlendirme

Belirteçler	Standart risk	Yüksek risk
Konak faktörleri	<ul style="list-style-type: none">● PS (ECOG) 0-2 **● Normal böbrek fonksiyonları	<ul style="list-style-type: none">● PS (ECOG) 3-4● Serum kreatinin \geq 2 mg/dL● İleri yaş
Tümör yükü	<ul style="list-style-type: none">● DS Evre I-II	<ul style="list-style-type: none">● DS Evre III
Tümör biyolojisi	<ul style="list-style-type: none">● Hiperdiploidi,● t (11; 14),● t (6; 14)	<ul style="list-style-type: none">● t (4; 14)*;● t(14; 16);● t(14; 20);● del17p;● non-hiperdiploid karyotip● Yüksek LDH● Yüksek PCLI● Yüksek riskli GEP

*Bortezomib bazlı tedavi alanlarda orta risk grubunda değerlendirilir. PCLİ= plazma hücreli işaretleme indeksi, GEP= gen ekspresyon profili, DS=Durie salmon.

**PS (performans durumu), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (Hastanın performans durumunun belirlenmesi için kullanılan ölçek)

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

MGUS'un aktif hastalığa dönüşüm risk faktörleri:

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

Tablo 19'da MGUS progresyonu için önerilen risk faktörleri ve 20 yılda malign hastalık gelişme riski özetlenmiştir.

Tablo 19. MGUS risk sınıflaması

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

Asemptomatik myelomun aktif myeloma dönüşüm risk faktörleri:

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

Tablo 20'de asemptomatik myelomadan aktif myelomaya progresyon için önerilen risk faktörleri ve 5 yılda malign hastalık gelişme riski özetlenmiştir. Her risk grubu 1 puan almakta ve yüksek riskli grupta toplam puan 3'dür.

Tablo 20. Asemptomatik myeloma risk sınıflaması

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

G. YANIT DEĞERLENDİRME

Tedavi seçeneklerinin gittikçe karmaşık bir hale geldiği günümüzde myelom hastalarının tedaviye yanıtının subjektif değerlendirmelerden ziyade kanıta dayalı kriterlere dayanması gerektiği açıktır. Bu nedenle MM hastalarında yanıt değerlendirmesi IMWG tarafından yayımlanan rehberlere göre yapılmalıdır (Tablo 21).

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

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

Tablo 21. Yanıt Değerlendirmesi

KATEGORİ	KRİTER
Mükemmel tam yanıt (sCR)	Tam yanıt kriterlerine ek olarak; normal serbest hafif zincir (FLC) oranı ve immunhistokimya ile kemik iliği biyopsisinde klonal plazma hücresi olmaması.
Tam yanıt (CR)	SİFE ve İİFE (-), Plazmasitoma yok ve Kemik iliği plazma hücresi < %5'dir.
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	(1) SPE/İPE (-) ancak İFE (+) veya (2) Serum M proteini \geq %90 azalma ve idrar M protein seviyesi < 100 mg/gün
Kısmi yanıt (PR)	SPE = M protein \geq % 50 azalma ve İPE = M proteini \geq % 90 azalma veya günlük atılım < 200 mg *Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa; M protein yerine tutulu olan ve olmayan FLC seviyeleri arasındaki farkın \geq %50 azalması * Serum veya idrar M proteinleri yanı sıra serum hafif zincir de ölçülemiyorsa; M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması *Bu kriterlere ek olarak eğer başlangıçta varsa yumuşak doku plazmasitom boyutlarında \geq %50 azalma.
Stabil hastalık	CR, VGPR, PR veya ilerleyici hastalık kriterlerine uymayan hastalık.
Minimal yanıt (MR)	SPE = M protein % 25-49 azalma İPE = M proteini % 50-89 azalma *Bu kriterlere ek olarak eğer başlangıçta varsa yumuşak doku plazmasitom boyutlarında %25-50 arasında azalma.

Tablo 21. Yanıt Değerlendirmesi - devam

KATEGORİ	KRİTER
İlerleyici Hastalık (PD)	<p>Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin veya daha fazlasının olması;</p> <p>*Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 artış olması;</p> <ul style="list-style-type: none">- Serum M proteini (mutlak artış ≥ 0.5 g/dL) ve/veya- Serum M proteininde artış ≥ 1 g/dL (en düşük M proteini ≥ 5 g/dL iken)- İdrar M proteini (mutlak artış ≥ 200 mg/gün) ve/veya- Serum ve idrar M protein düzeyleri ölçülemeyen hastalarda tutulu olan ve olmayan serbest hafif zincir (FLC) arasındaki fark (mutlak artış 10 mg/dL üzerinde olmalı)- Serum ve idrar M protein düzeyleri yanı sıra serum hafif zincir de ölçülemiyen hastalarda kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış $\geq \%10$ olmalı)- Yeni lezyon veya lezyonlarının ortaya çıkması; birden fazla lezyonun ölçülen maksimum dikey çaplarının toplamının $\geq \%50$'i aşması; daha önceden var olan ve kısa aksı > 1 cm olan lezyonun en uzun çapında $\geq \%50$ artış; dolaşan plazma hücrelerinde $\geq \%50$ artış
Klinik nüks	<p>Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin veya daha fazlasının olması;</p> <ul style="list-style-type: none">- Hastalığın ve/veya uç organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı- Yeni yumuşak doku plazmasitomlarının veya kemik lezyonlarının gelişmesi- Var olan plazmasitom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış olması- Hiperkalsemi (>11 mg/dL)- Hb ≥ 2 g/dL azalma (tedavi veya myelom dışı durumlar ile ilişkisi olmayan)- Serum kreatininde 2 mg/dL veya daha fazla artış (myelom ile ilişkili olmalı)- Hiperviskozite varlığı

Tablo 21. Yanıt Değerlendirmesi - devam

KATEGORİ	KRİTER
Tam yanıt sonrası nüks	Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin veya daha fazlasının olması; <ul style="list-style-type: none">- İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması ve/veya- Kemik iliğinde klonal plazma hücresinin \geq %5 saptanması ve/veya- Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (örneğin; yeni plazmasitoma, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) ortaya çıkması
MRD negatifliği sonrası Nüks	Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin veya daha fazlasının olması; <ul style="list-style-type: none">- MRD negatiflik durumunun kaybı (NGF, NGS veya pozitif görüntüleme ile) ve/veya- İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması ve/veya- Kemik iliğinde klonal plazma hücresinin \geq %5 saptanması ve/veya- Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (örneğin; yeni plazmasitoma, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) ortaya çıkması
İmmunofenotipik tam yanıt	TR + yeni kuşak flowsitometri (NGF) ile kemik iliği aspirasyon örneğinde aberan fenotipli klonal plazma hücresinin olmadığı gösterilmesi (hassasiyet 10^5 çekirdekli hücre içerisinde 1 hücreyi saptama veya daha yüksek olmalı)
Moleküler tam yanıt	TR + yeni kuşak sekanslama (NGS) ile klonal plazma hücresinin olmadığı gösterilmesi (hassasiyet 10^5 çekirdekli hücre içerisinde 1 hücreyi saptama veya daha yüksek olmalı)

Kitapçığın başında da belirtildiği gibi son yıllarda plazma hücre hastalıklarının temelini daha iyi anlaşılması hedefe yönelik tedavi seçeneklerini arttırmıştır. Bu bağlamda kombinasyon tedavileri karmaşıklaşmakta ve tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlüğünün değerlendirilmesi güçleşmektedir. Bu nedenle myeloma ile ilgili yayınların doğru irdelenebilmesi için bazı temel kavramların iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu tanımlar Tablo 22, Tablo 23 ve Tablo 24'de özetlenmiştir.

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

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

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

Tablo 22. Tedavi sonlanım noktalarının tanımları

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

Tablo 23. Paraprotein nüks tanımı

PARAPROTEİN NÜKS	
Klinik nüks olmayan hastada;	
<ul style="list-style-type: none">• ≤ 2 ay içinde en az iki ölçümde M komponentinin 2 kat artışı veya• serum M proteininin ≥ 1 g/dL artması veya• idrar M proteini ≥ 500 mg/dL artması veya• Serum serbest hafif zincir (SFLC) oranının bozuk olması koşulu ile SFLC değerinin ≥ 20 mg/dL artması	

Tablo 24. Nüks/Dirençli hastalıkların tanımlanması

KATEGORİ	TANIM
Primer dirençli	Myeloma sürecinde hiçbir zaman/hiçbir tedavi protokolü ile minimal yanıt sağlanamaması durumudur.
Nüks ve dirençli	Hastalık sürecinde en az bir kez minimal yanıt sağlanmış olan, almakta olduğu kurtarma tedavisine yanıtız veya alınan yanıtın kısa süreli olduğu (son uygulanan tedaviden sonraki ≤ 60 gün içerisinde progresyon olması) durumudur: <ul style="list-style-type: none">➤ Cevap vermeyen (non-responding) / ilerlemeyen (non-progressive)➤ İlerleyici (Progressive)
Nüks	Daha önce tedavi almış, ancak hastalığın ilerlediği ve tedavi gerektirdiği, diğer iki sınıfa girmeyen hastalık durumudur.

II. BÖLÜM: TEDAVİ

A. DESTEK TEDAVİSİ VE YAN ETKİ YÖNETİMİ

Hematolojik kanserlerin tümünde olduğu gibi MM olgularında da hastalığa özgü tedavi yanında destek tedavisi ve yan etkilerin yönetimi büyük önem taşımaktadır (Tablo 25). Özellikle hastalık yükünün yüksek olduğu ilk tanı anında hastalar tedavi komplikasyonlarına daha duyarlı olurlar. Hastalığın ileri yaş grubunda görülmesi nedeniyle hastaların yaşlılıkla ilişkili performans düşüklüğü ve eşlik eden hastalıkları tedavi yönetiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

I) Kemik hastalığının yönetimi

Osteolitik (kemikleri eritici) lezyonlara bağlı oluşan kemik hastalığı, myeloma bağlı en sık rastlanan, kemiklerde kırıklara, spinal kanal basısına ve yüksek kalsiyum değerlerine neden olabilen komplikasyondur. Diğer kanserlerin aksine osteolitik alanlarda yeni kemik formasyonu görülmez.

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

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

İskelet ilişkili olayları azaltmak için intravenöz zolendronat veya pamidronat kullanılabilir. Öte yandan zolendronat tedavisinin oral klodronata karşı sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Zolendronat veya pamidronat aktif hastalık süresince 3-4 haftada bir uygulanmalı, TR veya VGPR elde edildikten sonra kesildi ise hastalığın tekrarlaması anında yeniden başlanmalıdır. Bifosfonat tedavisinin süresi konusunda fikir birliği yoktur. Zolendronat ile klodronatın karşılaştırıldığı randomize çalışmada zolendronat lehine sağ kalım avantajının tedaviyi 2 yıldan uzun süreyle kullanan hastalarda izlendiği gösterilmiştir. Öte yandan TR/VGPR sağlanan olgularda bifosfonatlar en az 1 yıl süreyle kullanılmalı ve tedavi süresinin 2 yılı aşmamasına özen gösterilmelidir.

Tablo 25. Myeloma ile ilişkili destek tedavi önerileri

	Destek tedavisi ve yönetim
Kemik hastalığı	<ul style="list-style-type: none">• Bifosfonatlar; pamidronat (30-90 mg/4 hafta/IV), zolendronat (4 mg/4 hafta/IV) veya klodronat (1600 mg/gün, oral), 2 yıl• Kalsiyum (1500 mg/gün)• D vitamini (1000-2000 IU/gün)• Lokal radyoterapi• Fraktür varlığı veya riski durumunda cerrahi
Enfeksiyon	<ul style="list-style-type: none">• İnfluenza A ve B virüs, pnömokok ve hemofilus influenzae karşı aşılama• Yüksek riskli hastalarda profilaktik antibiyotik• Bortezomib ve protezom inhibitörleri alanlarda asiklovir/valasiklovir gibi antiviral ajanlar• Tespit edilmiş enfeksiyon varlığında uygun ilaç
Anemi	<ul style="list-style-type: none">• Eritropoetin (10.000 U/haftada iki kez veya 40.000 U/haftada bir)• Darbepoetin (150 µg/haftada bir veya 450 µg/her 3 haftada bir)• Ciddi semptomatik olan ve EPO tedavisi için aday olmayan veya cevap vermeyen hastalarda eritrosit transfüzyonu
Venöz tromboemboli	<ul style="list-style-type: none">• Risk tabanlı yaklaşım:• ≤1 risk faktörü: aspirin 81-325 mg• ≥ 2 risk faktör: DMAH veya tam doz kumadin (hedef INR=2-3)• DMAH veya tam doz kumadin; talidomid alan hastalarda veya yüksek deksametazon veya doksorubisin ile birlikte lenalidomid alan hastalarda endike olabilir.
Polinöropati	<ul style="list-style-type: none">• Yakın takip, doz ve/veya şema ayarlanması
Ağrı	<ul style="list-style-type: none">• Lokal radyoterapi veya cerrahi• Analjezik, WHO tarafından geliştirilen 3 basamaklı ağrı yönetimi

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

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

Bifosfonat kullanımı sırasında hastalar böbrek yetmezliği ve çene osteonekrozu açısından yakından izlenmelidir. Böbrek yetmezliği sırasında bifosfonatların dozları azaltılmalı ve gerekirse tedaviye ara verilmelidir (Tablo 26). Bifosfonat tedavisi sırasında izlenen renal hasar kandaki ilaç düzeyine ve süresine bağlıdır. Dolayısı ile bifosfonat dozlarının azaltılması veya infüzyon süresinin uzatılması ile önlenabilir. Bifosfonat uygulanan tüm hastalara tedavi süresi boyunca 600 mg/gün kalsiyum ve 400 IU/gün D3-vitamini desteği sağlanmalıdır. Yine böbrek yetmezliği olan hastalarda yakın dönemde myelomalı hastalarda kemik komplikasyonlarını önlemede FDA tarafından onaylanmış denosumab kullanımı da uygun bir yaklaşım olabilir.

SON SÖZ: Bifosfonat tedavisi boyunca 600 mg/gün kalsiyum ve 400 IU/gün D3-vitamini desteği sağlanmalıdır.

Öte yandan bifosfonat tedavisinin korkulan diğer bir komplikasyonu olan çene osteonekrozu geriye dönük çalışmalarda %4-11 oranında bildirilmektedir. Özellikle zolendronat kullanımı çene osteonekrozu riskini arttırmaktadır. MRC-IX çalışmasında zolendronat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişme olasılığının yıllık %1 düzeyinde olduğu görülmüştür. Dişlere yönelik girişimler, lokal enfeksiyonlar ve steroid kullanımı diğer risk faktörleridir. Çene osteonekrozu gelişimine karşı alınacak önlemler Tablo 27’de özetlenmiştir.

SON SÖZ: İnvaziv dental girişimlerin öncesinde ve sonrasında 3 ay süreyle bifosfonat tedavisi kesilmelidir

Tablo 26. Böbrek yetmezliğinde bifosfonat uygulaması

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

SON SÖZ: Böbrek yetmezliği olan myelomalı hastalarda kemik komplikasyonlarını önlemede bir RANKL inhibitörü Denosumab 120 mg subkutan renal doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.

Tablo 27. Çene osteonekrozunun önlenmesi

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

II) Nöropati yönetimi

Multiple Myeloma olgularında gerek plazma hücre hastalığına gerekse hastalığın tedavisinde kullanılan talidomid ve bortezomib gibi ajanlara bağlı sinir hastalığı gelişimine sık rastlanmaktadır. Öte yandan hastalarda amiloidoza sekonder sinir hastalığı gelişebileceği de unutulmamalıdır. İlaç tedavisine bağlı sinir hastalığı gelişmesi halinde öncelikle sinir hastalığının derecesi belirlenmeli ve ilaç dozları buna göre düzenlenmelidir (Tablo 28).

Tablo 28. Nöropati yönetimi

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

III) Tromboz profilaksisi ve yönetimi

Myeloma hastalarında kemik kırıkları nedeniyle uygulanan cerrahi girişimler, kendiliğinden gelişen kırıklar ve ağrının neden olduğu hareketsizlik, hiperviskozite, ileri yaş ve hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar (talidomid, lenalidomid, yüksek doz deksametazon, antrasiklinler) pıhtılaşmaya eğilimi arttırmaktadır. Bu nedenle hastalarda risk durumuna uygun önleme stratejileri uygulanması gerekmektedir. Bu bağlamda hangi yöntemin seçileceğine risk faktörleri ve tedaviye göre karar verilir.

En fazla bir risk faktörü varlığında önleme amacı ile aspirin 100 mg/gün kullanılabilir. Öte yandan iki ve üzerinde risk faktörü içerenler ile Tablo 29'da belirtilen pıhtılaşma gelişimi açısından riskli rejimlerin uygulandığı hastalar düşük molekül ağırlıklı heparin (örneğin enoxaparin 0.4 mL/gün) veya kumadin (hedef INR: 2.5) kullanılması önerilmektedir.

SON SÖZ: Riskli rejimlerin uygulandığı myelomalı hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin (örneğin enoxaparin 0.4 mL/gün) veya kumadin (hedef INR: 2.5) kullanılmalıdır.

Tablo 29. Risk faktörleri ve tedavi temelli trombotik risk değerlendirmesi

Risk faktörleri
Hastada veya ailesinde Venöz Tromboemboli (VTE) öyküsü
Obezite (vücut kütle indeksi-BMI \geq 30)
Eşlik eden hastalık: kardiyak, diabetes mellitus, renal yetmezlik, kronik enflamatuvar hastalıklar
Hareketsizlik
Trombofili, miyeloproliferatif hastalık, hemoglobinopati
Son 6 haftada cerrahi girişim
EPO; hormon replasman tedavisi kullanımı
Yeni tanı hastalık
Hiperviskozite

IV) IMİD ilişkili hematolojik yan etkilerin yönetimi

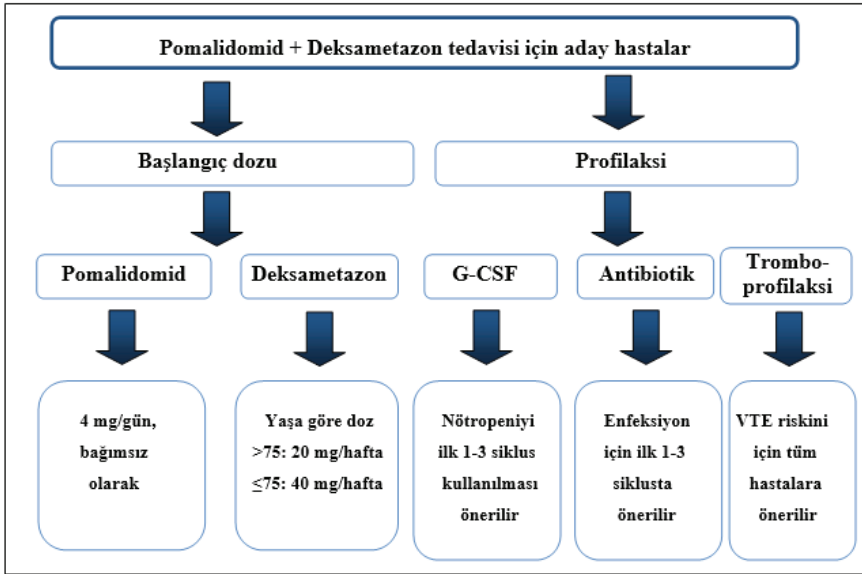
Kanda pıhtılaşma eğilimi dışında lenalidomid kullanımı sırasında görülebilen diğer önemli komplikasyonlar kemik iliği baskılanmasına bağlı nötropeni ve trombositopenidir. Genellikle tedavinin başlangıcında daha belirgin olan bu yan etkilerin yönetimi günlük doz ayarlaması ile yapılabilir (Tablo 30). Akılda tutulması gerekli diğer bir önemli nokta lenalidomidin uzun süreli kullanımının hematopoetik kök hücre üzerine olumsuz etki yaptığıdır. Bu nedenle OKHN adayları olan hastalarda kök hücre mobilizasyonunun olumsuz etkilenmemesi için indüksiyon tedavisinde 4 kurstan fazla lenalidomid kullanılmaması önerilir. Lenalidomidi daha uzun süre kullanmak gerekiyorsa mobilizasyon rejiminde kemoterapi veya plerixafor tercih edilmelidir. Pomalidomide bağlı doz ayarlaması ve yan etki yönetimi Tablo 31’de özetlenmiştir.

SON SÖZ: Lenalidomid 4 kursdan daha uzun süre kullanılacaksa 4. kurs sonunda kök hücre mobilizasyonu yapılmalıdır.

Tablo 30. Lenalidomid doz ayarı

LENALİDOMİD DOZ DÜZEYİ	GÜNLÜK DOZ
Başlangıç	25 mg
Düzyey-I	15 mg
Düzyey-II	10 mg
Düzyey-III	5 mg
TROMBOSİT SAYISI	EYLEM
İlk kez $< 30,000/\text{mm}^3$	Kes
$> 30,000/\text{mm}^3$ olduğunda	Düzyey-I
Tekrarlayan düşüşler ($< 30,000/\text{mm}^3$)	Kes
Tekrar $> 30,000/\text{mm}^3$ olduğunda	Bir alt düzyeye in; $< 5 \text{ mg/gün}$ verme
NÖTROFİL SAYISI	EYLEM
İlk kez $< 500/\text{mm}^3$	Kes
Nötropeni tek yan etki ve mutlak nötrofil sayısı $\geq 500/\text{mm}^3$	Başlangıç dozu
Nötropeniye ek hematolojik yan etki ve mutlak nötrofil sayısı $\geq 500/\text{mm}^3$	Düzyey-I
Tekrarlayan nötropeni ($< 500/\text{mm}^3$)	Kes
Nötrofil sayısı tekrar $\geq 500/\text{mm}^3$	Düzyey I veya II; $< 5 \text{ mg/gün}$ verme

Tablo 31. Pomalidomid doz ayarı ve bağı yan etki yönetimi



V) Radyoterapi

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

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

VI) Perkütan vertebral güçlendirme ve kifoplasti cerrahisi

Perkütan balon kifoplasti, vertebral kompresyon kırığı içine polimetil metakrilat (PMMA) injeksiyonu yapmadan önce bir balonun şişirilmesini içerir. Bu prosedür vertebra yüksekliğini geri kazandırır ve ağrı düzeyinin düşürülmesine ve kırık vertebra cismin stabilize edilmesine ilaveten kifotik deformiteyi azaltır. Miyelomda balon kifoplastisinin rolünü değerlendiren ilk prospektif çalışmada tedavi gören hastaların %80'inden fazlası ağrı kontrolünde ciddi iyileşme sağlanmıştır. Bu işlemin endikasyon ve kontrendikasyonları Tablo 32'de özetlenmiştir.

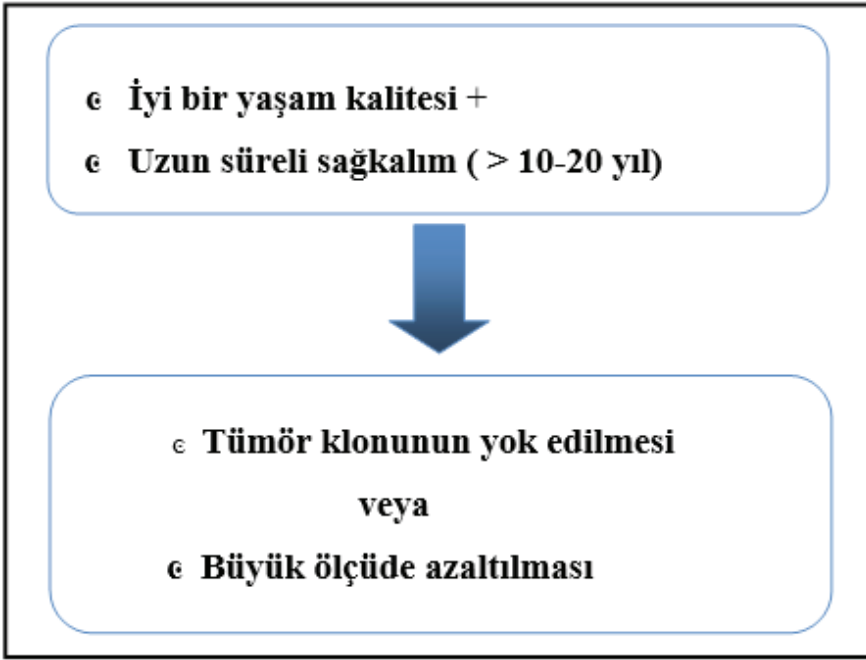
Tablo 32. Multipl Miyelomda Kifoplasti Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Endikasyon	Kontrendikasyon
<p>Primer Şiddetli ağrı mevcut (ağrı > 7/10) ve :</p> <ul style="list-style-type: none">• Bir veya daha fazla omurun çökmesi veya• Kemik yıkımı (osteolitik / osteopenik), bir veya daha fazla omurun çökmesi riski yüksektir.	<p>Kesin</p> <ul style="list-style-type: none">• Genel veya lokal anestezi kontrendikasyonu• Gebelik• Kanama bozukluğu• Aktif enfeksiyon• Ağrı, vertebra çökmesi ile ilgisi olmayan• Kordon sıkıştırması• Belirgin istikrarsızlığın varlığı• Şiddetli kardiyopulmoner yetmezlik• Kontrast madde alerjisi
<p>Sekonder</p> <ul style="list-style-type: none">• Ağrı yok (VAS'da ağrı ≤ 7/10) ve yükseklik kaybı ve/veya yapısal bütünlük veya stabilite kaybı	<p>Rölatif</p> <ul style="list-style-type: none">• T3 üzerindeki lezyonlar• Vertebra plana• Plazmasitoma tıkanıklığı olan fraktür• Retropulsed kemik

B. MULTİPLE MYELOMA TEDAVİSİ

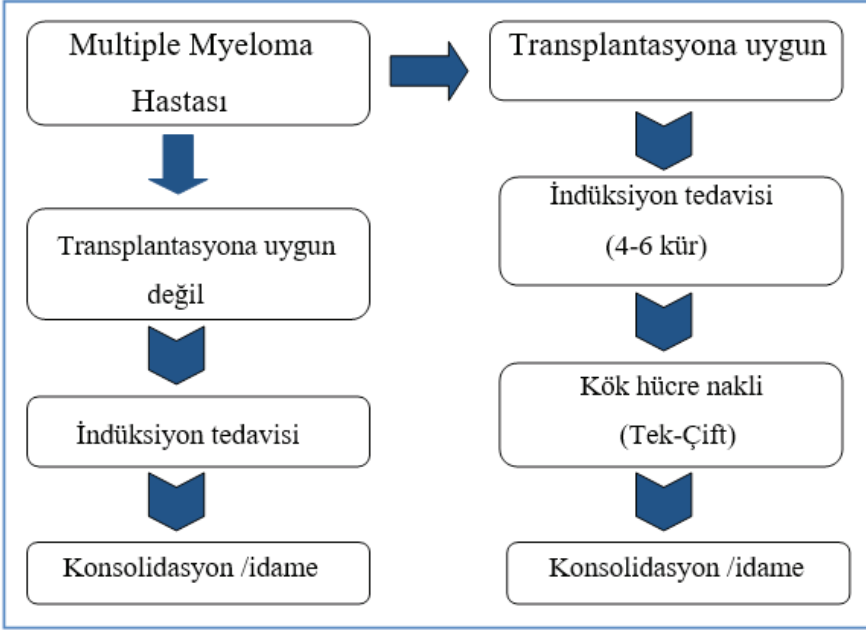
Son 10 yılda bortezomib, lenalidomid ve talidomid gibi hedefe yönelik ajanların klinik kullanıma girmesi ile MM hastalarının PFS ve OS oranlarında anlamlı iyileşmeler elde edildi. Yakın zamanda FDA (Food and Drug Administration) tarafından özellikle nüks myeloma tedavisinde onay alan karfilzomib, pomalidomid, panobinostat, ixazomib, elotuzumab ve daratumumab gibi yeni nesil ajanların kombine tedaviler olarak kullanılır hale gelmesi hastalığın daha sıkı kontrolü ve belki de kür elde etmek açısından umutları daha da artırmıştır. Tablo 33’de myelomada tedavinin hedefleri özetlenmiştir.

Tablo 33. Multiple myelomada tedavinin hedefleri



Yeni tanı bir myeloma hastasında tedavi kararını belirleyen en önemli unsur hastanın kök hücre nakli adayı olup olmadığıdır. Ülkemizde yakın geçmişe kadar OKHN adayları olan MM hastalarının tedavisinde indüksiyon fazında steroid ile kombine olarak vinkristin ve adriamisininden oluşan VAD kemoterapi protokolü başlanılmaktaydı. Ancak, son yapılan düzenlemeler ile artık indüksiyon fazında bortezomib ile kombine olarak siklofosfamid ve deksametazondan oluşan VCD kemoterapi protokolü kullanılabilmektedir (Tablo 34).

Tablo 34. Multiple myelomada tedavi algoritması



Hipodiploidi, t(4;14), t(14;16), t(14;20), del1p ve del17p varlığı 'yüksek riskli sitogenetik' olarak tanımlanmakta, ancak büyük randomize çalışmalara bakıldığında sitogenetik olarak yüksek riskin tanımının çalışmalar arasında farklılık arz ettiği görülmektedir.

SON SÖZ: Hipodiploidi, t(4;14), t(14;16), t(14;20), del1p ve del17p varlığı 'yüksek riskli sitogenetik' gruptur.

Bortezomib ile tedavi, t(4;14) pozitif vakalarda bu kötü prognostik etkinin üstesinden gelebilmektedir. Tek başına IMiD (immunomodulatory drug) grubu ajanlar ise del17p'nin üstesinden gelememektedir. Genel kanı bir proteozom inhibitörü ile IMiD kombinasyonunun yüksek riskli sitogenetik özelliklere sahip hastalarda etkili bir başlangıç tedavisi olduğu yönündedir. Ancak, hasta ister standart isterse yüksek riskli sitogenetik özelliklere sahip olsun ve de indüksiyon fazında hangi rejim kullanılırsa kullanılsın nakle uygun hastalar için temel tedavi yaklaşımı bir an evvel alınabilen en derin yanıt ile OKHN'nin gerçekleştirilmesi yönündedir. Yeni tanı myelomada tedavi seçenekleri algoritması Tablo 35'de özetlenmiştir.

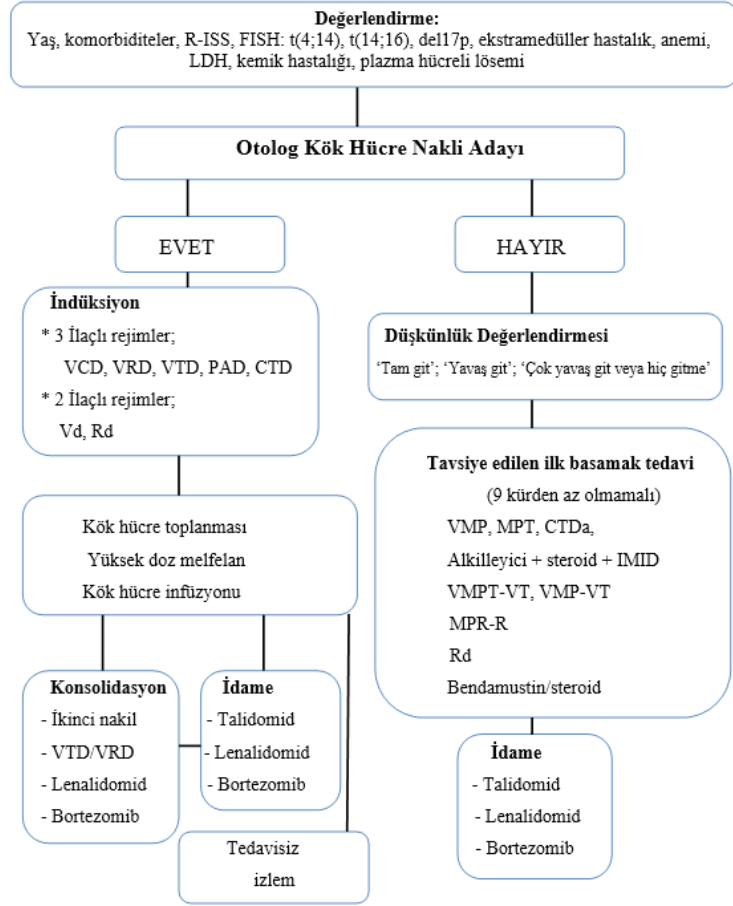
SON SÖZ: 'Yüksek riskli sitogenetik' grupta bortezomib tabanlı üçlü kombinasyon (VCD, VRD, vb) tedavisi uygulamak ve ardından OKHN yapmak temel yaklaşımdır.

Kısaca, sitogenetik özelliklere göre tedavi bireyselleştirilebilmesi adına net önerilerde bulunmak için bir süre daha devam eden çalışmaların sonuçlarını beklemek yararlı olacaktır. Ancak, üçlü rejimlerin ikili rejimlere göre elde edilen yanıtlar açısından üstün olduğu, bu nedenle OKHN'ne uygun hastalarda ilk basamak tedavide üçlü rejimlerin tercih edilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Myeloma hastalarında tedavi yönetimini 4 başlık altında toplamak istedik:

- I. Kök hücre nakli adayı olan hastada güncel indüksiyon tedavileri
- II. Kök hücre nakline uygun olmayan hastada güncel indüksiyon tedavileri
- III. Nüks/dirençli multiple myelomada tedavi
- IV. Multiple myelomada kök hücre nakli

Tablo 35. Yeni tanı myelomada tedavi seçenekleri algoritması



I. KÖK HÜCRE NAKLİ ADAYI OLAN HASTADA GÜNCEL İNDÜKSİYON TEDAVİLERİ

İndüksiyon tedavisinden amaç 1) tümör yükünde kapsamlı bir azalma sağlamak, 2) semptomları düzeltmek, 3) graft purging ve 4) yeterli kök hücre elde etmektir. Genel amaç sağkalım süresini uzatmaktır. Bu amaçla nakil adayı yeni tanı MM olgusunda kullanılan indüksiyon rejimleri bortezomib bazlı, lenalidomid bazlı ve bunların kombinasyonundan oluşan çeşitli protokollerdir (Tablo 36). Sıklıkla 3 ilaç rejimleri tercih edilmektedir (örnek VTD, PAD, VCD, VRD gibi). Kombinasyonlar artıkça toksisite artışı olacağı da unutulmamalıdır. Bu ajanların seçiminde yine hastanın risk grubu (yüksek riskli sitogenetik; bortezomib-bazlı rejimler) veya böbrek yetmezliği (böbrek yetmezliğinde; bortezomib-bazlı rejimler) gibi eşlik eden durumlar da belirleyeci olabilmektedir. Tablo 37’de OKHN uygun hastada tedavi algoritması nasıl olması gerektiği özetlenmiştir.

Tablo 36. Nakil adayı myeloma hastasında indüksiyon rejimleri

	Bortezomib- bazlı	Talidomid- bazlı	Lenalidomid - bazlı	Bortezomib + IMiD-bazlı
İki ilaçlı kombinasyonlar	VD	TD	RD Rd	
Üç ilaçlı kombinasyonlar	PAD VCD	TAD CTD	RAD RCD BiRD	VTD VRD
Dört ilaçlı kombinasyonlar				VTDC RVDC

Tablo 37. OKHN Uygun Hastada Tedavi Algoritması

İndüksiyon	Yeni ajanlar (1, 2) VD, VTD, PAD, VCD, VRD TD, CTD, TAD Rd
Hazırlama rejimi	Mel 200 +/- Bortezomib?
OKHN	Tek? Tandem?
Konsolidasyon	VTD, VRD, VT, Bortezomib
İdame	Lenalidomid, Bortezomib, Talidomid

1) Talidomid bazlı rejimler

İndüksiyon tedavisinin ana amacı; nakil öncesinde en kısa zamanda ve kök hücrenin kalitesini etkilemeden, myelom hücrelerine de etki gösteren, en derin ve en kaliteli yanıt olmalıdır. Geçmiş yıllarda IMiD grubu bir ajan olan talidomidin tedaviye girmesinden sonra TD (talidomid + deksametazon) rejimi, VAD (vinkristin + adriamisin + deksametazon) rejiminin yerini almıştı. Ancak, TD ile toplam yanıt oranları %58-76 arasında değişmekle birlikte TR oranları düşüktü. Ek olarak, talidomidin yumuşak dokuya düşük aktivite göstermesi nedeniyle TD rejimi plazmasitomu olanlarda çok uygun bir seçenek değildir. Bunun dışında TD rejimi ile yapılan 3 çalışmaya bakıldığında, transplant sonrası klinik sonuçların yalnızca bir çalışmada iyileştiği görülmektedir (Tablo 38).

Tablo 38. Talidomid tabanlı indüksiyon rejimleri

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

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

2) Bortezomib bazlı rejimler

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

HOVON-65/GMMG-HD4 faz III çalışmasında, bortezomibin indüksiyon ve idamedeki yeri araştırılmıştır. 827 hastanın alındığı bu çalışmada indüksiyon rejimi olarak PAD ve VAD rejimleri karşılaştırılmış ve OKHN sonrası hastalar talidomid ve bortezomib koluna randomize edilmiştir. TR oranları PAD indüksiyon rejiminde ve bortezomib idame tedavisinde daha yüksek bulunmuştur (indüksiyonda TR oranları %31'e karşı %15, idamede %49'a karşı %39). Kreatinin düzeyi 2 mg/dL'den fazla olan yüksek riskli hastalarda ortanca PFS 13 aydan 30 aya, OS 21 aydan 54 aya yükselmiştir. 17p delesyonuna sahip hastalar

bu tedaviden anlamlı olarak fayda görmüştür. Sonuç olarak, bortezomibin indüksiyon ve transplant sonrası idamede kullanımının TR oranlarını artırdığı, PFS ve OS'de anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir.

Diğer çalışmalarda da bortezomib + siklofosamid + deksametazon (VCD), bortezomib + talidomid + deksametazon (VTD) ve bortezomib + lenalidomid + deksametazon (VRD) gibi bortezomib içeren 3 ajanlı rejimler ile anti-myelom etkinin yüksek olduğunun kanıtlanması bu rejimlerin indüksiyonda tercih edilir olmalarını sağlamıştır. Southwest Oncology Group (SWOG) tarafından yapılmış randomize bir çalışmada VRD ve Rd karşılaştırılmış, sonuç olarak VRD kolunda hem PFS hem de OS avantajı elde edilmiştir. Aynı zamanda VTD'nin hem 2'li kombinasyonlardan hem de VCD'den daha üstün olduğu da gösterilmiştir.

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

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

SON SÖZ: Bortezomib indüksiyon tedavinin omurgasını oluşturur. İkili veya üçlü kombinasyonlar en uygun yaklaşımdır. Periferik nöropati riski haftalık uygulama ve cilt altı uygulaması ile azaltılabilir.

3) Lenalidomid bazlı rejimler

IMiD'ler olarak adlandırdığımız talidomid, lenalidomid ve pomalidomid; sereblona bağlanarak sereblon E3 ligaz aktivitesini arttırmakta, sonuç olarak Ikaros family zinc finger proteins 1 (IKZF 1) ve Aiolos (IKZF3) olarak bilinen iki spesifik B hücre transkripsiyon faktörünün hızlıca yıkımına neden olarak anti-myelom etki göstermektedir. Bu ajanların aynı zamanda anti-anjiyogenik, sitotoksikite ve TNF-alfa (tumor necrosis factor alpha) inhibitör özellikleri de mevcuttur.

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

SON SÖZ: Lenalidomidin kök hücre mobilizasyonu üzerine negatif etkisi vardır. Bu nedenle 4 kurs sonrası veya daha öncesinde mobilizasyon işlemi yapılmalıdır. 4 kurs lenalidomid sonrası veya 65 yaş üzerinde mobilizasyon yapılacaksa ya kemoterapi tabanlı mobilizasyon (örnek; siklofosamid) ya da plerixafor ile mobilizasyon tercih edilmelidir.

SON SÖZ: Lenalidomid tromboza eğilimi artırır. Bu nedenle tromboz gelişimi için risk faktörleri göz önüne alınarak aspirin veya antikoagülan ajanlar ile primer anti-trombotik profilaksi yapılmalıdır.

4) Karfilzomib bazlı rejimler

Yeni tanı myeloma hastasında bir diğer alternatif karfilzomib + lenalidomid + deksametazondan oluşan KRd rejimidir. Karfilzomib ikinci kuşak olarak niteleyebileceğimiz bir proteazom inhibitörüdür. Rd ile kombine kullanımda oldukça etkili bir anti-myelom tedavi rejimi olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle genç yaş ve yüksek risk sitogenetik özelliklere sahip vakalarda tercih sebebi olabilir. Bu arada halen devam etmekte olan VRd'e karşılık KRd çalışmasının sonuçları bu rejimin anti-myelom tedaviler arasındaki yerini belirlemek açısından faydalı olacaktır kanaatindeyiz.

SON SÖZ: Karfilzomibin tek başına indüksiyon tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Ancak kombinasyon halinde (KRd) etkin olduğu söylenebilir. KRd rejiminin VRd rejiminden üstün olup olmadığını henüz bilmiyoruz. VRd mi? KRd mi? Devam eden çalışmaların sonuçlarını beklemek gereklidir. Mevcut bilgilerimiz ışığında şu an için daha pratik ve ucuz olması nedeniyle VRd tercih sebebi olabilir.

5) VTD-PACE (VRD-PACE)

Bortezomib + deksametazon + talidomid /lenalidomid + sisplatin + doksorubisin + siklofosfamid ve etoposid'den oluşan oldukça kuvvetli anti-myelom etkinlik gösteren bir kombinasyon rejimdir. Özellikle plazma hücreli lösemi veya birden çok ekstramedüller plazmasitomu olan vakalarda ilk basamak tedavide önerilmektedir. Genelde 2 siklus tedaviden sonra hasta nakil adayı ise OKHN uygulanmaktadır. Arkansas grubunun total terapi protokollerinin esasını oluşturmaktadır.

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

II. KÖK HÜCRE NAKLINE UYGUN OLMAYAN HASTADA GÜNCEL İNDÜKSİYON TEDAVİLERİ

Yaşlı hastaları tedavi öncesinde değerlendirirken IMWG tarafından oluşturulan kırılgnalık (frailty) skoru kullanılabilir. Bu skorlama sistemi oluşturulurken yaş, komorbiditeler, bilişsel ve fiziksel durum gibi özellikler kullanılarak bunların sağkallım üzerindeki prognostik değeri belirlenmiştir. Sonuç olarak, bu geriatric değeri değerlendirme sonucu yaşlı hastalar fit (sağlıklı), orta düzeyde sağlıklı ve kırılgn olmak üzere 3 kategoriye ayrılmaktadır. Fit hastalarda 3 yıllık OS %84, orta düzeyde sağlıklı grupta %74 ve kırılgn hastalarda %57 olarak belirlenmiştir. Fit hastalarda 3 yıllık PFS %48, orta düzeyde sağlıklı grupta %41 ve kırılgn grupta %33 bulunmuştur. Aynı zamanda derece ¼ yan etkiler kırılgn grupta daha sık bulunmuş ve fit hastalara nazaran tedaviyi bırakma oranı kırılgn grupta iki kat fazla bulunmuştur. Sonuç olarak, IMWG şu önerilerde bulunmuştur; çok sağlıklı hastalarda tam doz üçlü tedaviler ve OKHN uygulanabilir, fit ve orta düzeyde sağlıklı hastalar ikili tedavileri veya yoğunluğu azaltılmış üçlü tedavileri alabilir, kırılgn hastalara ise doz azaltılmış ikili tedaviler veya palyatif tedavi uygulanabilir. Bu bağlamda kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda tedavi hedefleri, olabildiğince hastalığı kontrol altında tutabilecek, aynı zamanda toksisiteyi minimuma indirecek ve hastanın hayat kalitesini en üst düzeyde sürdürebilmesini sağlayacak rejimlerin kullanılmasıdır. Genel amaç ise PFS, EFS ve mümkünse OS'ı uzatmaktır.

SON SÖZ: IMWG çok sağlıklı hastalarda tam doz üçlü tedaviler ve OKHN uygulamasını, fit ve orta düzeyde sağlıklı hastalar için ikili tedavileri veya yoğunluğu azaltılmış üçlü tedavileri, kırılgn hastalara ise doz azaltılmış ikili tedaviler veya palyatif tedavi uygulamasını önermektedir.

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

Günümüzde halen kullanılmakta olan melfalan bazlı rejimler; hematopoetik kök hücre üzerine olan toksisitesi, sekonder MDS veya lösemi gelişim riski gibi nedenlerden dolayı indüksiyon fazında çok fazla tercih edilmemektedir. Melfalan + prednizolon (MP) rejimine lenalidomid eklenmesi (MPR), PFS ve OS avantajı sağlamadığından MP rejiminden üstün bulunmamıştır. Her ne kadar randomize çalışmaların yarısında MPT (MP + talidomid) rejimi MP rejimine nazaran OS avantajı sağlasa da MPT rejiminde görülen derece ¼ toksisitelerin ve derin ven trombozu (DVT) sıklığının hiç azımsanmayacak oranda yüksek olduğunu vurgulamak gerekir. Bir diğer rejim VMP (MP + bortezomib), MP rejimine kıyasla daha uzun OS ile ilişkili bulunmuştur. Melfalan yerine

talidomidin kullanıldığı VTP (bortezomib + talidomid + prednizon) rejimi VMP'e üstünlük sağlayamamıştır. Son olarak, TD rejimi MP rejiminden daha üstün bir rejim olmadığından artık yaşlı hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Komorbiditesi ve maluliyeti olmayan fit yaşlılarda indüksiyon tedavisi olarak VRd 8 sıklusa kadar verilebilir. Bortezomib haftada bir ve cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanırsa tolerans daha yüksek olacaktır. VRd sonrası Rd ile progresyona kadar idame tedavi düşünülebilir. Yine bu grupta bortezomib bazlı (VMP) veya talidomid bazlı [MPT veya CTD (siklofosamid + talidomid + deksametazon)] rejimler tercih edilebilir. Bortezomib bazlı rejimler içerisinde VCD, VRd ve RVD-lite diğer alternatiflerdir. OKHN'e uygun olmayan yeni tanı ve nüks myelomalı hastalarda, melfalan içermemesi, toleransın ve yanıtların daha iyi olması gibi avantajlarından dolayı Rd rejimi güncel iyi bir rejimdir ve ilk basamak tedavide önerilmektedir. Diğer bir ikili rejim olan Vd de ilk basamak tedavi için iyi bir alternatiftir.

SON SÖZ: Yaşlı fit hastalarda VRd, VCD, VMP, MPT, CTD, RVD-lite, Rd, Vd tedavi rejimleri tercih edilebilir. Bortezomib haftada bir ve cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanırsa tolerans daha yüksek olacaktır.

SON SÖZ: Kök hücre nakline uygun olmayan hastalar ayda bir pamidronat 30-90 mg veya zolendronat 4 mg 2 yıl almalıdırlar. Bu arada VCD (9-12 siklus) veya Rd (progresyona kadar) indüksiyon tedavisi uygulanabilir. İndüksiyon sonrası bortezomib ile 2 haftada bir 2 yıl idame tedavi uygulanabilir.

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

SON SÖZ: Yaşlı kırılgan hastalarda tek ajan bortezomib haftalık tek doz uygulama, Vd, tek ajan lenalidomid, Rd ve RVD-lite kullanılabilir.

Tüm yaşlı fit hasta grubunda ikinci basamak ve daha ileri basamak tedavilerde daratumumab + Rd veya karfizomib + Rd ile kombine kullanılabilir. Kırılgan hasta grubunda İxazomib + Rd, Elotuzumab + Rd, pomalidomid + deksametazon (Pd) kombinasyonu diğer bir alternatiftir.

Yeni tanı konmuş kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda yapılan Faz III ALCYONE çalışmasında tek başına bortezomib + melfalan + prednizona karşı bortezomib + melfalan + prednizona daratumumab eklenmesiyle progresyon

veya ölüm riskinde %50 azalma bildirilmiştir (18 aylık PFS %72'e karşılık %50; $p<0.0001$). Daratumumab hakkında sağlıklı yorum yapmak için Faz II GRIFFIN (Dara-VRd) ve LYRA (Dara-CyBord), Faz III MAIA (Dara-Rd) ve CASSIOPEA (Dara-VTD) çalışma sonuçları beklenmelidir.

Yaşlı hastalarda tedavi esnasında gelişen nötropeni durumlarında büyüme faktörü desteği gerekebilir. Böbrek yetmezliği olan ve tromboembolik olay geçirmiş hastalarda bortezomib, periferik nöropati öyküsü olan olgularda ise lenalidomid uygun tedavi seçeneğidir. IMiD grubu bir ajan ile tedavide hele de steroidler ile kombine kullanımda primer tromboprofilaksi unutulmamalıdır.

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

SON SÖZ: Kök hücre nakline uygun olmayan yaşlı hastalarda lenalidomid kullanılırken primer tromboprofilaksi gözden kaçırılmamalıdır.

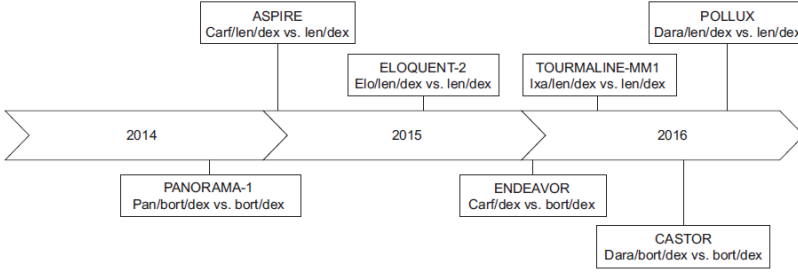
III. NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPLE MYELOMADA TEDAVİ

Myelomalı hastalarda derin yanıtlar elde edilse dahi nüks kaçınılmazdır. Remisyon süresi, eklenen her bir rejim ile daha da kısalmaktadır. Günümüz koşullarında nüks/dirençli vakalarda seçenekler; kurtarma kemoterapisi, 2. OKHN, AKHN ve nakil sonrası konsolidasyon/idame tedavilerden oluşmaktadır. Bortezomib ve lenalidomid bazlı rejimlere dirençli vakaların seyri kötüdür. Nüks olmuş bir vakada hangi tedavinin seçileceği de klinikte karşılaştığımız önemli sorunlardan birisidir. Lenalidomid bazlı tedavinin başarısızlığında bortezomib bazlı bir rejim düşünülebilir. Bortezomib bazlı tedavi başarısızlığında lenalidomid bazlı tedaviye geçiş yapılabilir (Tablo 39). Genel bir kaide olarak son verilen tedavinin bitiminden sonra 6 aydan daha fazla bir süre geçmiş ise hastalığı başarılı bir şekilde kontrol altına alan ilk rejim tekrar verilebilir. Nüks vakada tedavi seçimini etkileyen temel faktörler arasında hastanın yaşı, komorbiditeler, bir önce kullanılan rejimin tipi, daha önce alınan tedavi sayısı, bir önceki tedavi ile elde edilen yanıtlar ve daha önce kullanılan rejimden kalan yan etkiler ve son olarak da tedavinin maliyeti sayılabilir.

Tablo 39. Nüks multiple myelomada tedavi algoritması



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



Şekil 10. Nüks/dirençli myelomda yapılmış Faz III çalışmalarının kısa özeti

Nüks/dirençli myeloma hastalarında onay alan yeni ajanlara ait faz III çalışma sonuçlarını Tablo 40’de ve bu rejimler ile ilişkili ciddi yan etki sıklıklarını Tablo 41’de bulabilirsiniz. Tablo 42’de ise nüks/dirençli myeloma tedavisinde kullanılan yeni ajanların doz modifikasyonları özetlenmiştir.

1) Karfilzomib

Keto-epoksid tetrapeptid yapıda yeni kuşak 20S proteazomun geri dönüşümsüz inhibitörüdür. Önceden bortezomib ve lenalidomid ile tedavi edilmiş nüks myeloma hastalarında kullanılmak üzere 2013 yılında FDA tarafından onay almıştır. Karfilzomibin lenalidomid ve deksametazon (KRd) ile kombine kullanımında elde edilen yanıtlar, tek ajan olarak kullanılması sonrası elde edilen yanıtlara göre daha üstün bulunduğundan günümüzde KRd olarak kullanımı önerilmektedir. KRd rejimi faz III ASPIRE çalışmasında Rd rejimi ile kıyaslanmış ve Rd’e göre daha iyi yanıtlar elde edilmiştir. En sık görülen yan etkiler sıklık sırasına göre halsizlik, anemi, bulantı ve trombositopenidir. Bu arada karfilzomibin nörotoksite yan etkisi bortezomibe göre daha az bulunmuştur. Ancak, karfilzomibin %5’lik bir hasta diliminde ciddi kardiyak yan etkilere neden olabileceği de unutulmamalıdır.

SON SÖZ: Karfilzomib tek ajan olarak kullanılmamalıdır. KRd kombinasyonu şeklinde kullanımı tercih edilir. Karfilzomib %5’lik bir hasta diliminde ciddi kardiyak yan etkilere neden olabilir.

2) Pomalidomid

Üçüncü kuşak IMID grubu bir ajan olan pomalidomid, FDA ve EMA (European Medicines Agency) tarafından 2013 yılında en az 2 sıra tedavi (bortezomib ve lenalidomid bazlı) almış nüks/dirençli myeloma tedavisi için onaylanmıştır. Bortezomib ve lenalidomide dirençli vakalarda cevap oranı yaklaşık %30'dur. Faz III randomize MM-003 çalışmasında pomalidomid + düşük doz deksametazon (Pd), yüksek doz deksametazon ile kıyaslanmış ve tüm yanıtlar açısından üstün bulunmuştur. Ayrıca, Pd + siklofosfamid (PomCyDex) ve Pd + daratumumab (Pom-dara-dex) üçlü kombinasyonlarına ait erken faz sonuçları da ümit vaat etmektedir. Günümüzde indolen nüks vakalarda Rd rejimine alternatif olarak Pd rejimi kullanılabilir. Pd rejiminde görülen en sık derece ¾ non-hematolojik yan etkiler pnömoni ve halsizlik iken, hematolojik yan etkiler anemi, nötropeni ve trombositopeni olarak bulunmuştur.

IFM2013-01 çalışmasında daha önce VRD almış ve ilk nüks sonrası 4 siklus oral PCD (polidomide, siklofosfamid ve deksametazon) uygulanan hastalarda, PCD rejiminin etkili olduğu (PR %85, hastaların %94'ünde OKHN uygulanabilmiş) bildirilmiştir. Ayrıca, daha önceden lenalidomid tedavisi almış ve nüks olan hastalarda pomalidomid tedavisinin etkili olduğu bildirilmektedir.

SON SÖZ: Pomalidomide daha önce IMID almış nüks/dirençli MM olgularında da etkili bir ajandır. İkili ve üçlü (Pd ve PCD) kombinasyonları etkin gözükmektedir.

3) Panobinostat

Pan-deasetilaz inhibitörü olan panobinostat 2015 yılında bortezomib ve bir IMID içeren en az 2 sıra anti-myelom tedavi almış nüks myelom hastalarında kullanılmak üzere FDA onayı aldı. Panobinostat, proteazom inhibisyonunun ölümcül etkisinden kaçan myelom hücrelerinin kullandığı agrezom yolağını inhibe eden yeni sınıf bir moleküldür. Bortezomib ile kombine kullanımda hem proteazom hem de agrezom yolağı inhibe olmaktadır. Faz III PANORAMA-1 çalışmasında panobinostat + bortezomib + deksametazon (PVD) rejimi, Vd rejimi ile karşılaştırılmış ve PVD kolunda PFS avantajı sağlanmıştır. PVD rejiminde görülen en sık derece ¾ non-hematolojik yan etkiler ishal ve halsizlik iken, hematolojik yan etkiler trombositopeni, lenfopeni ve nötropeni olarak bulunmuştur. Ancak şunu da belirtmekte yarar vardır ki bu hematolojik ve non-hematolojik yan etkiler PVD kolunda daha sık görülmüştür.

SON SÖZ: Vd rejimine panobinostat eklenmesi PFS avantajı sağlamakla birlikte daha toksik gözükmektedir.

4) Daratumumab

Myeloma hücrelerinde aşırı derecede ifade edilen bir hücre yüzey belirteci olan CD38'e karşı geliştirilmiş IgG-κ tipinde bir monoklonal antikordur. Bir faz II çalışmada tek ajan olarak daha önceden yoğun tedavi almış nüks/dirençli myelomalı vakalarda yaklaşık %30 cevap elde edilmesi üzerine 2015 yılında FDA tarafından onay almıştır.

Nüks ve tedaviye dirençli multiple myelomalı hastalarda Borzetomib ve deksametazon tedavisine Daratumumab'ın ilave edildiği (DVD) çok merkezli, randomize, Faz III, CASTOR çalışmasına en az bir dizi tedavi almış nüks veya dirençli 498 myeloma hastası dahil edilmiştir. Bortezomib deri altından, 1.3 mg/m², sekiz siklus ve deksametazon 20 mg, oral yoldan, sekiz siklus uygulanmış; bu VD tedavisine ilave olarak daratumumab alan hastalarda (DVD) daratumumab damar yoluyla 16 mg/kg birinci siklustan üçüncü siklusa kadar her hafta, dördüncü siklustan sekizinci siklusa kadar her üç haftada bir ve sonrasında ise hastalık progresyonuna göre dört haftada bir uygulanmıştır. DVD (Daratumumab, bortezomib, deksametazon) tedavi kolunda bir yıllık progresyonsuz sağkalım %60.7 olarak gerçekleşirken aynı oran VD kolunda %26.9 bulunmuştur ki bu hastalık progresyon veya ölüm riskinde %61'lik düşme anlamına gelmektedir. DVD kombinasyon tedavisi hastalık progresyon riskinde %70'lik azalma sağladı; VD (bortezomib, deksametazon) tedavi kolu ile karşılaştırıldığında 1 yıllık progresyonsuz sağkalım DVD tedavi kolunda %65.4 olurken aynı değer VD tedavi kolunda %28.8 tespit edilmiştir.

Faz III POLLUX çalışmasına dahil edilen nüks/dirençli myeloma hastalarında DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon) rejimi Rd rejimi ile karşılaştırılmış ve DRd rejimi ile daha uzun PFS avantajı elde edilmiştir. 30 aylık PFS %58'e karşılık %35 (p<0.0001). DRd kolu progresyon veya ölüm riskini %56 azaltmaktadır. En sık görülen derece ¾ yan etkiler nötropeni, trombositopeni ve anemi olmuştur. İnfüzyon reaksiyonları yaklaşık olarak hastaların yarısında ve ilk siklusta görülmüş olmakla birlikte çoğunluğu derece ½ olarak rapor edilmiştir. Yeni ajanlar ile yapılan faz III çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında PFS açısından en avantajlı rejimin DRd rejimi olduğu ve gelecekte nüks/dirençli hastalarda ikinci basamak tedavi için umut vaat ettiği söylenebilir.

SON SÖZ: Rd rejimine daratumumab eklenmesi PFS avantajı sağlayabilir.

Daratumumab kullanımı ile ilgili bilinmesi gereken 2 önemli husus mevcuttur; 1) ilaç eritrosit yüzeyindeki CD38 ve minör antiijenlerle etkileşime girerek indirekt coombs testinin (IAT) yalancı pozitif çıkmasına ve **cross-match uyumsuzluğuna neden olabilmektedir**. Bu durum son infüzyondan sonra 6 ay kadar devam edebilir. Her ne kadar şimdiye kadar daratumumab ilişkili

hemolitik anemi tanımlanmış olmasa da ilk infüzyondan önce hastanın ABO, Rh ve IAT tayin edilmeli ve hasta daratumumab infüzyonu tedavisi altında olduğunu belirten bir kart taşımalıdır. Acil kan transfüzyonu ihtiyacı olduğunda cross yapılmadan direkt ABO/Rh uyumlu ve Kell antijeni negatif eritrosit süspansiyonu verilmelidir. 2) ikinci önemli husus ise myeloma hastasında tedavi cevabını değerlendirirken dikkat edilmesi gerekliliğidir. Özellikle IgG kappa myelomlu hastalarda tedavi cevabını değerlendirirken istenilen SPE ve SIFE tetkikleri esnasında daratumumab ile hastaya ait monoklonal proteinin birlikte göç ediyor olması M proteinin doğru ölçülmesini ve dolayısıyla yanıt değerlendirilmesini zorlaştırabilmektedir.

Daratumumab subkutan uygulamasının ön sonuçları, daratumumabın IV uygulaması kadar güvenli ve etkin olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak devam eden dört faz III çalışmanın [Daratumumab-SC 1800 mg: COLUMBA (daratumumab SC vs IV), AQUILA (SMM'da daratumumab SC), APOLLO (daratumumab SC + PomDex) ve ANDROMEDA (amiloidozisde daratumumab SC + VCd)] sonuçlarını beklemek gerekmektedir.

SON SÖZ: Daratumumab çapraz karşılaştırma uyumsuzluğuna yol açabilir. Myeloma hastasında tedavi cevabının değerlendirilmesini zorlaştırabilir.

Harvard Tıp Fakültesinden Dr. Deborah Schrag ASCO tarafından geliştirilen “klinik fayda, uzun ömürlü fayda ve diğer parametreleri esas alan bir puanlama algoritmasından oluşan “Değer Çerçevesini” yıllık kongrede sunmuştur. Dr. Schrag, “PFS bakımından fayda sağlayan ve OS faydası anlamına gelmesi muhtemel bu yeni ürünün tek başına değerinin de çok fazla olacağını, ancak, ilacın ortaya çıkardığı ek maliyetin bireyler ve ülkeler için finansal zorluklara neden olabileceğini” ifade etmiştir. Dr. Schrag, gelişmiş ülke sağlık sistemlerinin bile göreceli olarak gözlenme sıklığı yüksek olan myeloma hastalığının tedavisinde bu ajanların rutin kullanımının yükünü hissedeceğini bildirmiştir.

5) Elotuzumab

Myeloma hücreleri tarafından yüksek oranda ifade edilen hücre yüzey glikoproteini olan SLAMF7’i (signaling lymphocytic activation molecule F7) (SLAMF7 aynı zamanda CS1, CD319 veya CRACC olarak da bilinir) hedef alan bir monoklonal antikordur ve nüks myelomda aktif bir ajandır. Ancak, tek ajan olarak anti-myelom etkinlik gösteremediğinden Rd ile kombine kullanılmaktadır. Faz III ELOQUENT-2 çalışmasında Elotuzumab + Rd (ERd), Rd ile kıyaslanmış ve PFS avantajı anlamlı bulunmuştur. Bunun üzerine 2015 yılında FDA tarafından ERd şeklinde kullanılmak üzere onay almıştır. ERd kolunda en sık görülen derece ¾ hematolojik yan etki lenfopeni iken, non-hematolojik yan etki halsizlik olarak raporlanmıştır. İnfüzyon reaksiyonu görülme sıklığı da %10 olarak bulunmuştur.

SON SÖZ: Elotuzumab tek ajan olarak kullanılmamalıdır. Rd ile kombine kullanımda yanıt oranlarını arttırmaktadır.

6) İxazomib

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

Faz III TOURMALINE-MM1 çalışmasına dahil edilen 722 nüks/dirençli hastada ixazomib + Rd (IRd), Rd ile karşılaştırılmış ve PFS avantajı IRd lehine bulunmuştur (20.6 aya karşılık 14.7 ay; p=0.01). Derece $\frac{3}{4}$ trombositopeni IRd kolunda %12 (özellikle ilk 3 siklusta), Rd kolunda %7 sıklıkta bulunmuştur.

Faz III TOURMALINE-MM2 çalışmasında OKHN adayı olmayan yeni tanı myeloma hastaları dahil edilmiş ve IRd ile Rd rejimleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya hasta alımı tamamlanmış olup sonuçlar henüz yayınlanmamıştır. Devam eden TOURMALINE-MM3 ve TOURMALINE-MM4 faz III çalışmaları ise ixazomibin idame tedavideki rolünü belirlemek üzere planlanmış çalışmalardır. İxazomib, bortezomib ile kıyaslandığında nörotoksisite riski daha düşük fakat gastrointestinal yan etkiler (ishal, kabızlık, bulantı, kusma) daha fazladır. İxazomibin ortak yan etkilerinden olan döküntü ise çoğu zaman derece $\frac{1}{2}$ düzeyindedir ve rahat yönetilebilen bir yan etkidir. Derece $\frac{3}{4}$ döküntü ise %3-17 sıklıkta görülmektedir.

IRd rejimi oral yolla kullanılan üçlü anti-myelom etkin rejimdir ve bu kombinasyon rejimi, 2015 yılında FDA tarafından en az bir sıra anti-myelom tedavi almış hastalarda kullanılmak üzere onay almıştır.

Nüks kırılğan hastalarda IRd hem toleransının iyi olması hem de ayaktan hastalarda takibin kolay olması gibi avantajlarından dolayı tercih sebebi olabilir. IRd rejiminde; ixazomib aç karnına kısaca yemekten en az 1 saat önce veya en az 2 saat sonra alınmalıdır, lenalidomid aç veya tok karnına kullanılabilir, deksametazon ise sabah kahvaltısında gıda ile birlikte alınmalıdır.

Yukarıda bahsedildiği üzere günümüzde nüks/dirençli myeloma hastalarında kullanılmak üzere birçok yeni ajan ve bunların kombinasyonları mevcuttur. Yeni ajanlarla daha derin yanıtlar elde edilebilmekte ve bu elde edilen yanıtlar PFS üzerine olumlu yansımakta ve ilerleyen dönemde OS avantajı sağlayıp sağlamadıklarını ise beklemek gerekmektedir. Fakat yeni ajanlar ile yapılmış olan çalışmalara dahil edilen hasta özelliklerinde ve çalışma dizaynındaki farklılıkların olması hangi kombinasyon rejimini, kime, ne zaman, hangi basamakta ve ne sürede uygulayalım sorusunu doğurmuştur. Aynı zamanda

mevcut çalışmalara ciddi böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan vakalar alınmadığından yeni ajanlarla tedavide nefrotoksisite ve hepatotoksisite riskini minimuma indirmek amacıyla doz modifikasyonuna özen gösterilmelidir (Tablo 42). Özellikle dirençli vakaların prognozu kötü olduğundan (genelde OS 1 yılın altındadır) vakit kaybına meydan vermeden hastaya en uygun rejimin seçimi daha da bir önem kazanmaktadır. Bu noktadan hareketle uygulanacak rejim PFS ve OS avantajı sağlamanın yanı sıra toleransı kolay ve hayat kalitesini bozmadan hastalığı kontrol altında tutabilen bir rejim olmalıdır. **Karfilzomib içeren bir rejim ile kardiyak hadiselerin, monoklonal antikorlar ile tedavide infüzyon reaksiyonlarının, panobinostat ile gastrointestinal yan etkilerin ve ixazomib ile döküntü şikayetinin daha sık olduğu bilinmelidir.** Bu bağlamda belirgin nöropatisi olan vakalarda bortezomib bazlı tedavi yerine karfilzomib veya ixazomib bazlı tedavi düşünülebilir. Şunu da vurgulamak gerekir ki yeni ajanları içeren kombine rejimlerin hiçbirisi henüz bir klinik çalışmada prospektif olarak bire bir karşılaştırılmamıştır. Bu yüzden bir rejim diğerinden üstündür demek şu an için mümkün değildir. Uygulanacak rejimi günümüz açısından konuşacak olursak **hasta ve hastalık özelliklerine göre bireyselleştirilmeli, tatbiki kolay olmalı (mümkünse oral yolla) ve hastaneye yatış sıklığını azaltan bir rejim olması günümüzde halen kür elde edilemeyen bir hastalık için önemli köşe taşlarıdır.** Çünkü, nüks myeloma hastalarını bir diabetes mellitus veya hipertansiyon hastası gibi sürekli tedavi ile kontrol altında tutmak sağkalım avantajı sağlayabilmekte ve bu yüzden çalışmalar da bu nokta üzerine yoğunlaşmış durumdadır. Ancak, **mevcut yeni ajanların çok pahalı olması** ve tedavi ilişkili toksisiteler gibi nedenlerle devam eden çalışmaların sonuçlarını (uzun süreli kullanımda tolerans ve etkinlik gibi) beklemek şu an için en uygun yaklaşım gibi görünmektedir.

Tablo 40. Nüks/dirençli myeloma hastalarında onay alan yeni ajanlara ait Faz III çalışma sonuçları

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

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

Tablo 41. Nüks/dirençli myeloma tedavisinde kullanılan yeni ajanlar ile kombine tedavilerin ana toksisiteleri

Derece ¾ yan etki	Pomalido- mid- dxm (Pd)	Karfilzomib- dxm (Kd)	Karfilzomib- lenalido- mid- dxm (KRd)	İxazomib- lenalido- mid- dxm (IRd)	Daratumu- ma- lenalido- mid- dxm (DRd)	Elotuzumab- lenalido- mid- dxm (ERd)
Hematolojik	Anemi %33 Nötropeni %48 Trombositope- ni %22	Anemi %14 Nötropeni %2 Trombositope- ni %8	Anemi %18 Nötropeni %30 Trombositope- ni %17	Anemi %9 Nötropeni %22 Trombositope- ni %19	Anemi %12 Nötropeni %52 Trombositope- ni %13	Anemi %19 Nötropeni %34 Trombositope- ni %19 Lenfopeni %77
Non- hematolojik	Pnömoni %14 Halsizlik %5	Hipertansiyon %9 Dispne %5 Kalp yetmez- liği %5	Hipertansiyon %4 Dispne %3 Kalp yetmez- liği %4	Diare %6 Döküntü %5	Halsizlik %6 Diare %5 Kabızlık %1 İnfüzyon reak- siyonu %5	Halsizlik %8 Döküntü %5

Tablo 42. Nüks/dirençli myeloma tedavisinde kullanılan yeni ajanların doz modifikasyonu

Ajan	Tedavi başlamadan önce dikkat edilmesi gerekli husus(lar)	Doz modifikasyonu
Karfilzomib	-Uygun hidrasyon -Sıvı yüklenmesi ve serum potasyum seviyesi açısından monitörizasyon	-Aşağıdaki durumların gelişmesi halinde tedaviyi durdur; a. Mutlak nötrofil sayısı <1500/mm ³ , b. Febril nötropeni gelişmesi, c. Trombosit sayısı < 10,000/mm ³ , d. Kreatinin klirensi < 15 ml/dakika (veya bazale göre ≤ %50 azalma), e. Derece ¾ non-hematolojik toksisite gelişmesi (kardiyak toksisite ve dispne gibi). -Yukarıda bahsi geçen toksisiteler ortadan kalktığında tedavi azaltılmış doza yeniden başlanabilir. -Serum transaminazları yükseldiğinde tedavi sonlandırılmalı veya doz azaltılmalıdır.
Daratumumab	-İnfüzyon öncesi pre-medikasyon (IV steroid, oral anti-piretik, oral/ IV anti-histaminik) -İnfüzyon sonrası medikasyon (oral steroid uygulanabilir, obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda bronkodilatör ve inhaler steroid uygulaması düşünülebilir)	-İlaç eğer iyi tolere edilirse infüzyon hızı artırılabilir. -Derece ½ infüzyon ilişkili reaksiyon gelişirse tedavi durdurulmalı, hasta stabilize olduğunda daha düşük infüzyon hızında başlanabilir. -Derece 3 infüzyon ilişkili reaksiyon gelişirse tedavi tamamen durdurulmalıdır.

Elotuzumab	-İnfüzyon öncesi pre-medikasyon	-Derece ½ infüzyon ilişkili reaksiyon gelişirse tedavi durdurulmalı, hasta stabilize olduğunda daha düşük infüzyon hızında başlanabilir. -Derece ≥ 2 infüzyon ilişkili reaksiyon gelişirse tedaviye ara verilmeli, derece ≥ 3 infüzyon ilişkili reaksiyon gelişirse tedavi tamamen durdurulmalıdır.
İxazomib	-Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1000/mm^3$ olmalı, -Trombosit sayısı $\geq 75,000/mm^3$ olmalı, -Non-hematolojik toksisiteler derece ≤ 1 olmalı.	-Orta veya ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunda azaltılmış doz (3 mg) önerilir. -Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğunda (kreatinin klirensi ≤ 30 ml/dakika) veya dializ gerektiren son dönem böbrek yetmezliği olan vakalarda azaltılmış doz (3 mg) önerilir. -Febril nötropeni, trombositopeni ve nötropeni durumunda doz azaltımı gerekebilir.
Panobinostat	-Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1000/mm^3$ olmalı, -Trombosit sayısı $\geq 100,000/mm^3$ olmalı, -EKG'de QT aralığı < 480 ms olmalı, -Elektrolitler, tiroid ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmeli.	-Derece $\frac{3}{4}$ trombositopeni veya nötropeni varlığında, derece $\frac{2}{3}$ ishal varlığında ilaç kesilmeli, semptomlar çözüldüğünde ya aynı dozda veya bir düşük dozda tekrardan başlanabilir. -Hafif veya orta karaciğer fonksiyon bozukluğunda başlangıç dozu düşük tutulmalı, eğer tolere edilirse doz arttırımına gidilebilir. -Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunda kontrendikedir. - ≥ 65 yaş hastalarda trombositopeni ve gastrointestinal toksisite belirti ve bulguları monitörize edilmelidir. - > 75 yaş hastalarda düşük doz ile başlanması önerilir.
Pomalidomid	-Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1000/mm^3$ olmalı, -Trombosit sayısı $\geq 50,000/mm^3$ olmalı.	- Mutlak nötrofil sayısı $< 500/mm^3$ veya febril nötropeni varsa ve trombosit sayısı $< 25,000/mm^3$ infüzyon durdurulmalı, hasta stabilize olduğunda ya aynı dozda ya da daha düşük dozda tekrardan başlanabilir. -Derece $\frac{3}{4}$ yan etki gelişirse ilaç verilmemeli, fakat bu yan etkiler düzelirse bir düşük dozda tekrardan başlanabilir. - > 75 yaş hastalarda deksametazon başlangıç dozu düşük tutulmalıdır. -Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar sıkı takip edilmeli ve gerektiğinde doz ayarlaması veya kesilmesi uygulanabilir.

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

IV. MULTİPLE MYELOMADA KÖK HÜCRE NAKLİ

1) İLK BASAMAK TEDAVİ OLARAK OKHN

a) İlk basamakta konvansiyonel kemoterapi ve OKHN

Multiple myelomalı kök hücre nakline uygun hastalarda başlangıç tedavisinin bir parçası olarak OKHN yapılması altın standarttır. Çünkü, OKHN ile yaklaşık 12 ay ve üzerinde bir toplam sağkalım avantajı elde edilebileceği bildirilmektedir. Öte yandan, konvansiyonel kemoterapi ile OKHN'ni karşılaştıran randomize çalışmalar arasında standardizasyon bulunmamaktadır. Tablo 43'de randomize çalışmalar özetlenmiştir. Çalışmalar analiz edildiğinde OKHN ile tam yanıt ve PFS avantajı gösterilirken toplam sağkalım avantajı belirgin gözükmemektedir. PFS avantajı gösterilemeyen bazı çalışmalara baktığımızda sadece yanıtlı hastaların randomize edildiğini görmekteyiz (PETHEMA % 75; USIGT % 63). Toplam sağkalım avantajı gösteren 3 çalışmaya baktığımızda IFM90 çalışması 5-yıl OS %52'e karşılık %12 (p=0.03), MRC VII çalışmasında ortanca OS 54 aya karşılık 42 ay (p=0.04) ve M97G çalışmasında 3-yıllık OS %77'e karşılık %62 (p=0.0005) tespit edilmiştir. Bu OS avantajı gösteren çalışmaların ortak özelliği yüksek doz melfalan tabanlı hazırlık rejimleri kullanılmasıdır. Ancak, OS farksız olan çalışmalarda ise TBI tabanlı hazırlama rejimleri kullanıldığını görmekteyiz. Ayrıca nakil ile kemoterapi kıyaslaması yapılacaksa randomizasyon induksiyon öncesi yapılmalı ve dirençli hastalar ekarte edilmemelidir. Yeni ajanlarla (bortezomib, lenalidomid) randomize olmayan çalışmalara bakıldığında ise OKHN ile 24-36 ay olan PFS, yeni ajanlarla 18-28 ay arasında değişmektedir. Bire bir karşılaştırma olmasa da 6 ay-1 yıl PFS avantajı devam ediyor gözükmemektedir.

Tablo 43. Konvansiyonel kemoterapi ile OKHN karşılaştıran randomize çalışmalar

Referans	TR, %	Ortanca EFS, ay	Ortanca OS, ay
IFM 90; Attal ve ark.	22 vs 5*	28 vs 18*	57 vs 42*
MRC VII; Child ve ark.	44 vs 9*	32 vs 20*	55 vs 42*
PETHEMA; Blade ve ark.	30 vs 11	42 vs 34	67 vs 65
MAG 95; Femand ve ark.	8,5 vs 7	25 vs 19	47,8 vs 47,6
US S9321; Barlogie ve ark.	17 vs 15	25 vs 21	58 vs 53
Italian MMSG; Palumbo ve ark.	25 vs 6*	16 vs 28*	42 vs 58*

Yeni ajanlar döneminde acaba yukarıda bahsi geçen PFS ve tam yanıt avantajı ne oluyor? Sağkalım avantajı değişiyor mu? diye baktığımızda bortezomib, lenalidomid indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavide kullanımının tek veya tandem OKHN ile kıyaslandığı görmekteyiz. Bunlardan biri EMNB02/HO95 çalışmasıdır. Yeni kuşak ilaçlar döneminde bile myeloma tedavisinde olog kök hücre naklinin rolü sorgulanmaktadır. Çalışmaya 1.266 hasta dahil edilmiş, bunlar bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon'dan oluşan kombine başlangıç tedavisini 3- 4 siklus almış ve ardından periferik kök hücre toplama işlemine geçilmiştir. İlk randomizasyonda yeterli CD34 (+) hücre seviyesi eşğine ulaşan hastalara olog nakil yapılmış (n=695) veya 4 siklus VMP (bortezomib, melfalan ve prednisone) tedavisi almışlar (n=497). İkinci randomizasyonda ise her iki kolda bulunan hastalar ya konsolidasyon tedavisi olarak 2 siklus bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRD) ya da hiç bir konsolidasyon tedavisi almamışlardır. Her iki kolda bulunan hastalar idame tedavisi olarak nüks ya da progresyona kadar 28 günde bir 21 gün 10 mg/gün lenalidomid tedavisi almışlardır. 3 yıllık PFS VMP+VRD+L kolunda 57.5 ay iken tek OKHN 63 ay ve tandem OKHN 73 ay tespit edilmiştir. VMP'e karşılık tek OKHN ile hazard ratio 0,81 (0,65-1,01) (p=0.06) iken tandem OKHN ile hazard ratio 0,56 (0,41-0,77) (p=0.03). Bu çalışma OKHN bortezomib, melfalan ve prednisone (VMP) kemoterapisi ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalımda önemli derecede iyileşmeye neden olduğunu, bu avantajın hem yüksek riskli hasta alt gruplarında hem de standart riskli sitogenetik özelliğe sahip hasta alt gruplarında korunduğunu göstermektedir.

SON SÖZ: Güncel veriler yeni tanı konmuş multiple myelom hastalarında yeni ajanlar döneminde bile olsa, OKHN'nin ilk tedavi seçeneğinin bir parçası olacağını desteklemektedir.

Bir diğeri Rajkumar ve ark'nın Faz III ECOG E4A03 çalışmasında ise hastalar 4 siklus lenalidomide düşük doz deksametazon veya yüksek doz deksametazon randomize edilmiş sonrası ya erken OKHN ya da lenalidomide çalışma ilacına devam edilmiş. 3-yıllık toplam sağkalım OKHN uygulanan grup lehine %94'e karşılık %78 bildirilmiştir (p=0.008).

Yeni ajanlarla yapılan Boccadoro ve ark'nın bir diğerk çalışmasında ise 4 siklus Rd indüksiyonu (n=402) sonrası hastalar ya 6 siklus MPR (n=202) veya tandem melfalan 200 mg OKHN (n=200) konsolidasyonuna randomize edilmiş. Daha sonra MPR (n=98) veya OKHN kolu (n=100) lenalidomid 10 mg ile idame tedavisine randomize edilmiş. Tam yanıt %25'e karşılık %20 (p=0.45) iken 3 yıllık PFS %59'e karşılık %38 (p=0.009) OKHN lehine izlenmiştir. 3 yıllık OS farklılığı izlenmemiştir (%77'e karşılık %76).

Attal ve ark.'nın IFM/DFCI 2009 Faz-III çalışmasında hastalara 3 siklus VRD ardından kök hücre mobilizasyonu yapılmış. Kök hücre toplandıktan sonra hastalar melfelan 200 mg/m² ile OKHN veya VRD 5 siklus konsolidasyonuna randomize edilmiş. Her iki grupta da 12 ay lenalidomid 10-15 mg ile idame tedavisi yapılmış. VRD kolunda nakil lenalidomid idamesi sonrası nüks durumunda melfelan 200 mg/m² ile OKHN yapılmış. Tam yanıt %58'e karşılık %46 ve 3 yıllık PFS %61'e karşılık %48 ile OKHN lehine iken 3 yıllık OS farklılığı izlenmemiştir (%88).

Tablo 44. Yeni ajanlar ile OKHN karşılaştıran randomize çalışmalar

Kaynak	n	Takip, ay	İndüksiyon	Konsolidasyon	SDT	İdame (OKHN+SDT)
Palumbo 2014	273	51	RD	MEL200x2	MPR	Len progresyona kadar vs. yok
Gay 2015	256	52	RD	MEL200x2	CRD	Len+P vs. Len progresyona kadar
Attal 2015	700	44	RVD	MEL200	RVD x8	Len 1 yıl
Cavo 2016	1192	26	CyBorD	MEL200x1 veya 2	VMPx4	Len progresyona kadar

SDT: standart doz tedavi

Dhakal ve ark JAMA Oncol 2018 yayınladığı en yeni sistematik derleme ve metaanalizde Bortezomib ve Lenalidomid gibi yeni ajanların kullanıma girmesini takiben otolog kök hücre naklinin myelomda rolü sorgulanmıştır. 2000-2017 yılları arasında yeni ajanların kullanıldığı standart tedavi kolu ile OKHN karşılaştıran Faz III randomize çalışmalar incelenmiştir. 4 randomize kontrolü çalışmada (n=2421) OKHN nüks riskini yaklaşık yarı yarıya azalttığı (PFS için risk oranı 0.55 (%95 güven aralığı: 0.41-0.74; p<0.001) gösterilmiştir. Tandem OKHN ile nakil sonrası VRD konsolidasyonun benzer olduğu bildirilmiştir. Tandem ve tek nakil sonrası VRD konsolidasyon tedavisinin konvansiyonel tedavi koluna üstün olduğu ifade edilmektedir. 4 randomize çalışmada da OS farklılığı tespit edilmemiştir. Modern Kanser Merkezlerin çoğunluğu yeni tanı myelomalı olguları OKHN için aday ve aday değil şeklinde ayırıp 4-6 kurs indüksiyon tedavisi verip ardından tandem nakile yetecek miktarda kök hücre toplayıp ardından ilk basamakta OKHN konsolidasyonu yapmayı tercih etmektedir.

Yeni ilaçlardan oluşan indüksiyon rejimlerinden bağımsız olarak kök hücre nakli remisyon derinliğini iyileştirmekte, progresyonsuz sağkalım ve genel sağ kalımı iyileştirmektedir. 2018 yılı itibarı ile yeni ilaç indüksiyonlarından sonra bile otolog kök hücre naklinin önemli bir konsolidasyon tedavisi olarak yerini koruduğunu ve uygun her hasta için standart tedavi olması gerektiğini söyleyebiliriz.

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

SON SÖZ: Bortezomib, lenalidomid vd gibi yeni ajanların kombine kullanımı ve indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavisi olarak kullanımı OKHN yerini alabilir mi?

Yeni ajanlarla dahi kıyaslandığında OKHN ile PFS avantajı sağlanmaktadır.

OKHN için Böbrek Yetmezliği Sınırlayıcı Bir Faktör müdür?

Retrospektif seriler, multiple myeloma ve diyalize bağımlı böbrek yetmezliği olan hastalarda OKHN'nin uygulanabilir olduğunu, ancak nispeten yüksek transplant ile ilişkili mortalite (% 15) ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulunmayan hastalardan daha fazla toksisite ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir.

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

SON SÖZ: Böbrek yetmezliği OKHN için sınırlayıcı bir faktör müdür? Kreatin klirensine göre hazırlama rejimi dozunun azaltılması önerilir.

SON SÖZ: Kimlerde melfelan doz azaltması yapalım?

- Kreatinin >2 mg/dL üzerinde olan hastalarda önerilir.

b) İlk basamakta tek OKHN veya tandem OKHN

Tek OKHN ile tandem OKHN'i karşılaştıran randomize çalışmalardan IFM grubunun çalışmasında tandem nakil ile sağkalımda yaklaşık 10 aylık bir uzama elde edilmiştir (Tablo 45). Yedi-yıllık OS, tandem OKHN için %42 iken, tek OKHN için %21 tespit edilmiştir. İkinci nakilden fayda gören hastaların, yalnızca ilk nakil esnasında VGPR sağlanamayan hastalar olduğu belirtilmiştir.

Diğer bir randomize İtalyan Bologna 96 çalışmasında tek ve tandem OKHN karşılaştırılmıştır. Bu randomize çalışmada da OS değişmemekle birlikte EFS oranları tandem OKHN ile daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın alt grup

analizinde VGPR ve TR sağlanamayan hastalarda EFS daha yüksek bulunmakla birlikte OS değişmemiştir.

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

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

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

Tablo 45. Tek veya Tandem OKHN

Grup	N	Yaş (median)	Hazırlık	TR (%) tek vs çift	EFS/PFS (%) tek vs çift	OS (%) tek vs çift
IFM 94 Attal	399	60	M200 M140+TBI→M140	42/50	25/30 *	48/58*
HOVON 24 Sonneveld	303	65	M200 vs M140→Cy120+TBI	13/28 *	20/22 *	55/50
GMMG HD2 Goldschmidt	261	65	M200 vs M200→M200	NR	23/29 *	farksız
MAG 95 Femand	227	55	M140+CCNU/VP16/ Cy +TBI vs M140→M140+TBI	39/37	31/33	49/73
Bologna96 Cavo	321	53	M200 vs M200→M120+ Bu	33/47*	23/35*	65/71
EMN02/H095 Cavo	695	58	M200 Vs M200→M200	8/36	64/73*	82/89*

*p<0.05

SON SÖZ: İlk basamakta tek mi tandem OKHN mi?

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

c) OKHN sonrası yanıtın sağkalıma etkisi

OKHN'nin myelomalı bazı hastalarda yararlı olup olmadığı veya yararın sadece belirli bir grupta mı olduğu net değildir. Uzun süreli remisyon ve sağkalımın ancak TR elde edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. OKHN sonrası İFE negatifleşen hastalarda, EFS ve OS oranlarının PR elde edilen hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu konuda yayınlanan 21 çalışmayı (10 prospektif, 11 retrospektif) kapsayan 4990 hastanın incelendiği bir metaanalizde, TR elde edilmesi uzun PFS ve OS ile ilişkili bulunmuştur. Yine ayrıca OKHN sonrası moleküler yanıtın, akım sitometri ile immünolojik ve PET/BT ile metabolik yanıtın PFS ve OS ilişkili olduğu bilinmektedir.

SON SÖZ: OKHN sonrası yanıt sağkalımı etkiliyor mu?

OKHN sonrası hematolojik, moleküler, metabolik ve immünolojik TR elde edilmesi EFS ve OS oranlarını artırmaktadır.

d) Primer tedavi ile TR sağlanan hastalar OKHN intensifikasyonundan fayda görür mü?

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

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

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

- **Primer tedavi (konvansiyonel KT veya OKHN) ile TR elde edilmesi durumunda ileri intensifikasyon ilave fayda sağlamamaktadır. Ancak randomize çalışmalara gereksinim var. Klinik araştırma kapsamı dışında kullanılmamalıdır.**

2) NÜKS/DİRENÇLİ MYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ

a) Nüks veya dirençli hastalıkta OKHN

Dirençli myelom hastalarında OKHN tedavisine yanıt umut verici olmasına rağmen, EFS ve OS nisbeten daha kısadır. Dirençli ve nüks myelom hastaları OKHN için ideal hasta grubu olmamasına rağmen geçici de olsa yüksek anti-myelom aktivitesi ve bu kötü risk grubunda dahi TR sağlanan hastaların ¼'ünde 10 yıl boyunca remisyonun devam edebildiği gösterilmiştir. OKHN kemoterapiye duyarlı nüks hastalarda standart yaklaşım olarak düşünülmelidir. OKHN için en uygun zamanı araştıran bir randomize çalışmada, kurtarma tedavisi olarak OKHN yapılan hastaların sağkalımının ilk basamakta OKHN yapılan hastalarla benzer olduğu gösterilmiştir.

SON SÖZ: Nüks hastalıkta OKHN yeri nedir?

Kemoterapiye duyarlı nüks hastalarda standart yaklaşım olarak düşünülmelidir.

Primer refrakter MM hastalarının da OKHN'den fayda gördükleri bilinmektedir. Fakat, bu verilerin anlamlı bir şekilde yorumlanabilmesi için primer refrakter olarak düşünülen 2 grup hastanın (primer yanıtız progresif hastalığa sahip ve klinik progresyon olmadan çok az yanıt alınan veya yanıt alınmayan hastalar) ayrı olarak ele alınması gerekir. Bu nedenle, PETHEMA grubu çalışmasında, 31 primer yanıtız progressif hastalığa sahip olup OKHN yapılan hastada ortanca sağkalım yalnızca 21 ay bulunmuştur. Primer refrakter hastalarda OKHN sonuçları Tablo 46'da özetlenmiştir.

Tablo 46. Primer refrakter hastalarda OKHN

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

SON SÖZ: Dirençli hastalıkta OKHN yeri nedir?

Tartışmalıdır. Hemen daima klinik çalışmaya dahil edilmelidir. Dirençli hastalarda OKHN bir tedavi seçeneğidir.

b) İlk OKHN sonrası nüks izlenen hastalarda ikinci OKHN

İlk OKHN sonrası nüks eden hastalarda, nakil ile nüks arasındaki süre > 18 ay (kısaca > 18 ay PFS avantajı yakalandıysa) ise tekrar otolog kök hücre desteğinde yüksek doz tedavi kurtarma tedavisi olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, hastalığın seyri sırasında eğer OKHN geç dönemde yapılırsa PFS genellikle kısa olacaktır. Mansi ve ark. ilk OKHN sonrası ortalama 20 ayda nüks eden hastalarda, ikinci OKHN ile hastaların %55'inde TR, %38'inde PR sağlanabildiğini ve yanıt süresinin ortalama 17 ay olduğunu bildirmişlerdir. Fakat tandem nakil sonrası nükseden hastalarda uzun süreli hastalık kontrolünün sağlanamadığı görülmüştür.

SON SÖZ: OKHN sonrası nüks eden olgularda ikinci OKHN

- **OKHN ile nüks arasındaki süre > 18 ay ve hasta halihazırda idame tedavisi almıyor ise tekrar OKHN kurtarma tedavisi ile uzun dönem hastaliksız sağkalım sağlanabilir. Tandem nakil sonrası nükseden hastalarda uzun süreli hastalık kontrolünün sağlanamadığı görülmüştür. Bu nedenle tandem OKHN rutin uygulanmamalıdır.**

3) YENİ AJANLAR ve NAKİL İLİŞKİSİ

a) Yeni ajanların indüksiyonda kullanılması nakil başarısını artırır mı?

Yeni ajanlarla indüksiyon tedavisi sonrası elde edilen IFE negatif TR oranları konvansiyonel eski ajanlar ile elde edilen oranlara göre daha yüksektir (%30'e karşılık %10). Teorik olarak, yeni indüksiyon rejimlerinin anti-myelom aktivitelerinin daha yüksek olması, nakil öncesi tümör yükünde daha fazla azalma ve buna bağlı nakil sonrası daha yüksek oranlarda TR elde edilmesi ve daha uzun süreli sağkalım sağlayabileceklerini düşündürmektedir. Tablo 47'de güncel indüksiyon rejimleri ile OKHN öncesi ve sonrası TR oranları özetlenmektedir.

Kök hücre nakli öncesi tümör yükünde belirgin azalma sağlanması ile nakil sonrası TR oranlarında da artış beklenmektedir. İlgili çekici olarak, bortezomib içeren indüksiyon rejimleri ile umut verici yüksek TR oranları elde

edilmekte ve en azından kısa süreli klinik sonuçlara bakıldığında, yüksek riskli myelom hastalarında kötü sitogenetik özelliklerin negatif etkisinin üstesinden gelinebileceği görülmektedir.

Tablo 47. Güncel indüksiyon rejimleri ile OKHN öncesi ve sonrası TR oranları

Tedavi Rejimi	OKHN öncesi, TR %	OKHN sonrası, TR %
Talidomid/Deksametazon	6	23-34
Bortezomib/Deksametazon	12	33
PAD	24	43
VTD	21-30	43-49
Total Terapi III	-	56 (2y)

SON SÖZ: Yeni ajanlar OKHN başarısını artırıyor mu?

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

b) Yeni ajanlar yüksek doz tedavi rejimlerinin etkinliğini artırabilir mi?

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

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

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

Mevcut yeterli veri yok. Karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim var.

c) Yeni ajanların OKHN sonrası konsolidasyon/idame tedavide yeri nedir?

Myeloma hastalarında nakil sonrası uygulanacak tedaviler için doğru isimlendirmenin konsolidasyon (pekiştirme) mu yoksa idame mi olduğu konusu halen tartışmalıdır. Esas problem nakil sonrası tedavi kime, nasıl ve ne sürede verilmelidir sorusuna uygun cevap bulabilmektir.

SON SÖZ: Multiple myelomada OKHN sonrası TRM'nin esas sebebi hastalık progresyonudur.

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

SON SÖZ: Myelomda konsolidasyon tedavisi ne olmalıdır?

Mevcut veriler ışığında V, VT, VRD, VTD kullanılabilir.

İdame tedavisinin amacı elde edilen yanıtı, uzun süreli tedavi uygulaması (progresyona veya tolere edilemez toksisite gelişene kadar) ile devam ettirmektir. Genel amaç doğal olarak sağkalım süresini uzatmak olmalıdır. Yeni ajanlarla konsolidasyon ve idame tedavisi ile ilgili çalışmalar artmakla birlikte, şu an için çoğu ülkede idame tedavi henüz onay almamıştır. İdame tedavinin artmış yan etki oranı ile ilişkili olduğu da unutulmamalıdır. Tedavi planlanırken bireysel olarak değerlendirilmeli ve kar-zarar oranı iyi hesaplanmalıdır. İnterferon, kortikosteroid, talidomid, bortezomib ve lenalidomid başlıca seçenekler olarak gözükmemektedir. İdame tedavisinde sıklıkla interferon ve tek başına steroid önerilmemektedir. Talidomid idamesi PFS’de orta derecede düzelme sağlamakta ancak non-hematolojik toksisite sıklığı nedeniyle kullanımını sınırlamaktadır.

Bortezomib ile idame tedavi ise yanıt derinliğini arttırmanın yanı sıra hem PFS hem de OS’ı uzatıyor görünmektedir. Faz III Hovon-65/GMMG-HD4 randomize çalışmasında (n=827) VAD indüksiyon ardından OKHN yapılmış ve talidomid idamesi ya da PAD indüksiyonu ardından OKHN ve bortezomib (2 haftada bir 2 yıl) idamesi uygulanmıştır. Bortezomib tabanlı indüksiyon ve idamenin yanıt (%76 vs %56; $p<0.001$) ve PFS (35 ay vs 28 ay; $p=0.02$) avantajı sağladığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışma bortezomib idamesinin faydasını göstermek için dizayn edilmemiştir. OKHN sonrası talidomide göre PFS avantajı sağladığı söylenebilir. Özellikle del17p olan hastalarda PAD ve takiben bortezomib idamesi PFS (26,2 aya karşılık 12 ay; $p=0.024$) ve OS (3 yıllık OS %69 vs %17; $p=0.028$) avantajı sağlamaktadır.

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

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

SON SÖZ: OKHN sonrası 10 mg/gün lenalidomid idame tedavisi standart riskli myeloma hastalarında sağkalım avantajı sağlamaktadır.

Pomalidomid, karfilzomib, elotuzumab, ixazomib ve diğer ajanlar OKHN sonrası idame tedavide denenmektedir. Sağlıklı yorum yapabilmek için uzun süreli takip sonuçlarını beklemek gerekmektedir.

SON SÖZ: İdame tedavi nasıl olmalıdır?

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

SON SÖZ: İdame tedavi nasıl olmalıdır?

- **Lenalidomid veya bortezomib tabanlı protokoller ile idame tedavi OKHN sonrası en az VGPR sağlanamayan hastalarda sağkalım avantajı sağlayabilir.**

4) MULTİPLE MYELOMADA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ (AKHN)

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

a) Myeloablatif Allojenik Kök Hücre Nakli

Gerek grafitın tümör hücresi içermemesi, gerekse ‘graft versus myeloma’ etkisi nedeniyle allojenik naklin otolog nakile teorik üstünlüğü bulunmaktadır. Bununla birlikte, MM’da AKHN’nin %30-50 arasında değişen oranlarda TRM ve nakil sonrası nüks olmak üzere başlıca iki önemli kusuru bulunmaktadır. Buna rağmen, AKHN yapılan %10-20 hasta uzun süre hastalısız kalabilmekte ve bu hastaların çoğunda da moleküler remisyon sağlanabilmektedir (Tablo 48). EBMT (The European Society for Blood and Marrow Transplantation) çalışmasında 1994-1998 yılları arasında AKHN yapılan hastalarda AKHN mortalitesinin %46’lardan %30’lara düştüğü ancak yakın zamanda yayınlanan analizde ise 1998-2002 yılları arasında yapılan AKHN’de TRM’in hala %37 civarında olduğu bildirilmiştir.

Tablo 48. Myelomada myeloablatif AKHN

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

b) Periferik kök hücre nakli

TRM'i azaltmak için başvuru başlıca iki yöntem; periferik kök hücre kullanımı ve T hücre deplezyonudur. EBMT çalışmasında (770 hasta) periferik kök hücre ve kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanılan hastalar arasında TRM açısından herhangi bir fark bulunmamıştır.

c) T hücre deplezyonu (azaltılması)

T hücre deplezyonu konusundaki girişimler de hayal kırıklığı yaratmıştır. Faz III Hovon 24 Çalışmasında daha önce tedavi almamış 53 MM hastasına indüksiyon tedavisi ardından HLA-uygun kardeşten kısmen T hücre-azaltılmış miyeloablative AKHN yapılmış. Toplam yanıt oranı %89 (n=47/53) ve TR %19 (10/53) tespit edilmiş. PFS median 17 ay, OS 25 ay tespit edilmiş. T hücre azaltılmış nakil klinik çalışma kapsamı dışında önerilmemektedir.

d) Donör lenfosit infüzyonu

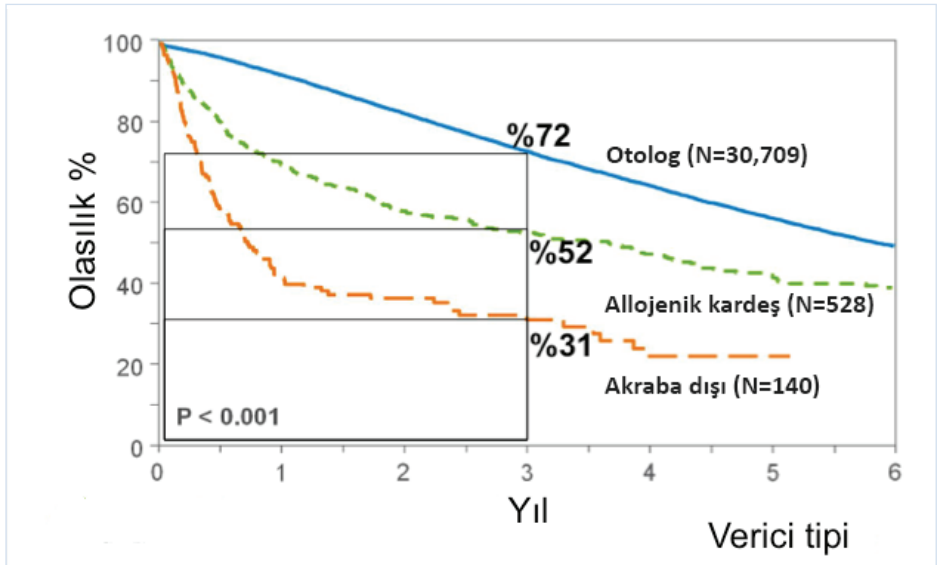
Donör lenfosit infüzyonu (DLİ) ile 'graft versus myeloma' etkisinin oluşturulabilmesi, hem kalıcı hastalık hem de AKHN sonrası nüks durumunda DLİ tedavisinin kullanılabileceğini düşündürmektedir. DLİ'nin 'graft versus myeloma' etkisi, 'graft-versus-host hastalığı' (GVHH) gelişimi ve yüksek oranda ifade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

e) Myeloablative AKHN ve OKHN karşılaştırması

EBMT tarafından yapılan bir vaka-kontrol çalışmasının retrospektif analizinde, OKHN ve AKHN yapılan hastaların sağkalımları karşılaştırılmış ve sağkalım OKHN'de anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Tablo 49'da OKHN ile AKHN sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 49. OKHN ile AKHN sonuçları

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

**Şekil 11.** Myelomada CIBMTR'nin OKHN, kardeşten AKHN ve akrabası AKHN sağkalım sonuçları. (2001-2011)

SON SÖZ: Multiple myelomada OKHN ile ilişkili NRM oranı düşüktür (%1-4).

f) RIC rejimi kullanılarak yapılan AKHN (Allo-RIC)

RIC rejimi kullanılarak yapılan AKHN (Allo-RIC) transplant ilişkili toksisiteyi azaltmak ve ‘graft versus myeloma’ etkisinden yararlanmak için geliştirilen bir tedavi yöntemidir. Başlıca hazırlama rejimleri fludarabin/melfalan ve/veya anti-timosit globulin (ATG) veya alemtuzumab ile in vivo T hücre deplesyonu veya düşük doz total vücut ışınlaması (TBI) ± fludarabin’den oluşmaktadır. Allo-RIC ile yapılan çalışmaların erken sonuçlarına göz atıldığında, TRM’nin %20, akut ve kronik GVHH’nın yaklaşık sırasıyla %30 ve %50, TR oranının yaklaşık %50 civarında olduğu görülmektedir (Tablo 50 ve 51). ATG veya alemtuzumab ile T hücre deplesyonunun nakil başarısı üzerine negatif etkisi bulunmaktadır. Allo-RIC nakil sırasındaki düşük tümör yükünün, uzun dönem sağkalım ile ilişkili başlıca faktör olduğu gözlenmektedir.

Tablo 50. RIC-AKHN Faz-II çalışmaları

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

Tablo 51. RIC-AKHN ile çalışmalar

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

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

- Tümör yükü az, kemoterapi duyarlı, nüks hastalık

g) Myeloablatif AKHN ve Allo-RIC karşılaştırması

Myeloablatif AKHN ile TRM'in yüksek olması araştırmacıları Allo-RIC yönüne itmektedir. Bu konuda, EBMT grubu 1998-2002 yılları arasında myeloablatif AKHN yapılan 196 hasta ile Allo-RIC yapılan 320 hastaya ait verileri yayınlamıştır (Tablo 52). Sonuçlara bakıldığında, TR oranları ve EFS konvansiyonel hazırlama rejimi kullanılan hastalarda yüksek bulunmasına rağmen, OS oranları arasında herhangi bir fark bulunmamıştır.

Tablo 52. Myeloablatif AKHN ile RIC AKHN'nin karşılaştırılması (EBMT 1998-2002)

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

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

tedavilerin yetersiz kaldığı yüksek nüks riski taşıyan genç MM hastalarında klinik çalışma protokolü kapsamında yapılması daha uygun görünmektedir.

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

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

h) Tandem OKHN + Allo-RIC nakil

Nakil sırasındaki düşük tümör yükünün Allo-RIC'in başarısı için önemli olduğu bilindiğinden, OKHN ile tümör yükünün azaltılmasının ardından Allo-RIC yapılmasının klinik sonuçlarının araştırılması gündeme gelmiştir (Tablo 53). Bu amaçla yeni tanı MM hastalarında başlangıç OKHN'ni takiben yaklaşık 2-4 ay sonra yapılan düşük doz TBI temelli non-myeloablatif nakil yöntemi dizayn edilmiştir. Amaç, 200 mg/m² yüksek doz melfalan ile sitoredüksiyon sağlamak ve TRM'i azaltarak 'graft versus myeloma' etkisinden yararlanmaktır. Seattle grubunun 54 hastayı içeren prospektif çalışmasında, 1 hasta dışındaki tüm hastalarda tam verici kimerizmi sağlandığı saptanmıştır. TR oranı %57, TRM %22 bulunmuştur. Altmış aylık izlem sonunda OS oranı %69, PFS %38 olarak saptanmıştır.

Tablo 53. Tandem OKHN + Allo-RIC sonuçları

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

i) Tandem OKHN ile tandem OKHN + Allo-RIC karşılaştırması

Güncel veriler incelendiğinde tandem OKHN + Allo-RIC yaklaşımının, tandem OKHN'ne üstünlüğü gösterilememiştir (Tablo 54 ve 55). Uzun dönem sonuçları beklemek uygun yaklaşım olacaktır. Genç, 17p-, tam uyumlu vericisi olanlarda Allo-RIC yapılabilir.

Tablo 54. Çift OKHN ile tandem otolog + Allo-RIC randomize çalışmaları

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

Tablo 55. Çift OKHN ile otolog + Allo-RIC'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda farklılıklar

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

Tablo 56. Tandem OKHN ile tandem otolog + Allo-RIC çalışmaları

Yazar	Çalışma grubu	Populasyon	Yaş	Takip (ay)	N		Yaş		Hazırlama rejimi		GVHH profilaksi
					Oto	Oto+RIC	Oto	Oto+RIC	Oto	RIC-Allo	
Bjorkstrand	EBMT	Yeni tanı MM	<70	61	249	108	57	54	Mel200	Flu+TBI 200 cGy	CSA+MMF
Garban, Moreau	IFM	Kr 13 del + $\beta_2M >3$ mg/L	<65	56	219	65	58	54	Mel200, Mel220	Bu+Flu+ATG	CSA+MTX
Giaccone, Bruno	NA	Yeni tanı MM	65	86	82	80	54	54	Mel200, Mel100-200	TBI 200 cGy	CSA+MMF
Knop	DSMM	Kr 13 del (FISH)	60	41	73	126	56	52	Mel200	Flu+Mel± ATG	NA
Krishnan (SR)	BMT-CTN	Yüksek riskli olmayan	70	40	436	189	55	53	Mel200	TBI 200 cGy	CSA+MMF
Krishnan (HR)	BMT-CTN	Kr13 del veya $\beta_2M >4$ mg/L	70	40	48	37	57	51	Mel200	TBI 200 cGy	CSA+MMF
Rosinol	PETHEMA	OKHN sonrası TR edilemeyen	<65	62	85	25	55	52	Mel200 / CVB	Flu+Mel	CSA+MTX

Tablo 57. Tandem OKHN'e karşılık OKHN + AKHN randomize çalışmalar

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

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

- 5 prospektif randomize çalışmanın sonuçları çalışma dizaylarından kaynaklanan nedenlerle çelişkili olsa da GİMEMA ve EBMT çalışması dışında sağkalm avantajı gösterilememiştir (3/5 çalışma).

V. HEMAPOTOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLI SPESİFİK KOMORBİDİTE SKORU

Allojenik kök hücre nakli küratif bir tedavi yönetimidir ancak morbidite ve nüks dışı mortalite (NRM) ile de ilişkilidir. Hematopoietik hücre nakli komorbidite indeksi (HCT-CI/CCI) allojenik nakil sonrası NRM ve sağkalım riskini öngörmektedir (Tablo 58).

Tablo 58. Kök hücre nakli spesifik komorbidite skorları (HCT-CI ve CCI)

Komorbidite	TANIMI	HCT-CI	ORJİNAL CCI
Aritmi	Atriyal fibrilasyon veya flutter, hasta sinüs sendromu ya da ventriküler aritmiler	1	0
Kardiyak	Koroner arter hastalığı, KKY, miyokard enfarktüsü ya da EF ≤ 50%	1	1
İnflamatuvar barsak hastalığı	Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit	1	0
Diyabet	İnsülin ya da oral hipoglisemik ilaçlara gereksinim olması	1	1
SVO	Geçici iskemik atak ya da serebrovasküler hadise	1	1
Psikiyatrik hastalık	Depresyon ya da anksiyete için psikiyatri konsültasyonu veya tedavi gereksinimi	1	
Karaciğer, hafif	Kronik hepatit, bilirubin > sınırın 1.5 katı ya da AST/ALT > üst sınırın 2.5 katı	1	1
Obezite	BMI > 35 kg/m ²	1	
Enfeksiyon	Sıfırıncı günden sonra antimikrobiyal tedavinin devamının gerekli olması	1	
Romatoloji	SLE, RA, polimiyozit, miks bağ dokusu hastalığı ya da polimiyaljit romatika	2	1
Peptik ülser	Tedavi gerektiren	2	1
Orta/ağır renal	Serum kreatinin >2 mg/dL, diyaliz ya da daha önce renal transplant yapılmış	2	2
Orta akciğer	DLC0 ve/veya FEV1 %66-80 ya da hafif aktivitede dispne olması	2	1
Önceden solid tümör tanısı	Geçmişte herhangi bir zamanda tedavi almış olması, melanom dışı cilt kanseri haricinde	3	2
Kalp kapak hastalığı	Mitral kapak prolapsusu	3	0
Ciddi akciğer	DLC0 ve/veya FEV1 ≤ %65 ya da istirahatte dispne veya oksijen gereksinimi	3	1
Orta/ağır karaciğer	Karaciğer sirozu, bilirubin > üst sınırın 1.5 katı ya da AST/ALT > üst sınırın 2.5 katı	3	3

HCT-CI göre hastalar üç risk grubuna ayrılmaktadır: düşük risk (skor= 0), orta risk (skor= 1-2) ve yüksek risk grubu (skor ≥ 3) (Tablo 59).

Tablo 59. HCT-CI göre risk grupları

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

Tablo 60. CCI göre risk grupları

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

HCT-CI AKHN aksine, OKHN sonrası NRM ve sağkalım riskini öngörebileceği tartışmalıdır. Labonte L ve ark. çalışmasında OKHN uygulanan hastalarda artmış CCI veya HCT-CI skorunun artmış transplant morbiditesi ve hastanede kalış süresinin uzaması ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Daha sonra Ayman Saad ve ark. CIBMTR çalışmasında OKHN geçiren MM hastalarında HCT-CI'nin NRM ve sağkalımın öngörücüsü olup olamayacağı test edilmiştir. Daha yüksek HCT-CI, düşük PS <90 ile ilişkili bulunmuş. İlave olarak HCT-CI skorunun > 2 olması melfalan doz azaltımı ile ilişkili bulunmuş (%10'a karşılık %22). Bir yıllık NRM %2 oranında idi (%1-4) ancak HCT-CI skoru ile korelasyon tespit edilmemiştir (p=0.9). Çok değişkenli analizde, genel sağkalım HCT-CI skoru >0 olanlar (p=0.04), nakil öncesi >1 indüksiyon rejimi alanlar (p=0.007), OKHN zamanında dirençli olanlar (p<0.001), PS <90 olanlar (p<0.001) ve IgA alt tipi (p <.001) olanlarda daha düşük tespit edilmiştir.

Tablo 61. Multiple myelomada NRM üzerine etki eden faktörler

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

Tablo 62. Multiple myelomada OS etki eden faktörler

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

VI. DENEYSEL AJANLAR

1) CAR-T HÜCRE TEDAVİSİ

ASH 2017 kongresinde CAR-T (chimeric antigen receptor T) hücre tedavisi ile ilgili klinik çalışmalar sunulmuştur (Tablo 63). Nüks/dirençli myelomada B hücresi maturasyon antijeni (BCMA) hedefli CAR-T hücre tedavisi, CD19 ve anti-BCMA CAR-T hücre tedavisi (%100 yanıt ve %100 CRS), bb2121 anti-BCMA CAR-T hücre tedavisi (ORR %94, TR %56, MRD negatifliği %90; $1,5-8 \times 10^8$ daha aktif, 9 aylık PFS %71), siklofosamid ile birlikte anti-BCMA CAR-T hücre tedavisinin faz I çalışması sonuçları (%46 yanıt, CRS %83, nörotoksisite %25 ve $1-5 \times 10^8$ daha aktif gözükmemekte) ve MCARH171 insan kaynaklı bir BCMA hedefli CAR-T hücresi vektörünün geliştirilmesi sonuçları sunulmuştur. CAR-T hücresi tedavisi, çok sayıda tedavi almış nüks/dirençli myeloma hastalarında umut verici gözükmemektedir.

Tablo 63. Nüks/dirençli myeloma hastalarında CAR-T hücre tedavisi

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

2) DİĞER

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

C. MULTİPLE MYELOMA TEDAVİSİNİN TAHMİNİ MALİYETİ

Multiple myeloma medikal tedavi ile kürün olmadığı ilerleyici bir kanser türüdür. Tedaviye rağmen hastaların hemen hemen tamamı remisyon ve alevlenme ile seyrederek. Bortezomib, lenalidomid, karfilzomib, pomalidomid, ixazomib ve panobinostat gibi yeni tedavi rejimlerinin kullanılmasına rağmen nüks dirençli myelomada bu tedavileri değerlendirme kriterleri hem hekim hem de geri ödeme kurumları tarafından gereklidir.

Sağlık ekonomisti Anuja Roy ve ark. göre ilaçlar ve bunların uygulanması, profilaksi ve yan etki takibi, derece 3-4 yan etki tedavisi harcamaları, toplam eczacılık hizmetleri ve hastane giderleri de dahil edilerek toplam maliyet her bir uygulanan protokole göre çıkarılmalıdır. Her bir protokolün 12 aylık PFS elde etmek için gerekli maliyeti göz önüne alınmalıdır.

Dana-Farber Kanser Enstitüsü'nden ve Harvard Tıp Fakültesinden Dr. Deborah Schrag ASCO yıllık kongresi "plenary session"da "ülke sağlık sistemleri göreceli olarak gözlenme sıklığı yüksek olan myeloma hastalığının tedavisinde yeni kuşak ajanların rutin kullanımının yükünü hissedeceklerdir. Yüksek gelirli ülkeler ilaç maliyetinde indirim için pazarlık etme yolları ararlarken, orta gelirli ülkeler maliyeti fahiş bulacaklardır" şeklinde görüşlerini belirtti.

Ülkemizde myeloma tedavi seçenekleri göz önüne alınırken sağkalım, tedaviye yanıt, yan etki profili, yaşam kalitesi gibi faktörlerin yanında ilaç başına değil de protokol başına maliyetlerin de hesaplanması kaynakların daha rasyonel kullanımı açısından faydalı olacaktır. Dolayısıyla kullanılan ilaçların ve protokollerin maliyet analizlerinin yapılması ve değer bazlı geri ödeme sistemlerinin tartışılması önümüzdeki süreçte bir ihtiyaç gibi durmaktadır.

KAYNAKLAR

- [01]. Alexanian R, Dimopoulos MA, Hester J, et al. Early myeloablative therapy for multiple myeloma. *Blood* 1994;84:4278-82.
- [02]. Alexanian R, Weber D, Giralt S, et al. Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(10):1037-43.
- [03]. Al-Salama ZT, Garnock-Jones KP, Scott LJ. Ixazomib: A Review in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Target Oncol* 2017;12(4):535-42.
- [04]. Altuntaş F, Kaynar L, Eser B, et al. Multipl myeloma tedavisinde üç farklı konvansiyonel kemoterapi protokolünün karşılaştırılması: Tek merkez deneyimi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2004;19:9-14.
- [05]. Alyea E, Weller E, Schlossman R, et al. Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(12):1145-51.
- [06]. Alzrigat M, Párraga AA, Jernberg-Wiklund H. Epigenetics in multiple myeloma: From mechanisms to therapy. *Semin Cancer Biol.* 2017 Sep 27. doi: 10.1016/j.semcancer. 2017. 09. 007.
- [07]. Arroz M, Came N, Lin P, et al. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90(1):31-9.
- [08]. Attal M, et al. ASH 2013. Abstract 406.
- [09]. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349(26):2495-502.
- [10]. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114(4):822-9.
- [11]. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 1987; 70:869-72.
- [12]. Barlogie B, Hall R, Zander A, et al. High dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 1986;67:1298-301.
- [13]. Barlogie B, Jagannath S, Naucke S, et al. Longterm follow-up after high-dose therapy for high risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998;21(11):1101-7.
- [14]. Bellucci R, Wu CJ, Chiaretti S, et al. Complete response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma is associated with antibody responses to

highly expressed antigens. *Blood* 2004;103(2):656-63.

- [15]. Bensinger W. Stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs. *J Clin Oncol* 2008;26(3):480-92.
- [16]. Bensinger WI. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Front Biosci* 2007;12:4384-92.
- [17]. Berdeja JG, et al. bb2121 Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy: CRB-401 Phase I Study Design. *ASH 2017. Abstract 740.*
- [18]. Bird J, Behrens J, Westin J, et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol* 2009;147:22-42.
- [19]. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:32-75.
- [20]. Bjorkstrand B, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1996;88(12):4711-8.
- [21]. Blade J, Esteve J, Rives S, et al. High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued standard chemotherapy in multiple myeloma in first remission: results of a non-randomized study from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(8):845-9.
- [22]. Boudreault JS, Touzeau C, Moreau P. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. *Expert Rev Hematol* 2017;10(3):207-15.
- [23]. Boussi L, Niesvizky R. Advances in immunotherapy in multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 2017;29(6):460-6.
- [24]. Brayer J, Baz R. The potential of ixazomib, a second-generation proteasome inhibitor, in the treatment of multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2017;8(7):209-20.
- [25]. Braylan RC. Impact of flow cytometry on the diagnosis and characterization of lymphomas, chronic lymphoproliferative disorders and plasma cell neoplasias. *Cytometry A* 2004;58(1):57-61.
- [26]. Burton JD, Ely S, Reddy PK, et al. CD74 is expressed by multiple myeloma and is a promising target for therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10(19):6606-11.
- [27]. Caraux A, Klein B, Paiva B, et al. Circulating human B and plasma cells. Age-associated changes in counts and detailed characterization of circulating normal CD138- and CD138+ plasma cells. *Haematologica* 2010;95(6):1016-20.
- [28]. Castillo JJ. Plasma cell disorders. *Primary Care* 2016;43(4):677-91.

- [29]. Cavo M, et al. Double vs Single ASCT in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of the EMN02/HO95 Phase III Trial. ASH 2017. Abstract 401.
- [30]. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2434-41.
- [31]. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;108(1):35-9.
- [32]. Cejalvo MJ, de la Rubia J. Which therapies will move to the front line for multiple myeloma? *Expert Rev Hematol* 2017;10(5):383-92.
- [33]. Cejalvo MJ, Ribas P, de la Rubia J. The safety of daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(6):753-60.
- [34]. Chantry A, Kazmi M, Barrington S, et al. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *Br J Haematol* 2017;178:380-93.
- [35]. Chari A, et al. Phase Ib PAVO: Subcutaneous Administration of Coformulated Daratumumab + rHuPH20 in Relapsed/Refractory Myeloma. ASH 2017. Abstract 838.
- [36]. Chen R, Wang Y, Luan C, et al. Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer* 2017;8(10): 1801-8.
- [37]. Chen WC, Kanate AS, Craig M, et al. Emerging combination therapies for the management of multiple myeloma: the role of elotuzumab. *Cancer Manag Res* 2017; 9:307-14.
- [38]. Cohen AD, et al. BCMA-CART in R/R MM: Conclusions. ASH 2017. Abstract 505.
- [39]. Coskun HS, Er O, Soyuer S, et al. Solitary plasmacytoma: experiences from Central Anatoli. *Ir J Med Sci* 2005;174(1):33-6.
- [40]. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Myeloma Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;105(11): 4532-9.
- [41]. Delforge M, Ludwig H. How I manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood*. 2017; 129(17):2359-67.
- [42]. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018 Jan 4. doi: 10.1001/jamaoncol.

2017. 4600.

- [43]. Diamond E, Lahoud OB, Landau H. Managing multiple myeloma in elderly patients. *Leuk Lymphoma* 2017;28:1-12.
- [44]. Dimopoulos M, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319–31.
- [45]. Dimopoulos MA, et al. Daratumumab + Rd vs Rd Alone in Relapsed/Refractory Myeloma: Extended Follow-up From POLLUX. ASH 2017. Abstract 739.
- [46]. Dimopoulos MA, Leleu X2, Palumbo A, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:1573-85.
- [47]. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc* 2017;92(4):578-98.
- [48]. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008;111:785-9.
- [49]. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496-506.
- [50]. Durie BGM and Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36(9):842-54.
- [51]. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1457-73.
- [52]. FDA approves XGEVA (denosumab) for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma [news release]. Thousand Oaks, CA: Amgen; January 5, 2017. <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-xgeva-denosumab-for-the-prevention-of-skeletal-related-events-in-patients-with-multiple-myeloma-300578047.html>.
- [53]. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. Highdose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998;92(9):3131-6.
- [54]. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998;92(9):3131-6.
- [55]. Flores Montero J, de Tute R, Paiva B, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in

multiple myeloma. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90(1):61-72.

[56]. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31(10):2094-103.

[57]. Gahrton G, Iacobelli S, Bandini G, et al. Peripheral blood or bone marrow cells in reduced-intensity or myeloablative conditioning allogeneic HLA identical sibling donor transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92(11):1513-8.

[58]. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med* 1991;325(18):1267-73.

[59]. García-Sanz R, Ocio E, Caballero A, et al. Post-treatment bone marrow residual disease > 5% by flow cytometry is highly predictive of short progression-free and overall survival in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(1):168-71.

[60]. Gardaret L, et al. Phase II IFM 2013-01: Pomalidomide/ Cyclophosphamide/ Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma. *ASH 2017. Abstract 837.*

[61]. Gertz MA, Lacy MQ, Inwards DJ, et al. Delayed stem cell transplantation for the management of relapsed or refractory multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000;26(1):45-50.

[62]. Greipp P, Miguel SJ, Durie B, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.

[63]. Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for "prime time"? *ASH Education Program Book. 2014;2014(1):222-33.*

[64]. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2006;91(11):1498-505.

[65]. Harousseau JL, Attal M. How I treat first relapse of myeloma. *Blood* 2017;130(8): 963-73.

[66]. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e431-e442.

[67]. <http://www.ascopost.com/issues/august-10-2016/asco-plenary-studies-assessing-the-value-of-new-treatments/>

[68]. Jelinek T, Bezdekova R, Zatopkova M, et al. Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders. *Blood Cancer J*

2017;7(10):e617.

- [69]. Jelinek T, Hajek R. Monoclonal antibodies—a new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood Rev* 2016;30(2):101-10.
- [70]. Jelinek T, Hajek R. PD-1/PD-L1 inhibitors in multiple myeloma: The present and the future. *Oncoimmunology* 2016;5(12):e1254856.
- [71]. Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies: update 2017. *Immunology* 2017;152(3):357-71.
- [72]. Joseph NS, Gentili S, Kaufman JL, et al. High-risk Multiple Myeloma: Definition and Management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17S:S80-S87.
- [73]. Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias: diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(1):42-8.
- [74]. Koreth J, Cutler SC, Djulbegovic B, et al. High dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(2):183-96.
- [75]. Kroger N, Perez-Simon JA, Myint H, et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(10):698-708.
- [76]. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328-e346.
- [77]. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328-e46.
- [78]. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17046.
- [79]. Kumar SK, Vij R, Noga SJ, et al. Treating Multiple Myeloma Patients with Oral Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(5):243-51.
- [80]. Kyle RA and Rajkumar SV. *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd Edition, 2004.
- [81]. Kyle RA, Robinson R, Katzman J. The clinical aspects of biclonal gammopathies. *Am J Med* 1981;71:999-1006.
- [82]. Larocca A, Mina R, Gay F, et al. Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. *Oncotarget* 2017;8(36):60656-72.
- [83]. Lee CK, Barlogie B, Zangari M, et al. Transplantation as salvage therapy

for high-risk patients with myeloma in relapse. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(12):873–8.

[84]. Liebisch P, Eppinger S, Schopflin C, et al. CD44v6, a target for novel antibody treatment approaches, is frequently expressed in multiple myeloma and associated with deletion of chromosome arm 13q. *Haematologica* 2005;90(4):489-93.

[85]. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol* 2004;121(4):482-8.

[86]. Lokhorst HM, Bertsch U, Sonneveld P, et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response (VGPR) rate before and after high-dose therapy in patients with previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93(1):124-7.

[87]. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621–31.

[88]. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014; 28(5): 981-92.

[89]. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, et al. Dexamethasone plus thalidomide compared with VAD as a pretransplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2006;108(11):22a. Abstract 57.

[90]. Maloney D, Molina A, Sahebi F, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003;102(9):3447-54.

[91]. Mansi JL, Cunningham D, Viner C, et al. Repeat administration of high dose melphalan in relapsed myeloma. *Br J Cancer* 1993;68(5):983-7.

[92]. Mateo G, Castellanos M, Rasillo A, et al. Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2005;11(10): 3661-7.

[93]. Mateo G, Corral M, Almeida J, et al. Immunophenotypic analysis of peripheral blood stem cell harvests from patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2003; 88(9):1013-21.

[94]. Mateos MV, et al. ALCYONE: Daratumumab Plus VMP vs VMP Alone in Newly Diagnosed, Transplantation-Ineligible Myeloma. *ASH 2017. Abstract LBA-4.*

[95]. Mateos MV, González-Calle V. Smoldering Multiple Myeloma: Who and When to Treat. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(11):716-22.

[96]. McCarthy PL, Hahn T. Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*

2013;496-503.

- [97]. Mellqvist UH, Lenhoff S, Jhonsen HE, et al. Cyclophosphamide and dexamethasone is an efficient initial treatment before high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of a randomized comparison with vincristine, doxorubicin, and dexamethasone. *Cancer* 2008;112(1):129-35.
- [98]. Merdin A, Yıldız J, Dal MS, et al. Coexistence of chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma, do the roots of these entities originate from the same place? *Clin Case Rep* 2017;5(6):1032-3.
- [99]. Moreau P, de Wit E. Recent progress in relapsed multiple myeloma therapy: implications for treatment decisions. *Br J Haematol* 2017;179(2):198-218.
- [100]. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621-34.
- [101]. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. *Blood*. 2017; 130(13): 1507-13.
- [102]. Nadav L, Katz BZ, Baron S, et al. Diverse niches within multiple myeloma bone marrow aspirates affect plasma cell enumeration. *Br J Haematol* 2006;133(5):530-2.
- [103]. Namdaroğlu S, Tekgündüz E, Bozdağ SC, et al. Coexistence of Primary Myelodysplastic Syndrome and Multiple Myeloma. *Acta Oncol Tur* 2016; 49(3):216-9.
- [104]. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol* 1998;152(6):1655.
- [105]. Olteanu H, Harrington AM, Hari P, Kroft SH. CD200 expression in plasma cell myeloma. *Br J Haematol* 2011;153(3):408-11.
- [106]. Olteanu H. Role of Flow Cytometry in the Diagnosis and Prognosis of Plasma Cell Myeloma. *Surg Pathol Clin* 2016;9(1):101-16.
- [107]. Osterborg A, Mellstedt H. Monoclonal and biclonal immunoglobulin producing disorders. *Eurp J* 1989;43(51):11-8.
- [108]. Paiva B, Merino J, San Miguel JF. Utility of flow cytometry studies in the management of patients with multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 2016;28(6):511-7.
- [109]. Paiva B, Puig N, Cedena M, et al. Differentiation stage of myeloma plasma cells: biological and clinical significance. *Leukemia* 2017;31(2):382-92.
- [110]. Paiva B, Vidriales M-B, Mateo G, et al. The persistence of immunophenotypically normal residual bone marrow plasma cells at diagnosis identifies a

- good prognostic subgroup of symptomatic multiple myeloma patients. *Blood* 2009;114(20):4369-72.
- [111]. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863-9.
- [112]. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414-23.
- [113]. Patriarca F, Bruno B, Einsele H, et al. Long-Term Follow-Up of a “Donor” Versus “No Donor” Comparison in Multiple Myeloma Patients at First Relapse after Failing Autologous Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct 12. doi: 10.1016/j.bbmt. 2017. 10. 014.
- [114]. Pérez-Persona E, Vidriales M-B, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007;110(7):2586-92.
- [115]. Popat R, Oakervee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) frontline treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br J Haematol* 2008;141(4):512-6.
- [116]. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2006;24(3):431-6.
- [117]. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15(12):e538-e548.
- [118]. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet oncol* 2014;15(12):e538-e48.
- [119]. Rajkumar SV, Gahrton G, Bersagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood* 2011;118(12):3205-11.
- [120]. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International myeloma Workshop Consensus Panel I. *Blood* 2011;117:4691-5.
- [121]. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29-37.

- [122]. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-7.
- [123]. Rajkumar SV, Rosinöl L, Hussein M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26(13): 2171-7.
- [124]. Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:272-8.
- [125]. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87(1):78-88.
- [126]. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89(10):999-1009.
- [127]. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016;91(7):719-34.
- [128]. Rawstron AC, Davies FE, DasGupta R, et al. Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: the relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation. *Blood* 2002;100(9):3095-100.
- [129]. Richardson PG, Kumar S, Laubach JP, et al. New developments in the management of relapsed/refractory multiple myeloma - the role of ixazomib. *J Blood Med* 2017;8: 107-21.
- [130]. Ríos-Tamayo R, Martín-García A, Alarcón-Payer C, et al. Pomalidomide in the treatment of multiple myeloma: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2399-408.
- [131]. Rosinol L, Oriol A, Mateos MV, et al. A phase II trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen prior to autologous stem cell transplantation in younger patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4452-8.
- [132]. Saatci C, Caglayan OA, Kocyigit I, et al. Expression of WT1 gene in multiple myeloma patients at diagnosis: is WT1 gene expression a useful marker in multiple myeloma? *Hematology* 2010;15(1):39-42.
- [133]. San Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, et al. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008;26(3):480-92.
- [134]. San Miguel JF, Almeida J, Mateo G, et al. Immunophenotypic evaluation of the plasma cell compartment in multiple myeloma: a tool for comparing the efficacy of different treatment strategies and predicting outcome. *Blood* 2002;99(5):1853-6.
- [135]. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in

- patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195–206.
- [136]. Sevindik OG, Korkmaz S, Altuntas F. Current status of art mobilization in Myeloma. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(6):850-3.
- [137]. Sherbenou DW, Mark TM, Forsberg P. Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: A New Wave of the Future. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(9):545-54.
- [138]. Smith EL, et al. Phase I Study: MCRH171 BCMA-Targeted CAR T-Cells in Advanced Multiple Myeloma. ASH 2017. Abstract 742.
- [139]. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946-55.
- [140]. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–52.
- [141]. Stewart KA. Reduced-intensity allogeneic transplantation for myeloma: reality bites [editorial]. *Blood* 2009;113(14):3135-6.
- [142]. Tekgündüz E, Bozdağ SC, Altuntaş F. Myeloma Alfabesi. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık, 2013.
- [143]. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA. Optimal use of biphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood* 2013;121:3325-28.
- [144]. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of biphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;20:1303-17.
- [145]. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;129(3):347-57.
- [146]. Thomas SK, Giralt SA, Wang M, et al. Survival outcomes of patients receiving thalidomide/dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2006; 108(11):1019a. Abstract 3569.
- [147]. Tzogani K, Camarero Jiménez J, Garcia I, et al. The European Medicines Agency Review of Carfilzomib for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Therapy. *Oncologist* 2017 Sep 21. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0184.
- [148]. van de Velde HJK, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92(10):1399-406.

- [149]. Vesole DH, Crowley JJ, Catchatourian R, et al. High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2173–9.
- [150]. Yan L, et al. CD19- and BCMA-Targeted CAR T-Cells: Pilot Study Conclusions. ASH 2017. Abstract 506.
- [151]. Zhang T, Wang S, Lin T, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget* 2017;8(20):34001-17.
- [152].

KISALTMALAR

AKHN: Allojenik Kök Hücre Nakli

BT: Bilgisayarlı tomografi

β2M: beta-2 Mikroglobulin

CTD: siklofosfamid + talidomid + deksametazon

DFS: disease free survival

DLİ: donör lenfosit infüzyonu

DOR: duration of response

DRd: daratumumab + lenalidomid + deksametazon

DS: Durie-Salmon

DVT: derin ven trombozu

EBMT: The European Society for Blood and Marrow Transplantation

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EFS: event free survival

EMA: European Medicines Agency

EPO: eritropoetin

ERd: elotuzumab + lenalidomid + deksametazon

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

FDA: Food and Drug Administration

FLC: serbest hafif zincir

FISH: floresan insitu hibridizasyon

GEP: gen ekspresyon profili

Derece: derece

GVHH: graft-versus-host hastalığı

IAT: indirekt coombs testi

Ig: immunglobulin

IRd: ixazomib + lenalidomid + deksametazon

IMID: immunomodulatory drug

IMWG: International Myeloma Working Group

ISS: International Staging System

İİFE: idrar immunfiksasyon elektroforezi

İPE: idrar protein elektroforezi

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

SİFE: serum immunfiksasyon elektroforezi
SMM: Smoldering Multiple Myeloma
SPE: serum protein elektroforezi
SWOG: Southwest Oncology Group
TD: talidomid + deksametazon
TR: tam yanıt
TRM: transplant ilişkili ölüm
TTP: time to progression
VAD: vinkristin + adriamisin + deksametazon
VCD: bortezomib + siklofosfamid + deksametazon
Vd: bortezomib + deksametazon
VGPR: çok iyi kısmi yanıt
VKİ: vücut kütle indeksi
VMP: melfalan + prednizolon + bortezomib
VRd: bortezomib + lenalidomid + deksametazon
VTd: bortezomib + talidomid + deksametazon
VTE: venöz tromboemboli
VTP: bortezomib + talidomid + prednizon
YDT: yüksek doz tedavi
l: Lambda
κ: Kappa

