



Lösemi Lenfoma Miyelom
Hastaları ve Araştırma Eğitim Birliği Derneği

SAĞLIK ALANINDA ÇALIŞANLARA YÖNELİK
EĞİTİM TOPLANTISI

MİYELOM FARKINDALIK AYI

8 Mart 2019, Cuma
Sheraton Otel, Ankara

1. Ulusal
Miyelom Uzmanlar
Sempozyumu
2019

KONUŞMA METNİ
KİTAPÇIĞI



Lösemi Lenfoma Miyelom

Hastaları ve Araştırma Eğitim Birliği Derneği

SAĞLIK ALANINDA ÇALIŞANLARA YÖNELİK EĞİTİM TOPLANTISI MİYELOM FARKINDALIK AYI

1. Ulusal Miyelom Uzmanlar Sempozyumu

2019

Bilimsel Program

1.Oturum

Oturum Başkanları

Prof. Dr. Yıldız Aydın, Prof. Dr. Meltem Ayılı

- 18:00-18:15 Epidemiyoloji: *Dr. Uğur Şahin*
18:15-18:30 Tanı ve prognoz kriterleri: *Dr. Tuğba Ersal*
18:30-18:45 Yanıt ve izlem kriterleri: *Dr. Mehmet Gündüz*
18:45-19:00 Genç/fit hastada ilk sıra tedavi: *Dr. Zehra Narlı Özdemir*
19:00-19:15 Yaşlı/unfit hastada ilk sıra tedavi: *Dr. Zafer Gökğöz*

ARA

2.Oturum

Oturum Başkanları

Prof. Dr. İmdat Dilek, Prof. Dr. Ender Soydan

- 19:30-19:45 Genç/fit hastada ikinci/sonraki sıra tedavi: *Dr. Fatoş Dilan Köseoğlu*
19:45-20:00 Yaşlı/unfit hastada ikinci/sonraki sıra tedavi: *Dr. Burcu Ülküden*
20:00-20:15 Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli: *Dr. Güldane Cengiz Seval*
20:15-20:30 Olgu tartışması: *Dr. Mustafa Merter*
20:30-20:45 Olgu tartışması: *Dr. Gültekin Pekcan*
20:45-21:00 Olgu tartışması: *Dr. Birsan Sahip*

Düzenleme Kurulu

Dr. Muhit ÖZCAN
Dr. Selami Koçak TOPRAK
Dr. Pervin TOPÇUOĞLU
Dr. Ender SOYDAN
Dr. Sinem CİVRİZ BOZDAĞ
Dr. Ayla GÖKMEN
Dr. Güldane CENGİZ SEVAL
Dr. Zafer GÖKGÖZ

MULTİPL MİYELOMUN KISA TARİHÇESİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Yazar: Dr. Uğur ŞAHİN

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Multipl miyelomun, tarihi eski çağlara uzanan ve yüzyıllardan beri var olan bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Paleopatolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre Amerika’da M.Ö. 3300 yıllarına, Yukarı Mısır’da M.Ö. 3200-500 yıllarına, Güney Almanya’da M.S. 1400-1800 yıllarına, İzlanda’da M.S. 1000-1400 yıllarına ait olduğu düşünülen kemik örneklerinde hastalığa ilişkin bulgulara rastlanmaktadır (1). Günümüzde bildiğimiz haliyle ilk olguların tanımlanması 1840’lı yılların başına denk gelmektedir. İlk olgunun Londralı bir cerrah olan Samuel Solly tarafından 1844’te bildirildiği kabul edilmektedir. Bildirilen ilk hasta 39 yaşında bir ev hanımı olan Sarah Newbury’nin ölümüne kadar geçen 4 yıl içinde halsizlik, sırt ağrısı, sırtta kamburlaşma ve kendiliğinden oluşan kemik kırıkları ortaya çıktığı bildirilmiş ve hastanın kemik lezyonlarına patolojik kemik yumuşaması ve kırılabilirliği anlamına gelen “mollities ossium” adı verilmiştir (2). Bilinen en ünlü olguysa Londralı bir tüccar olan ve 45 yaşında hastalık bulguları göstermeye başlayan Thomas Alexander McBean’dır. Bu hasta, Dr. Thomas Watson ve Dr. William Macintyre tarafından izlenmiş ve periferik ödemi olması sebebiyle St. George Hastanesi’nde kimyager olarak çalışan Henry Bence Jones’tan hastanın idrar analizini yapması istenmiştir (3). Hastanın idrarında protein olduğunu keşfeden Bence Jones yeni tanımladığı bu proteinüri türünün tanıdaki önemine ilk kez dikkati çekmiştir (4). Hastanın ölüm belgesinde ölüm sebebi olarak albuminüriye bağlı atrofi yazması da dikkati çeken ve tarihsel önemi olan bir özelliktir. Bu olguların bildirilmesini takiben Otto Kahler ve Jan Waldenström gibi araştırmacıların da hastalık bulgularının tanımlanmasına önemli katkıları olmuş, hastalık bir süre Kahler hastalığı ismiyle de anılmıştır (5). İlk kez 1873’te von Rustizky tarafından hastalığa multipl miyelom denmiştir (6). Hastalığın tedavisindeki ilerleme ise 1950’li yıllara kadar gecikmiş ve ancak bu yıllarda kortikosteroidler ve melfalanın hastalık üzerindeki etkileri tanımlanabilmiştir. Takiben otolog nakil ve talidomidin keşfi ve günümüze yaklaşıldığında hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile tedavide önemli bir ilerleme kaydedildiği görülmektedir (5).

Geçen zaman içinde multipl miyelom insidansında önemli bir artış olmamakla birlikte hastalık prevalansında yakın dönemde belirgin bir artış olduğu izlenmektedir. Bu durumun, yaşlı nüfustaki artışa ve etkili tedavilerin ortaya çıkışıyla sağ kalımın artmasına bağlı olduğu düşünülmekte ve bu sebeplerle yakın gelecekte hastalık yükünde belirgin bir artış olması beklenmektedir (7). 2016’da tüm dünyada 138.509 (%95 UI, 121.000-155.480) yeni olgu ortaya çıktığı, yaşa göre düzeltilmiş insidans oranının %2,1 (%95 UI, 1,8-2,3) olduğu bildirilmektedir (8). Tanısal olanakların yaygınlaşması ile ilişkili olarak 1990-2016 yılları arasında %126’lık hafif bir insidans artışı izlenmekte olup Avustralasya, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa gibi gelişmiş ülkelerin olduğu bölgelerde en yüksek insidans oranları gözlenmektedir (8).

Birleşik Devletler SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) verilerine göre ortalama tanı yaşı 69’dur. İnsidansı erkeklerde ve siyah ırkta daha yüksektir (9). Multipl

miyelom Birleşik Devletler’de ortaya çıkan yeni kanser olgularının %1,8’ini oluşturmakta ve 2018 yılı içinde hem yeni tanı kanserler, hem de kansere bağlı ölümler açısından 14. sırada yer almaktadır (9). Hematolojik kanserler arasında görülme sıklığı açısından Hodgkin dışı lenfomadan sonra ikinci sırada yer almaktadır (10). Ortanca ölüm yaşı 75’tir. Mortalite oranları erkeklerde ve siyah ırkta daha yüksektir (9). Ortanca 5 yıllık sağ kalım %50,7 olarak bildirilmektedir ve yıllar içinde belirgin olarak artış göstermektedir (9). 1970’lerde ortanca sağ kalım süresi 23 ay iken günümüzde 62 aya kadar yükselmiştir (11). Kemoterapi kullanımının sağ kalıma 6 ay; kök hücre nakli ve talidomidin 3 ay; lenalidomid ve bortezomibin 17 ay; yeni geliştirilen proteazom inhibitörleri, imidler, monoklonal antikolar ve triplet tedavilerin kullanımının 13 aylık ek sağ kalım katkısı sağladığı ve önümüzdeki beş yıl içinde tedavi alanında ortaya çıkacak gelişmelerle birlikte en az 10 aylık bir katkı daha sağlanarak ortanca sağ kalım süresinin 72 aya kadar uzaması beklenmektedir (11).

Multipl miyelom gelişimi ile ilişkili risk faktörleri yoğun şekilde araştırılmıştır. Ancak etiyoloji ile ilişkili araştırmalardan elde edilen sonuçların bir kısmı birbiriyle çelişkilidir ve henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Mevcut literatürde konuyla ilgili iki adet önemli meta-analiz bulunmaktadır (12, 13). Çalışmalardan elde edilen bulgular değerlendirildiğinde risk faktörü olarak kabul edilen durumlar arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, siyah ırk, multipl miyelom ve/veya lenfohematopoetik kanser için pozitif aile hikayesi ve MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) varlığı yer almaktadır (12, 13). İleri yaştan (>65) riski 12,0-16,0 kat, erkek cinsiyetin 1,5 kat, siyah ırktan olmanın 2,0-3,0 kat, pozitif aile hikayesinin 1,5-5,0 kat ve MGUS’un 25,0 kat artırdığı bildirilmektedir (12, 13). Bunların yanı sıra obezite, düşük miktarda balık ve yeşil sebze tüketimi, AIDS tanısı ve herpes zoster enfeksiyonu hikayesi de olası risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Risk artışı açısından değerlendirildiğinde obezitenin (vücut kitle endeksi $>25 \text{ kg/m}^2$) 1,2-2,0 kat, düşük miktarda balık tüketiminin 1,1-2,5 kat, düşük miktarda yeşil sebze tüketiminin 1,1-2,5 kat, AIDS varlığının 4,0-12,0 kat, herpes zoster enfeksiyonu hikayesinin 1,2-2,6 kat risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (12, 13). Saç boyası maruziyeti, çiftçilik, odun ve/veya odun tozu maruziyeti, romatoid artrit ve otoimmün hastalıkların multipl miyelom gelişimi ile ilişkisini araştıran çalışmalardan elde edilen sonuçlar birbiriyle tutarsızdır (12, 13). Sigara ve alkol tüketimi, pestisit ve organik çözücü maruziyeti, radyasyon maruziyeti (nükleer santral çalışanları, mesleki maruziyet, tanı ve tedavi amaçlı), asbest ve alerjik durumların risk artışı ile ilişkili olmadıkları düşünülmektedir (9, 13). Ayrıca fiziksel aktivite durumu ve tip 2 diyabetes mellitus varlığı ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (13). Sistemik lupus eritematozus ve HCV enfeksiyonu ile zayıf ilişki bildirilmiştir (13). Yakın zamanda Birleşik Devletler’de yapılan ve 11 Eylül saldırısı enkazında çalışan itfaiyeciler üzerinde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında bu bireylerde yaşa göre ayarlanmış MGUS prevalansında kontrol grubu olarak seçilen başka bir itfaiyeci grubu ile karşılaştırıldığında yaklaşık iki kat artış olduğu ve bunların çoğunun hafif zincir MGUS olduğu bildirilmiştir (14). Ayrıca kohortta 16 olguda multipl miyelom izlenmiş olup bunların ortanca tanı yaşı genel nüfusa göre çok düşük bulunmuş olması da dikkat çekicidir (14). Sonuç olarak multipl miyelom patogenezinde çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı ve yaşlanmanın önemli bir etken olduğu söylenebilir.

Referanslar:

1. Kyle RA, Steensma DP (2011) History of Multiple Myeloma. In: Moehler T, Goldschmidt H (eds) Multiple Myeloma. Springer Berlin Heidelberg. pp. 3-23
2. Solly S (1844) Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. Med Chir Trans. 27: 435-98 8.
3. Macintyre W (1850) Case of Mollities and Fragilitas Ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. Med Chir Trans. 33: 211-32.
4. Jones HB (1847) Papers on Chemical Pathology: Prefaced by the Gulstonian Lectures, read at the Royal College of Physicians, 1846. The Lancet. 50: 511-4. doi: 10.1016/S0140-6736(00)63246-4
5. Kyle RA, Rajkumar SV (2008) Multiple myeloma. Blood. 111: 2962-72. doi: 10.1182/blood-2007-10-078022
6. Kyle RA (1994) Multiple myeloma: how did it begin? Mayo Clin Proc. 69: 680-3.
7. Rosenberg PS, Barker KA, Anderson WF (2015) Future distribution of multiple myeloma in the United States by sex, age, and race/ethnicity. Blood. 125: 410-2. doi: 10.1182/blood-2014-10-609461
8. Cowan AJ, Allen C, Barac A et al. (2018) Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. JAMA Oncol. 4: 1221-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
9. (2018) Cancer Stat Facts: Myeloma. The National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed 06.03.2019 2019
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2016) Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians. 66: 7-30. doi: 10.3322/caac.21332
11. Drawid A, Kaura S, Kiely D, Hussein MA, Kaman M, Gilra N, Durie BGM (2015) Impact of Novel Therapies on Multiple Myeloma Survival; Current and Future Outcomes. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 15: e63. doi: 10.1016/j.clml.2015.07.206
12. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D (2007) Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. Int J Cancer. 120 Suppl 12: 40-61. doi: 10.1002/ijc.22718
13. Sargentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, Tsagianni A, Tseliou M, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T (2015) Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 15: 563-77 e1-3. doi: 10.1016/j.clml.2015.06.003
14. Landgren O, Zeig-Owens R, Giricz O et al. (2018) Multiple Myeloma and Its Precursor Disease Among Firefighters Exposed to the World Trade Center Disaster. JAMA Oncol. 4: 821-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0509

MULTİPLE MİYELOM TANI VE PROGNOZ KRİTERLERİ

Yazar : Dr. Tuba Ersal

Multiple Miyelom

Kemik iliğinde plazma hücrelerinin matür yada immatür şekillerinin denetimsiz çoğalmaları ve bu hücrelerin salgıladıkları M proteinlerinin serumda ve/veya idrarda bulunmaları ile karakterize bir hastalıktır. Tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. Tanı anında ortalama yaş 66'dır. Hastaların yalnızca %2'si 40 yaş altında tanı almaktadır. Miyelomlu hastaların ancak %3'ünün non-sekretuar olduğunu düşünürsek, miyelomun olmazsa olmazlarından biri serum ve/veya idrarda monoklonal protein varlığıdır. Monoklonal protein tanı değeri taşıması yanında, aynı zamanda tümör yükünü ölçen önemli bir laboratuvar bulgusudur. Serum elektroforezi serum immunoglobulinlerinin kalitatif miktarını ölçer. Normal Ig'ler gamma bölgesinde geniş tabanlı bir pik oluştururlar. Malign olmayan hastalıklarda izlenen bant geniş tabanlı düzensizdir [Poliklonal bant]. Plazma hücresi hastalıklarında gamma bölgesinde sivri dar tabanlı bir pik (M proteini) oluştururlar [Monoklonal bant]. Bu proteinler idrarda "Bence Jones Proteini" olarak izlenir. En sık ve basit olarak serum ve idrar protein elektroforezi ile ortaya çıkarılır. İmmüfiksasyon elektroforez yöntemi çok daha duyarlıdır. Tanı ve tedavi yanıtını değerlendirmede tercih edilmesi gereken yöntemdir. Serum nicel immünglobulin (Ig), serum ve idrar hafif zincir nicel ölçümü, kappa/lamda oranları hastalık tanı ve takibi açısından son derece önemli laboratuvar bulgularıdır. IgG %60 ile en sık görülen tipi oluşturmaktadır. Bunu %20-25 ile IgA, %15-20 ile hafif zincir hastalığı takip etmektedir. Nadiren IgM, IgD ve IgE tipleri görülür. Miyelomda monoklonal protein varlığı yanında, immün paralizi olarak tanımlanan poliklonal immünglobulin azalması söz konusudur. Immün paralizi miyelomda görülen sık ve ağır enfeksiyonların ana nedenidir.

Klinik bulgular arasında kemik ağrısı (%58), hiperviskosite, nöropati, amiloidoz (%33), hiperkalsemi (%15-20), anemi (%35-73), litik lezyon (%70), enfeksiyon (%15) ve böbrek yetmezliği (%30) görülür. Rutin kontrol sırasında semptomsuz vakalarda, anemi, sedimantasyon yüksekliği, proteinüri şeklinde saptanırken; geç kalınan vakalarda kemik ve eklem ağrısı, renal (miyelom böbreği) yetmezlik ve nörolojik semptomlar (hiperviskosite) ile geç tanınır.

Hemen hastaların tamamında, MM tanısı konulmasından önce asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gamopati [monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)] olduğu kabul edilmektedir. Klinik olarak heterojen bir hastalık olan MM, genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz-sinsi myelom [smoldering multiple myeloma (SMM)] ve tedavi gerektiren MM (aktif) olmak üzere sınıflandırılabilir.

MGUS

IgM dışı MGUS (IgG&IgA)' da serum M (monoklonal) proteini $Ig\ G < 3\ g/dL$, $IgA \leq 1\ g/dL$, kemik iliği klonal plazma hücre oranı $< \%10$ olmalı ve hiçbir miyelom tanımlayıcı olay (SLiM ve CRAB) bulunmamalıdır. IgM MGUS' da serum M proteini $IgM < 3\ g/dL$, kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu $< \%10$ olmalı ve hiçbir miyelom tanımlayıcı olay (SLiM ve CRAB) bulunmamalıdır. Hafif zincir MGUS' da anormal serum FLC oranı ($< 0,26$ veya $> 1,65$), tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (FLC oranı $> 1,65$ ise artmış kappa düzeyi veya FLC oranı $< 0,26$ ise artmış lambda düzeyi), immüfiksasyonda Ig ağır zincir karşılığı

bulunmamalı, kemik iliği klonal plazma hücre oranı $<10\%$, idrar M proteini <500 mg/24 saat ve hiçbir miyelom tanımlayıcı olay (SLiM ve CRAB) bulunmamalıdır.

SMM (Smoldering Multipl Myelom)

Serum M proteini ≥ 3 g/dL veya idrar M proteini ≥ 500 mg/24saat olmalı ve/veya kemik iliği klonal plazma hücre oranı $10-60\%$ olmalı , amiloidoz eşlik etmemeli ve hiçbir miyelom tanımlayıcı olay (SLiM ve CRAB) bulunmamalı. Belli belirteçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemde kabaca 80% 'inin tedavi gerektiren miyeloma evrilmesi bu kriterlerin Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu [International Myeloma Working Group (IMWG)] tarafından aktif miyelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren miyelomu tanımlayan CRAB bulgularına üç yeni belirteç eklenmiş (SLiM) ve tedavi gerektiren miyelomu tanımlayan bulgular bütününe 'Miyelom Tanımlayıcı Olaylar [Myeloma Defining Events (MDE)]' adı verilmiştir.

2014 IMWG Diagnostic criteria for multiple myeloma

1. Clonal bone marrow plasma cells $\geq 10\%$ or a biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma 2. Any one or more of the following myeloma defining events:

a. Evidence of end-organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder:

Hypercalcaemia: Serum calcium >0.25 mmol/L above the upper limit of normal or >2.75 mmol/L Renal insufficiency: Creatinine clearance <177 umol/L

Anaemia: Haemoglobin >2 g/dL below the lower limit of normal or haemoglobin <10 g/dL

Bone lesions: One or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT or PET-CT

b. Any one or more of the following biomarkers of malignancy:

- Clonal bone marrow plasma cells percentage $\geq 60\%$
- Involved: Uninvolved serum free light chain ratio ≥ 100
- >1 focal lesions on MRI

Multipl myelom

Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq 10\%$ olmalı veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmasitom olmalı ve miyelom tanımlayıcı olay varlığı (En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması veya en az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması) gereklidir.

Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren miyelomu tanımlayan CRAB bulgularına üç yeni belirteç eklenmiş (SLiM) ve tedavi gerektiren miyelomu tanımlayan bulgular bütününe 'Miyelom Tanımlayıcı Olaylar [Myeloma Defining Events (MDE)]' adı verilmiştir.

Myelom Tanımlayıcı Olaylar

CRAB belirti ve bulguları:

- (C) Artmış serum kalsiyum düzeyi: Serum kalsiyumun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması,
- (R) Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensinin 40 mL/dk'nın altında olması veya serum kreatininin 2mg/dL'nin üzerinde olması,
- (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması,
- (B) Kemik lezyonları: Direk grafide, MR, tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması

SLiM kriterleri :

- (S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı >%60,
- (Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı >100(Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır)
- (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı

Durie-Salmon evreleme sistemi

Evre I: aşağıdakilerin hepsi

Hb>10g/dL

Serum kalsiyum normal

Normal kemik tarama (osteoporoz da yok)

M komponenti düzeyi düşük: IgG<5g/dl, IgA<3gr/dl, İdrar hafif zincir <4g/24saat

Evre II: I ve III e uymayanlar

Evre III: Aşağıdakilerden en az biri

Hb<8,5g/dL

Serum kalsiyumu artmış

Yaygın iskelet hasarı(>3 litik lezyon) ve majör kırıklar

M komponenti düzeyi yüksek: IgG>7g/dl, IgA>5gr/dl, İdrar hafif zincir >12g/24saat

A: serum kreatinin <2mg/dL B: serum kreatinin >2mg/dL

Durie-Salmon sisteminde litik kemik lezyonlarının belirlenmesi çok objektif olmadığından IMWG tarafından sadece β 2 mikroglobulin ve albüminin parameter olarak kullanıldığı daha basit bir prognostik sistem olan Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System/ISS) önerilmiştir. Miyelom için pek çok risk belirleme sistemi geliştirilmiş, bunlardan en geniş kabul gören sistem olan Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) yakın dönemde laktat

dehidrogenaz (LDH), sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde revize edilmiştir *revised ISS (R-ISS)]

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)

1. Serum B2 mikroglobulin düzeyi $<3,5$ mg/L ve serum albümin düzeyi $\geq 3,5$ g/dL 2. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması 3. Serum B2 mikroglobulin düzeyi $\geq 5,5$ mg/L

R-ISS Staging system for multiple myeloma

Stage I :All of the following: a. Serum albumin $\geq 3,5$ g/L b. Serum $\beta 2$ -microglobulin $\leq 3,5$ mg/L c. Serum LDH upper limit of normal d. No high-risk cytogenetic abnormalities 5 Year OS of 82%

Stage II :Not fitting stages I or III 5 Year OS of 62%

Stage III :All of the following:

a. Serum $\beta 2$ -microglobulin ≥ 5.5 mg/L

b. LDH>upper limit of normal OR

c. Presence of high-risk cytogenetic abnormalities: del 17p t(4;14) t(14;16) 5 Year OS of 40%

Multipl myelomda yüksek riski belirleyen hastaya ait faktörler yaş, komorbiditeler (kardiyak hastalıklar, diyabetes mellitus gibi), düşük performans durumu ve böbrek hastalığı olmasıdır. Multipl miyelomda yüksek riski belirleyen hastalığa ait faktörler ISS evresi-‘R-ISS’ evresi, plazmablastik hücre morfolojisi, artmış plazma hücre proliferasyon hızı, tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu, yüksek sayıda (>400 hücre/ mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı, ilik dışı hastalık (ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi), yanıtızlık durumu (optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler), tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler) ve indüksiyon tedavisine yetersiz yanıt olmasıdır.

Kötü prognostik sitogenetik anomaliler kompleks karyotipik anomali, t(4;14), t(14,16), t(14,20), Metafaz del 13, del 17p, 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı) , 1p delesyonları ve hipodiploidi olmasıdır. Kötü prognostik etkisi olmayan sitogenetik anomaliler (standart risk veya nötral etki) ise t(6;14), t(11;14), 5q amplifikasyonu ve hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir) olmasıdır.

Yüksek riskli Smoldering multipl miyelom

Mayo: Serum M protein düzeyi ≥ 3 g/dL ve kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı ≥ 10 olması, İspanyol grubu: Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı ≥ 10 , kemik iliğinde immünofenotipleme ile normal plazma hücre yokluğu (aPC/nPC >95), bir veya daha fazla immüoglobinde immünparezi olmasıdır.

Ek olarak diğ er çalışmalarda kötü prognostik rolü gösterilmiş durumlar; anormal FLC oranı (8-100), Del 17p, t(4,14), 1q amplifikasyonu, ilerleyiş hızı, IgA SMM, M proteininin 4 g/dL'nin üzerinde olması, periferik kanda artmış dolaşan plazma hücre sayısı ve artmış plazma hücre proliferasyon hızıdır.

Yüksek riskli MGUS

Serum M proteini düzeyi $\geq 1,5$ g/dL olması veya IgG dışı ağıır zincir tutulumu veya anormal FLC oranı ($<0,26$ veya $>1,65$) olmasıdır.

MULTİPL MYELOMADA İZLEM VE YANIT DEĞERLENDİRMESİ

Yazar: Dr. Mehmet Gündüz

Hastalar, hastalıklarının tedaviye nasıl tepki gösterdiğini belirlemek ve tedaviye ve olası hastalıkla ilişkili komplikasyonları değerlendirmek için her tedavi döngüsünden önce değerlendirilmelidir.

Klinik değerlendirme - Her tedavi döngüsünden önce, hastalara tedaviyi nasıl tolere ettikleri sorulmalı ve aşağıdakiler dahil olmak üzere tedaviye ve hastalığa bağlı komplikasyonların belirtileri ve / veya semptomları açısından değerlendirilmelidir:

- Anemi
- Hiperkalsemi
- Böbrek yetmezliği
- Enfeksiyon
- İskelet lezyonları
- Ekstramedüller plazmasitomlar
- Tromboz
- Nöropati
- Hiperviskozite sendromu (örneğin, oronazal kanama, bulanık görme, baş ağrısı, baş dönmesi)

Her ziyarette, yönlendirilmiş bir öykü ve fizik muayene, diferansiyel ile tam kan sayımı, serum kreatinin ve kalsiyum ölçümlerini içeren bir kimya ekranı ve aşağıda tartışılan miyeloma özgü testler gerçekleştiriyoruz.

Tümör yükünü değerlendirme

Testlerin seçimi - Her tedavi döngüsünden önce tümör yükünü değerlendiriyoruz. Belirli bir hasta için tercih edilen yöntem, temel çalışmaların sonuçlarına ve şüpheli yanıt derecesine bağlıdır.

● **Ölçülebilir M-proteini** - Çoğu hastada serum monoklonal (M) -protein seviyesi 1 gr/dL ve / veya idrar M-protein seviyesi ≥ 200 mg / gün olacak başlangıçta (yani ölçülebilir M-proteini). Bu tür hastalarda, bazal tümör yükü, serum proteini elektroforezi (SPEP), 24 saatlik idrar proteini elektroforezi (UPEP) ve serum serbest hafif zincir (FLC) deneyi kullanılarak yapılan tedaviden önce ölçülür. Takipte, her tedavi döngüsünden önce, tümör yükü SPEP ve serum FLC testi ya da UPEP kullanılarak ölçülür. Birçok hasta ve klinisyen, bu testler arasındaki korelasyon mükemmel olmasa da, serum FLC testinin UPEP'den daha uygun olduğunu bulmuştur. Tercihli olarak SPEP ve serum FLC testi ile takip edilen hastalarda, UPEP hala validasyon ve albüminüri gibi diğer böbrek sorunlarını kontrol etmek için periyodik olarak (örneğin her altı ayda bir) yapılmalıdır. Elektroforez ölçülebilir bir protein göstermediğinde, serum ve idrar immünofiksasyonu ek olarak yapılmalıdır. PET / CT) şüpheli tam cevap veya ilerleyici hastalığın araştırılması için ayrılmıştır.

● **Ölçülebilir M-proteini yok, ölçülebilir FLC** - Serumda veya idrarda ölçülebilir M-proteini olmayan bir hasta alt kümesinde serum FLC düzeyi ≥ 10 mg / dL (yani ölçülebilir FLC) bulunur. Bu gibi hastalarda, FLC seviyeleri, her tedavi döngüsünde tümör yükünün birincil ölçüsü olarak kullanılır.

● **Ölçülebilir M-proteini veya FLC yok** - Hastaların azınlığının ölçülebilir M-proteini veya başlangıçta yer alan immüno globulin FLC içermeyecek, ancak kemik iliği değerlendirmesinde ≥ 30 plazma hücreleri gösterecek. Bu hastalarda tümör yükü,

periyodik kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi ile değerlendirilir. PET / BT de bu hastaları takip etmede değerli olabilir [2]. Bu hastalarda kemik iliği ve PET / BT değerlendirmesi sıklığı diğer klinik parametrelere (örneğin hemoglobin, kalsiyum ve kreatinin) bağlıdır; Son organ fonksiyonundaki iyileşmeye dayanarak iyi yanıt verdiği hiss edilen hastalar, yanıt durumunun daha az belirgin olduğu durumlara kıyasla daha az sıklıkla kemik iliği ve görüntüleme değerlendirmelerine ihtiyaç duyacaktır.

●**Plazmasitoma** - Nadiren, M-proteini veya FLC ile ölçülebilen ve kemik iliği değerlendirmesinde < % 30 plazma hücreleri bulunan hastalarda biyopsi kanıtlanmış plazmasitoma sahip olacaktır. Eğer bu tür hastalar bütün vücut PET / CT'sinde, tek ≥ 2 cm çapındaki en az bir lezyona sahipse, bir plato veya tam yanıt alınana kadar her üç ila dört döngüde tüm vücut PET / BT ile tümör yükü takip edilebilir.

●**Şüpheli tam cevap (CR)** - Bir CR şüphesi olduğunda, değerlendirme SPEP, serum immünoфикsasyonu, 24 saatlik UPEP, idrar immünoфикsasyonu ve serum FLC'yi içermelidir. Klinik çalışmalarda, bir CR'yi belgelemek için bir kemik iliği aspiratı ve biyopsisi gerekir. Yeni jenerasyon akış sitometrisi veya yeni jenerasyon sekanslama kullanılarak minimal rezidüel hastalık (MRD) için kemik iliğinin değerlendirilmesi genellikle klinik denemelerdeki hastalar için ayrılmıştır. MRD negatif olduğundan şüphelenilen hastalarda, klinik çalışmalarda MRD negatif durumunu görüntülemeyi belgelemek için tüm vücut PET / BT gerekebilir[1].

●**Şüpheli ilerleme** - Klinik veya biyokimyasal bulgulara dayanarak şüpheli hastalığın ilerlemesi sırasında yapılan bir değerlendirme, SPEP, serum immünoфикsasyon, 24 saatlik UPEP, serum FLC, hemoglobin, serum kalsiyum ve kreatinin içermelidir. Ek olarak, PET / CT, MRI veya tüm vücutta düşük doz BT gibi görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç duyulabilir. Bir kemik iliği aspiratı ve biyopsisi her zaman gerekli değildir, ancak hastalık durumu hakkında şüphe varsa, sitogenetik özelliklerde değişiklik olup olmadığını belirlemek veya klinik denemeler için uygunluğu belirlemek için yapılmalıdır.

SPEP, UPEP ve immünoфикsasyon - Serum ve idrarda M-proteini ölçümü, hastalığın tepkisini belirlemek ve nüksü izlemek için tercih edilen yöntemdir. Bu yaklaşım, başlangıçta serum M-protein seviyesi ≥ 1 g / dL ve / veya idrar M-protein seviyesi ≥ 200 mg / gün olan hastalarda (yani ölçülebilir M-proteini) kullanılabilir.

- Serum M-proteini, SPEP'te dansitometri kullanılarak ölçülür.
- İdrar M-proteini 24 saatlik UPEP'te dansitometri kullanılarak ölçülür.
- Elektroforez ölçülebilir bir protein göstermediğinde serum ve idrar immünoфикsasyonu kullanılır. İmmünoфикsasyon, protein elektroforezinden daha hassastır, ancak M-proteininin boyutunu tahmin edemez.

Tüm hastaları takip etmek için hem serum hem de idrar M-protein ölçümleri kullanılır, çünkü sunumda pozitif serum çalışmaları olan bazı hastalar nüks sırasında yalnızca UPEP'te hafif zincirler gösterecektir. Buna “hafif zincir veya Bence Jones kaçış” denir [3,4].

Bir FLC tahlili, nüks sırasında hafif zincirleri de tespit edebilir ve bazı uzmanlar 24 saatlik idrar çalışmaları yerine yanıtı değerlendirmek için seri FLC ölçümlerinin kullanılabileceğini öne sürdü. Klinik pratikte, doğrulama için periyodik UPEP çalışmaları yapılması şartıyla bu mantıklıdır. Klinik çalışmalarda, ölçülebilir hastalığı olan tüm hastalar için UPEP hala gereklidir.

Daratumumab, SPEP ve immünoфикsasyon deneylerinde tespit edilebilen bir insan immünoглоbulin G (IgG) kappa monoklonal antikorudur. Bu nedenle, IgG kappa miyelom proteini olan hastalarda yanıt değerlendirmesini engelleyebilir. Bir daratumumab-spesifik

immünofiksasyon elektroforezi refleksi testi geliştirilmiştir [5]. Bu tahlil, bununla doğal IgG kappa arasında farklılaşmaya izin vermek için elektroforez üzerindeki daratumumabın göçünü kaydırmak için bir murin anti-daratumumab antikoru kullanır.

Serbest hafif zincir tahlili - Serum ve idrarda ölçülebilir M-proteini olmayan hastalarda tümör yükünü izlemek için serum FLC ölçümü kullanılabilir [6]. Ayrıca, monoklonal IgG veya IgA'dan belirgin şekilde daha kısa yarı ömre sahip olması nedeniyle, anormal bazal FLC'li hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmenin daha hızlı bir yolunu sağlar. Ancak, tüm hastaların FLC izlemesine ihtiyacı yoktur:

- FLC düzeyleri, serum ve idrarda ölçülebilir M-protein eksikliği olan hastalarda en fazla bilgi vericidir (yani serum M-proteini <1 g / dL ve idrar M-proteini <200 mg / gün) . FLC tahlilleri, klinik uygulamada ölçülebilir M-protein seviyeli hastalarda UPEP'e bir alternatif olarak da faydalıdır.
- FLC seviyeleri sadece aşağıdaki iki kriter karşılandığı takdirde kullanılabilir:
 - Temel FLC oranı anormal (<0,26 veya > 1,65)
 - İlgili hafif zincir izotipinin (kappa veya lambda) taban seviyesi ≥ 10 mg / dL'dir . FLC kappa / lambda oranı <0.26 olan hastalarda , lambda "dahil" hafif zincirdir ve kappa "çözülmemiş" hafif zincirdir. Tersine, FLC oranı > 1.65 olan hastalarda kappa "dahil" hafif zincirdir ve lambda "çözülmemiş" hafif zincirdir.

Kemik iliği aspiratı ve biyopsisi - Küçük bir miyelom hasta grubu serum ve idrarda ölçülebilir M-proteininden yoksundur ve ayrıca normal bir FLC oranına sahiptir veya FLC düzeyi <10 mg / dL'dir . Periyodik kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi bu hastaların yanıt değerlendirmesinde önemli bir rol oynar. Hastalık aktivitesini takip etmek için, bazal kemik iliği plazma hücresi yüzdesi önemli, tipik olarak ≥ 30 olmalıdır. Ek olarak, CR'nin belirlenmesi için bir kemik iliği değerlendirmesi gereklidir.

Yanıtı değerlendirmek için kemik iliğini kullanırken, plazma hücrelerinin yüzdesi genellikle morfolojik bir değerlendirme ve görsel nicelleştirme ile belirlenir.

Kemik iliği incelemesinin KH oranlarının doğru tahminine dahil edilmesinin önemi, belki de en iyi, tedavi sonrası negatif serum ve idrar immünofiksasyonu elde etmiş olan önceden ölçülebilen hastalığı olan 92 hastanın çalışmasında gösterildi [7]. Kemik iliği biyopsisinin değerlendirilmesinden sonra 79 hastada (yüzde 86) yüzde 5'ten az plazma hücresi, 13 hastada (yüzde 14) yüzde 11 veya daha büyük plazma hücresi vardı, bunlardan 11'i monoklonallık gösterdi. Sadece normal serum FLC oranı ve idrar ve serumun negatif immünofiksasyonu olan hastalar analiz edildiğinde, 26 hastanın 3'ünde (yüzde 10) kemik iliğinde yüzde 5 veya daha fazla plazma hücresi gösterildi.

Genel olarak araştırma ortamı için ayrılmış olmasına rağmen, kemik iliğinde MRD'nin kantitatif değerlendirmesi, yeni nesil sekanslama veya yeni nesil akış sitometrisi kullanılarak da yapılabilir. Bu daha hassas testlerin klinik değeri henüz belirlenmemiştir, ancak aktif bir araştırma alanıdır.

Görüntüleme - Bilgisayarlı tomografi (FDG PET / BT) ile birlikte 18 F-flüorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG PET/BT) ile kombine edilen tüm vücut ile görüntüleme , şüpheli CR değerlendirmesinin bir parçasıdır ve ekstramedüller plazmasitom hastalarında yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır [1].

PET bileşeni, tümör metabolik aktivitesi yoluyla bir tümör yükü ölçümü (ekstramedüller bölgeler dahil) sağlarken, CT bileşeni metabolik aktiviteyi lokalize eder ve kemik lezyonlarının

hassas bir ölçümüdür. Çok sayıda çalışma, tedavi sırasındaki tedavi yanıtını değerlendirmede PET'in değerini göstermiştir [2,8-12].

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu yanıt kriterleri, negatif bir tüm vücut PET / BT'sini, başlangıçta veya önceki bir PET / BT'de bulunan artan izleyici alımının her alanının kaybolması olarak tanımlar ; veya mediastinal kan havuzu standardize edilmiş alım değerinden (SUV) daha düşük bir azalma; veya çevreleyen normal dokununkinden daha düşük bir azalma [1].

Çalışmalar, manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) ilk evreleme için kullanıldığında PET'ten daha duyarlı olduğunu göstermektedir; bununla birlikte, MRG, yanıt değerlendirmesinde kullanıldığında, kısmen bu ortamda kemik remodelingi ile rezidüel hastalık arasındaki farkı ayırt edememesi nedeniyle PET'den daha yüksek bir yanlış pozitif orana sahip gibi görünmektedir [2,12-15]. MRG, tedaviden sonra normalleşmek için yavaştır. Devam eden çalışmalar PET / MRG'nin cevap değerlendirmesi için kullanımını değerlendirmektedir [16].

Minimum rezidüel hastalık değerlendirmesi - MRD için kemik iliğinin değerlendirilmesi genellikle klinik çalışmalarda olan hastalar için ayrılmıştır [1]. Yeni ajanların dahil edilmesi, CR alan hastaların yüzdesini arttırdığı için MRD ölçümüne ilgi artmıştır.

Her biri güçlü ve zayıf yönleri olan iki ana teknik çalışılmaktadır [1]:

- Yeni nesil akış sitometrisi - EuroFlow konsorsiyumu tarafından standart hale getirilmiş bir yöntem birkaç saat içinde sübjektiviteyi en aza indiren otomatik yazılım kullanılarak gerçekleştirilebilir. Temel bir örnek gerekli değildir, ancak çalışma taze bir örnek üzerinde yapılmalıdır.
- Yeni nesil VDJ sıralaması - Bu yöntemi kullanan bir test olan ClonoSEQ testi, miyelomda MRD değerlendirmesi için onaylanan ABD Gıda ve İlaç İdaresi olmuştur. Baskın klonotipi tanımlamak için temel bir örnek gereklidir, ancak çalışma hem taze hem de saklanmış örneklerde yapılabilir. Terapötik monoklonal antikorlardan etkilenmez.

MRD durumunun progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisi, çoğu transplant içeren 21 çalışmadan elde edilen verileri toplayan bir meta-analizde değerlendirildi [17]. MRD, akış sitometrisi (9 deneme), polimeraz zincir reaksiyonu (11 deneme) veya yeni nesil sıralama (1 deneme) kullanılarak değerlendirildi. MRD negatifliği gelişmiş PFS (medyan 54 ila 26 ay, HR 0.41) ve OS (medyan 98 ve 82 ay, HR 0.57) ile ilişkiliydi. MRD durumu ile PFS ve OS arasındaki ilişki, CR'ye ulaşanların alt grup analizinde sürdürüldü.

Bununla birlikte, MM'li hastalarda MRD izlemenin klinik kullanımı belirsizdir. Mükemmel bir prognostik belirleyici gibi görünmektedir, ancak MRD durumunu tedavi kararları için bir bütünleyici belirteç olarak kullanan randomize bir çalışma yoktur. Terapiye devam edilemeyeceği, değiştirileceği veya devam ettirileceğine ilişkin kararlar şu anda yalnızca olumlu veya olumsuz bir sinyale dayalı olamaz. MRD negatifliği de tedavinin göstergesi değildir. Uzun bir süre boyunca MRD negatif durumunun devam ettiği bir hasta alt grubu tedavi edilebilir, ancak bu hipotezi doğrulamak için klinik çalışmalarda hastaların daha uzun takip edilmesi gerekir.

Her zaman olduğu gibi, yanıt vermeyenlere karşı cevap verenler arasında (örneğin, iCR'ye karşı hiçbir ICR olmayan) daha iyi sonuç gösteren çalışmaları yorumlarken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu tür karşılaştırmalar, örneklem büyüklüğünü artırarak üstesinden gelinemeyecek doğal metodolojik kusurlara sahiptir. Genel olarak, bir tedavinin işe yarayıp yaramadığı, "yanıtlayanlar" genellikle "yanıt vermeyenler" den daha iyi durumda görünmektedir. Yanıt verenlerle cevap verenlerle karşılaştırırken var olan önyargının üstesinden gelmenin bir yolu, neredeyse tüm hastaların çalışılan yanıt seviyesine ulaşmak için zamana sahip olmasını sağlayan zaman noktalarında önemli nokta analizi yapmaktır.

Gelecekte, MRD tespiti için tercih edilen test, optimal değerlendirme zamanlaması ve kullanılacak en iyi MRD eşiği, mevcudiyete ve MRD'nin ölçülme nedenine bağlı olarak değişecektir (örn., Prognostik belirteç, tedavinin amacı, tedavi göstergesi) .

YANIT KRİTERLERİ

IMWG cevap kategorileri - Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) tek tip cevap kriterleri, hastanın tedaviye en iyi cevabını belirlemek ve bir nüksün ne zaman ortaya çıktığını tanımlamak için tercih edilen kriterlerdir [1,18,19]:

- minimal rezidüel hastalık (MRD) negatif – 10^5 hücre içinde en az bir hassasiyetle kemik iliği üzerindeki sitometri nesil akışı ya da yeni nesil dizileme ile yokluğu anormal klonal plazma hücreleri çekirdekli hücreler veya daha yüksektir.
- Sıkı tam yanıt (sCR) - CR kriterlerine ek olarak (aşağıda tanımlanmıştır), bu hastalar normal bir serbest hafif zincir (FLC) oranına sahiptir ve kemik iliği immünohistokimyası veya immünofloresan ile klonal hücrelere sahip değildir. Sonuncusu, minimum 100 plazma hücresinin incelenmesinden sonra :4: 1 veya :1: 2 kappa / lambda oranı varsa elde edilir .
- Tam cevap (CR) - Mevcut yumuşak doku plazmastomu kanıtı bulunmayan immünoфикsasyon yoluyla serum ve idrarda monoklonal (M) proteininin yokluğu. Ek olarak, kemik iliği aspiratı ve biyopsisi yüzde 5'ten az klonal plazma hücresi göstermelidir. Serumda ölçülebilen M proteinleri bulunmayan ve FLC seviyeleri kullanılarak izlenen idrar hastalarında, CR'nin tanımı, yukarıdaki kriterlere ek olarak FLC oranının normalleştirilmesini gerektirir [20].
- Çok iyi kısmi tepki (VGPR) - İmmünoфикsasyonla tespit edilebilen ancak elektroforez veya serum M-proteininde <100 mg / 24 saat ile en az yüzde 90'lık bir azalma ile serum ve idrar M proteini . Serumda ve idrarda ölçülebilir M proteinleri bulunmayan hastalarda FLC seviyeleri kullanılarak izlenen hastalarda, VGPR tanımının ilgili ve çözülmemiş FLC seviyeleri arasındaki farkta >% 90 azalma gerektirmektedir [20].
- Kısmi tepki (PR) - serum M-proteininde yüzde reduction50 azalma ve 24 saatlik idrar M-proteininde yüzde 90 veya <200 mg / 24 saate azalma . Serum ve idrarda ölçülebilir M proteinleri bulunmayan hastalarda, PR tanımının ilgili ve çözülmemiş FLC seviyeleri arasındaki farkın yüzde ≥ 50 oranında azalmasını gerektirir. Eğer FLC seviyeleri de başlangıçta ölçülemezse, orijinal kemik iliği en az yüzde 30 plazma hücresi içerdiği sürece kemik iliği plazma hücrelerinde yüzde 50'lik bir azalma kabul edilebilir. PR ayrıca, başlangıçta mevcutsa herhangi bir yumuşak doku plazmastomunun boyutunda yüzde 50'lik bir azalma gerektirir.
- Minimum tepki (MR) - ≥ 25 ancak serum M-proteininde yüzde ≤ 49 azalma ve 24 saatlik idrar M-proteininde yüzde 50 ila 89 oranında azalma. Başlangıçta mevcutsa, MR için yumuşak doku plazmastomlarının boyutunda yüzde ≥ 50 azalma gereklidir.

- Kararlı hastalık (SD) - CR, VGPR, PR veya PD için kriterleri karşılamıyor.
- Progresif hastalık (PD) - aşağıdakilerden herhangi birinde en düşük yanıt değerinden yüzde 25 artış:

- Serum M-proteini (mutlak artış $\geq 0,5$ g / dL olmalıdır) . En düşük M bileşeni ≥ 5 g / dL ise serum M-protein artışı ≥ 1 g / dL olan PD'yi belirtir .
- İdrar M-proteini (mutlak artış ≥ 200 mg / 24 saat olmalıdır).
- Kappa ve lambda FLC'deki fark (mutlak artış > 10 mg / dL olmalıdır) . Bu FLC kriteri sadece serum ve idrarda ölçülemez M-proteini olan hastalarda kullanılmalıdır.
- Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış yüzde ≥ 10 olmalıdır). Bu kriter ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyi olmayan ve ölçülebilir ilgili FLC düzeyi olmayan hastalar için kullanılmalıdır.

PD, yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmastomlarının boyutunda veya gelişiminde yüzde ≥ 50 artış olduğunda da teşhis edilir. Miyeloma atfedile aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının gelişimine dayanarak klinik bir nüks belgelenebilir: serum kalsiyum > 11.5 mg / dL, hemoglobinde ≥ 2 g / dL düşüş , serum kreatinin ≥ 2 mg / dL artış , hiperviskozite serum paraprotein ilişkin.

Tüm cevap kategorileri (CR, sCR, VGPR, PR ve PD) herhangi bir zamanda yeni bir tedavinin kurumu öncesi herhangi bir zamanda yapılan iki ardışık değerlendirme gerektirir. Ancak, kemik iliği değerlendirmelerinin doğrulanması gerekmez. CR, sCR, VGPR, PR, MR ve SD kategorileri de, radyografik incelemeler yapıldığında, ilerici veya yeni kemik lezyonlarına dair bilinen hiçbir kanıt gerektirmez. VGPR ve CR kategorileri, başlangıçtaki hastalığın serumda, idrarda veya her ikisinde de ölçülebilir olmasına bakılmaksızın, serum ve idrar çalışmaları gerektirir. PD için, serum M bileşenindeki ≥ 1 g / dL'lik artışlar, eğer M bileşeninin başlangıçtaki ≥ 5 g / dL olması durumunda nüksü tanımlamak için yeterlidir [19]

Kaynaklar

1. 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:e328.
2. Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol 2017; 18:e206.
3. Sawamura M, Murayama K, Tokizawa S, et al. Change of paraprotein from IgG lambda to lambda chain in myeloma. Ann Hematol 1993; 66:215.
4. Dawson MA, Patil S, Spencer A. Extramedullary relapse of multiple myeloma associated with a shift in secretion from intact immunoglobulin to light chains. Haematologica 2007; 92:143.
5. McCudden C, Axel AE, Slaets D, et al. Monitoring multiple myeloma patients treated with daratumumab: teasing out monoclonal antibody interference. Clin Chem Lab Med 2016; 54:1095.
6. Larson D, Kyle RA, Rajkumar SV. Prevalence and monitoring of oligosecretory myeloma. N Engl J Med 2012; 367:580.
7. Chee CE, Kumar S, Larson DR, et al. The importance of bone marrow examination in determining complete response to therapy in patients with multiple myeloma. Blood 2009; 114:2617.
8. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. Blood 2011; 118:5989.

9. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, et al. PET/CT Improves the Definition of Complete Response and Allows to Detect Otherwise Unidentifiable Skeletal Progression in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res* 2015; 21:4384.
10. Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010; 21:325.
11. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, et al. Prognostic implications of serial 18-fluorodeoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood* 2013; 121:1819.
12. Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol* 2017; 35:2911.
13. Hillengass J, Landgren O. Challenges and opportunities of novel imaging techniques in monoclonal plasma cell disorders: imaging "early myeloma". *Leuk Lymphoma* 2013; 54:1355.
14. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, et al. Whole-Body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:980.
15. Derlin T, Weber C, Habermann CR, et al. 18F-FDG PET/CT for detection and localization of residual or recurrent disease in patients with multiple myeloma after stem cell transplantation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39:493.
16. Sachpekidis C, Hillengass J, Goldschmidt H, et al. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and PET/MRI in patients with multiple myeloma. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 5:469.
17. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3:28.
18. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467.
19. 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 1. *Blood* 2011; 117:4691.
20. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:3.

GENÇ /FIT HASTADA İLK BASAMAK TEDAVİ

Yazar: Dr. Zehra Narlı Özdemir

SBÜ Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Multiple miyeloma (MM) , ileri yaş hastalığıdır ve ortalama tanı yaşı 70 yaştır. Hastaların %37'si 65 yaşın altında olup, hastalık 30 yaşın altında nadir görülmektedir. Miyelom hastaları için genç/fit olma kavramı, otolog kök hücre destekli yüksek doz melfelan tedavisine (OPKHN) uygun olmak ve/veya 65 yaşın altında olmak olarak tanımlanabilir. MM hastalarının beklenen yaşam süresi son yıllarda tedaviye giren ilaçlar sayesinde 10 yıl ve üzerine çıkarak anlamlı artış göstermiştir.

Yeni tanı almış genç/fit miyelom hastasında tedavi planı indüksiyon tedavisi, otolog periferik kök hücre mobilizasyonu, OPKHN ve idame tedavisidir. Hasta özellikleri (eşlik eden böbrek yetmezliği), sitogenetik risk, indüksiyon tedavisine ve/veya OPKHN alınan yanıt bu tedavi kararlarını alırken seçilecek kemoterapi rejimini ve sayısını belirlemede önemli olmaktadır.

Günümüzde indüksiyon tedavilerinin proteozom inhibitörü, immunmodülatuar etkili – IMiD ve deksametazon içeren kombinasyonlardan seçilmesi gerektiği birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bortezomib+lenalidomid+deksametazon (VRd) ile lenalidomid+deksametazon (Rd) indüksiyon tedavilerinin karşılaştırıldığı SWOG S0777 çalışmasında VRd istatistiksel anlamlı ilerleme olmaksızın sağ kalım (PFS) ve toplam sağkalım (OS) avantajı sağlamıştır. VRd tüm risk gruplarında önerilen standart indüksiyon tedavisidir. Karfilzomib+lenalidomid+deksametazon indüksiyon tedavisinin VRd ile karşılaştırıldığı çalışmada 12 ay olaysız sağ kalım KRd ile daha yüksek bulunmuştur. [sırasıyla %95, %84, (P=0.0043)]

İndüksiyon tedavisi sonrası OPKHN ile pekiştirmenin yerinin sorgulandığı IFM/DFCI 2009 çalışmasının Fransız grubunun sonuçlarında OPKHN sadece VRd alan gruba göre PFS avantajı sağlarken, OS her iki grupta da benzer saptanmıştır. EMN02/H095 çalışmasında CyBorD indüksiyonu sonrası OPKHN ile bortezomib+melfelan+prednizolon (VMP) karşılaştırıldığı çalışmada yüksek sitogenetik riskli hastalarda çift OPKHN anlamlı PFS avantajı sağlamıştır. Hastaların indüksiyonda VRd tedavisi almamış olmaları çalışmanın kısıtlayıcı yanı olarak belirtilmiştir. Ancak STaMINA (BMT-CTN 0702) çalışmasında çift OPKHN yüksek sitogenetik risk grubu dahil hiçbir grupta PFS ve OS avantajı sağlamamıştır.

Sonuç olarak VRd X 4-6 kür veya CyBorD X 4-6 kür indüksiyon tedavisi sonrası kök hücre destekli yüksek doz melfelan tedavisi miyelom hastaları için günümüzde önerilen tedavi planıdır. İdeal olanı indüksiyon tedavisi sonrası 6-8 hafta içerisinde OPKHN yapmaktır. OPKHN sonrası 90-100 gün içerisinde idame tedavisine başlanması ve standart risk hastalara lenalidomid, t(4,14) pozitif olanlara bortezomib, ve diğer yüksek risk* belirteçlerini taşıyanlara VRd/VR idame tedavisi verilmesi önerilmektedir.

*t(14,16), t(14,20), del 17p, pPCL,

GEP yüksek risk

YAŞLI /UNFIT HASTADA İLK BASAMAK TEDAVİ

Yazar : Dr.Zafer GÖKGÖZ

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Dr.Öğretim Üyesi

Multiple myeloma (MM) , tüm kanserlerin yaklaşık % 1 - 2 'sini ve hematolojik malignitelerin % 17'sinden biraz fazlasını oluşturuyor. Yıllık insidans 100,000'de yaklaşık 4 - 5'dir. MM, yaşlı yetişkinlerin bir hastalığıdır. Tanı sırasındaki ortalama yaş 66'dır; Hastaların sadece % 10 ve % 2'si sırasıyla 50 ve 40 yaşın altındadır. Son yıllarda tedaviye giren ilaçlar sayesinde bir kısım MM hastalarının beklenen yaşam süreleri anlamlı olarak arttı. Ancak 60 yaşın üzerinde olan hastalarda yeni ilaçların yaşam süresini anlamlı arttırmadığı düşünülmektedir. Özellikle 75 yaş üzerinde yeni ilaçlar yaşam süresini arttıramadı. Yaşlanma, aşamalı ve negatife ilerleyici karmaşık bir süreçtir. Fizyolojik rezervler azalır. Renal, gastrik, hepatik ve kardiyovasküler fonksiyonlar gerilemeye başlar. Yaşlılık sıklıkla ko-morbid hastalıklarla birlikte.

Ko-morbidite: Aynı anda 2 'den fazla hastalığın bulunmasıdır.

Frailite (kırılganlık) : Halsizlik, kilo kaybı, düşük fiziksel aktivite, zayıf dayanıklılık ve yavaş yürüme hızı 'ndan üçünün bulunduğu klinik durum.

Disability (Özürlülük): Fiziksel ya da mental yetersizlik nedeniyle gündelik aktiviteleri yerine getirememektir.

MM hastalarının teşhis sırasında yaklaşık 1/3 'ü FRAIL (kırılgan)'dır. Bu tip hastalar klinik çalışmalarda dışlama kriterlerine sahip oldukları için sıklıkla fit hastaların dahil edildiği çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanılarak tedavi edilmek durumunda kalıyorlar. Yaşlı/unfit hastalarda yanıt kalitesinden çok hayat kalitesi (QoL) önemlidir. Semptomların olmadığı stabil bir hastalık hali hedeflenmelidir. Kırılgan hastalar için; hastanın kronik hastalığını ya da ko morbid durumunu aggrave etmeyecek minimal kümülatif toksisite hesap edilerek tedavi seçilmelidir. Son yıllarda immunmodulator ilaçlar (IMiD) ve protozoom inhibitörlerinin MM tedavisine girişi ile birlikte daha kaliteli ve derin yanıtlar elde edilmeye başlandı.

1.Melfelan-Prednizolon (MP): Yaşlı /unfit hastada yeni tedaviler öncesi kullanılırdı.

2. MP+ Talidomid (MPT): MP 'ye T eklenen 7 randomize klinik çalışma var. Bu çalışmalarda PFS ve OS'nin uzadığı tespit edilmiş.

3. Lenolidomide (R) 'ın tedaviye eklenmesi ile az sayıda retrospektif ve az sayıda indirek karşılaştırma (Td vs Rd) çalışmasında R 'ın yan etki profilinin daha iyi olduğu bulunmuş. MPT vs MPR 'nin karşılaştırıldığı ECOG E1A06 çalışmasında da yan etki açısından R 'ın daha üstün olduğu, OS açısından ise benzer oldukları görülmüş.

4. Rd: MPT vs Rd 'nin karşılaştırıldığı FIRST çalışmasına 1623 yeni tanı yaş> 65 MM hastası kabul edilmiş. Primer sonlanım noktası PFS olarak kabul edilmiş. (21 vs 25 ay). Rd 'nin istatistiksel üstünlüğü olduğu görülüyor.

5. MP vs Bortezomib +MP (VMP) : Yaşlı/unfit hastaların OS'leri 43 vs 56 ay olarak ortaya çıkmıştır.

6. Vd vs VTD vs VMP: Hastaların %40'ından fazlası yaş >75, bu çalışmada PFS ve OS sonuçları eşit olarak saptanmış. (O halde 2 li tedavi hem daha ucuz ve hem daha az yan etkili)

7. Vd vs VRd: The SWOG S0777 çalışmasında yaş >75 olarak subgrup analizi yapıldığında PFS 20 vs 39 ay olarak saptanmış.

8. VMP vs Carfilzomib+MP (KMP): CLARION çalışmasında PFS her iki grup için benzer (22.1 vs 22.3) PNP, KMP grubunda daha az (2,5%vs 35%) kardiyak toksisite ise KMP grubunda daha fazla (4%vs 11%)

9. VMP vs Daratumumab- VMP (DVMP): ALCYONE çalışmasında ;
en az CR → VMP vs DVMP % 24 vs 43 %

PFS → VMP vs DVMP % 50 vs 72 %

OS henüz yayınlanmadı.

Genç/Fit Hastada İkinci/Sonraki Sıra Tedavi

Yazar: Dr. Fatoş Dilan Atilla

Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Multipl miyelom son yıllarda ilaç araştırma ve geliştirme alanında oldukça fazla yatırım almış bir hematolojik hastalıktır. Yakın zamanda hastalığın tedavisindeki gelişmeler ile hastaların sağ kalım süresi dramatik şekilde uzamıştır^{1,2}. Fakat otolog kök hücre nakli ve yeni ajanların kullanımı ile belirgin hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalımda uzamalar elde edilmesine karşın ne yazık ki multipl miyelom tanılı hastaların büyük bir çoğunluğu ikinci sıra ve diğer sıra tedavileri almak durumunda kalmaktadır. Hastalıkta allojenik kök hücre nakli tedavisi dışında kür elde edebilen bir tedavi yaklaşımı halen yoktur.

Relaps veya refrakter hastalık durumlarında tedavi zamanlaması, hangi ilaç veya yöntemin kullanılacağı hasta bazında değerlendirilmelidir. Hastalık relapsında tüm risk faktörleri yeniden gözden geçirilmelidir. Hastaların yaşı, performans durumu, daha önceki toksisiteler, renal fonksiyon, kemik iliği rezervleri dikkate alınmalıdır. Dört tip relaps hastalık paterni vardır: Biyokimyasal veya asemptomatik relaps, paraprotein artışı ve organ hasarı ile klasik relaps, plazma hücreli lösemi ile relaps ve ekstremiteler tutulum ile kendini gösteren relaps. Hastalığın prognozu her relaps türünde farklılık gösterir³. Her relaps tedavi edilmeli midir sorusu hastanın sitogenetik ve klinik risk faktörleri ile birlikte bireyselleştirilerek cevaplandırılmalıdır. Multipl miyelom tüm hematolojik hastalıklar içinde bireyselleştirilmiş tedavinin en çok ön plana çıktığı hastalıktır. Relaps anında CRAB bulguları olan, M protein miktarında hızlı artış (2 aydan kısa sürede ardışık 2 ölçümde M protein >1 g/dl, iFLC >20 mg/dl, idrar M protein >500 mg/24 h) olan hastalar tedavi almalıdır. Sadece biyokimyasal relapsın olduğu durumlarda tedaviye hemen başlanması tartışılabilir. İndolen seyir gösteren ve stabil hastalarda yakın takip (aylık) ve renal fonksiyonların ve kemik lezyonlarının dikkatli takibi çok

önemlidir⁴.

Birkaç yıl öncesine kadar relaps multipl miyelomun standart tedavisi; lenalidomid-deksametazon (RD) veya bortezomib-deksametazon (VD) idi^{5,6}. Ancak iki nedenden dolayı bu yaklaşım hızla değişmektedir. Birinci neden; lenalidomid ve bortezomib'in şu anda ilk basamak tedavide kullanılması ve birçok hastanın hastalık seyri sırasında bu ajanlara dirençli hale gelmesidir. Lenalidomid ve bortezomib tedavilerinin ikisine de direnç kazanılması oldukça kötü bir prognoz ile ilişkilidir⁷. İkinci neden ise altı yeni tedavi ajanının (pomalidomid, carfilzomib ve ixazomib, panobinostat, elotuzumab ve daratumumab) ikinci basamak tedavide onay alması ve hızla kombinasyon rejimlerinde yerlerini bulmasıdır. Son yapılan randomize klinik çalışmalar, RD veya VD ikili kombinasyonlarına eklenen yeni ajanların (pomalidomid hariç) genel yanıt ve progresyonsuz sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir. Relaps hastalarda yeni ajanların eklenmesi ile oluşturulan üçlü kombinasyonların ikili kombinasyonlara göre genel yanıt, yanıt derinliği ve progresyonsuz sağkalım açısından belirgin üstün olduğu çok sayıda geniş randomize klinik çalışmada gösterilmiş ve kılavuzlarda ilk öneri olarak yerini almıştır³. Yeni tedavi ajanları arasında daratumumab çok iyi bir çıkış yaparak yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalımda açık ara fark ile öne çıkan kombinasyon ajanı olmuştur. Randomize çalışmalar olan Castor 64 ve Pollux 60 sonucunda standart RD veya VD

ikili kombinasyonlarına eklenen daratumumab kombinasyonlarının üstün olduğu gösterilmiştir. Üstelik bu çalışmalarda minimal rezidüel hastalık elde edilebileceği ve üçlü tedavide bunun 3.5 ila 5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{8,9}. Üçlü tedavilerden daratumumab-lenalidomid-deksametazon kombinasyonu etkileyici genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları en iyi yanıtları elde eden en başarılı rejim olmuştur⁸. Daratumumab tabanlı kombinasyon tedavilerinin yakın gelecekte ilk tercih edilecek seçenek haline gelmesi muhtemel gözükmemektedir. Ancak, tüm bu yeni ajanlar pahalıdır ve tüm ülkelerde mevcut veya ulaşılabilir değildir.

Relaps hastalarda bir çok alternatif tedaviler önerilebilir. Hasta bortezomib duyarlı ise bir immün modülatör ajan (lenalidomid veya pomalidomid) ve proteozom inhibitörü (bortezomib, ixazomib veya karfilzomib) kombinasyonu mantıklıdır. Hiçbir randomize çalışmada lenalidomid-deksametazon'un bortezomib, ixazomib veya karfilzomib ile bire bir karşılaştırılması değerlendirilmemiştir. Bu nedenle karfilzomib; bortezomib dirençli veya ciddi nöropatisi olan hastalarda düşünülmesi gereken ajan olmalıdır. Karfilzomib kardiyak yan etkileri tedavi seçiminde dikkat edilmesi gereken önemli bir durumdur. Bununla birlikte yüksek/çok yüksek sitogenetik risk faktörleri olan genç hastalarda karfilzomib-lenalidomid ve deksametazon tedavisinin önümüzdeki yıllarda öne çıkan yaklaşımlardan biri olacağı öngörülmektedir¹⁰. Ekstramedüller tutulum gibi oldukça agresif giden veya hızlı yanıt gerekliliği olan özellikle yeni ajan kombinasyonlarına dirençli hastalarda VDT-PACE gibi konvansiyonel kemoterapi (özellikle sisplatin bazlı) ve immün modülatör ajan-proteozom inhibitörü çoklu kombinasyonlarından faydalanılabilir³.

İlk sıra tedavide klinik durumu uygun olan her hastaya otolog kök hücre nakli (OKHN) destekli yüksek doz kemoterapi (melfalan 200 mg/m²) verilmelidir. Yapılan çalışmalar klinik durumu uygun olup OKHN destekli yüksek doz kemoterapi almayan ve ertelenen hastaların %20'sinin sonrasında bu işlem için uygun hasta profilinden çıktığı ve bu tedavi fırsatını kaybettiğini ortaya koymuştur^{11,12}. Birinci sıra tedavide OKHN olmamış ve relaps anında nakle uygun hastalar için OKHN destekli yüksek doz kemoterapi önemli bir tedavi alternatifidir. Relaps hastalıkla başvuran hastaya OKHN uygulandıysa, uygun kombinasyon rejimi tedavisi sonrası OKHN tekrarlanması önerilen tercihtir fakat relapsa kadar geçen süre dikkate alınmalıdır. Bir buçuk (18 ay) yıldan geç relaps olan hastalarda tekrar OKHN iyi bir alternatiftir. Bir yıldan erken relaps olan hastalarda ise düşünülmemelidir¹³.

Referanslar

1. Anderson KC. Oncogenomics to target myeloma in the bone marrow micro-environment. Clin Cancer Res 2011; 17: 1225-33.
2. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia 2014; 28: 1122-8.
3. Harousseau JL, Attal M. How I treat first relapse of myeloma. Blood 2017; 130: 963-973.

4. Rajkumar, SV. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15: 538-48.
5. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MM et al Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-2498.
6. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma *N Engl J Med* 2007; 357: 2133-2142.
7. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ et al Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012; 26: 149-157.
8. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma *New Engl J Med* 2016; 375: 1319-1331.
9. Palumbo A, Chanan-Khan, Weisel K et al Daratumumab, bortezomib and Dexamethasone for Multiple Myeloma *New Engl J Med* 2106; 375: 754-766.
10. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 728-734.
11. Cavo M, Hajek R, Pantani L, et al. Autologous stem cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone for newly diagnosed multiple myeloma: second interim analysis of the phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood* 2017; 130: 397.
12. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med* 2017;376: 1311-1320.
13. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, et al. Management of relapsed refractory multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group *Leukemia* 2016; 30:1005-17.

Yazar: Dr. Burcu Ülküden

Multipl myelom (MM) genelde orta yaşlı ve yaşlı popülasyonda görülen bir hastalıktır. MM etkili tedavilere rağmen, kür sağlanamayan bir hastalıktır ve sıklıkla relaps ve/ya refrakter hastalık nedeniyle birden çok sıra tedavi gerekmektedir. MM tedavi kararında yaş ve hastanın kırılabilirlik durumu önemli faktörlerdir. Fit ve 65 yaşın altındaki hastalar genelde otolog kök hücre nakli (OKHN) içeren tedaviler için uygundur. Kırılabilir veya daha yaşlı (75 yaşın üzeri) hastalarda genelde OKHN içeren tedaviler uygulanmaz.

Yaşlı hastalarda MM yönetimini bir çok faktör zorlaştırır. Bunlardan en önemlileri; mevcut tedavilerin tolere edilebilirliğinin az olması , yaşlılarda komorbiditenin daha sık olması ve tedavi ile ilgili kanıta dayalı bilgilerin/önerilerin sınırlı olmasıdır.

Yaşlı hastada tedavi verirken hastanın kırılabilirlik durumunun belirlenmesi önemlidir. Bunun için çeşitli değerlendirme yöntemleri kullanılmaktadır (örn: IMWG kırılabilirlik indeksi). Fit hastada tedavi amacı yüksek etkinlikken, ara fit hastalarda tedavi planlanırken etkinlik emniyet dengesi gözetilmelidir. Çok yaşlı ve/ya kırılabilir hastalarda amaç olabildiğince hastanın yaşam kalitesini korumaktır, bundan dolayı ikinci sıra tedavi semptomatik nükste başlanmalı, sadece biyokimyasal nüks saptanmışsa yakın izlenmelidir.

Kırılabilir hastalarda standart ve azaltılmış dozda immün modifiye edici ilaçlar (imid) ve proteozom inhibitörleri içeren ikili rejimler (lenalidomid deksametazon, bortezomib deksametazon vb gibi) uygun tedavi seçenekleridir. Spesifik tedavi seçimini çeşitli faktörler etkilemektedir. Daha önceki tedavi ile nöropati gelişmiş ise bortezomib-talidomid kombinasyonundan kaçınılmalı, bortezomib uygulanacaksa haftalık ve subkutan olarak uygulanmalıdır. Hafif zincir nefropatisi eşlik ediyorsa bortezomib, lenalidomid veya pomalidomidin azaltılmış dozda kullanımı düşünülmelidir. Hastalığın iyi prognoz göstermesi ve/ya yavaş ilerlemesi durumunda etkili birinci sıra şema ile yeniden tedavi, hastalığın semptomatik ve ilerleyici seyretmesi durumunda daha önce kullanılmamış ilaç sınıfına geçilmesi veya tedaviye yeni ajanların eklenmesi önerilmektedir. Yüksek riskli sitogenetik varsa proteozom inhibitörlü kombinasyonlar veya daratumumab tercih edilmelidir. Antimyelom tedavi ile birlikte , palyatif tedavi ve destek tedavide yaşam kalitesinin korunmasında önemlidir.

Yaşlı kırılabilir hastada nükste tedavi süresi ile ilgili net bir bilgi olmamakla birlikte toksisite riskini en aza indirmek için yanıtta kabul edilebilir bir plato seviyesine ulaşıldıktan sonra tedavi kesilebilir.

Yaşlı ve/ya kırılabilir hastada relaps ve/ya refrakter hastalık tedavisi planlanırken öncelik yaşam kalitesinin korunmasıdır ve bu tedavi seçiminde dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Raab MS ve ark. Multiple myeloma: practice patterns across Europe.Br J Haematol. 2016 Oct;175(1):66-76
2. Sonneveld P ve ark.Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient.Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):508-517.

3. Patient-centered practice in elderly myeloma patients an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN)
4. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability a report of the European Myeloma Network (EMN), Blood, 27 october 2011, Volume 118, Number 17
5. Chim CS ve ark. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. Leukemia. 2018 Feb;32(2):252-262.
6. Larocca A ve ark. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). Leukemia. 2018 Aug;32(8):1697-1712.
7. Dingli D ve ark. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. Mayo Clin Proc. 2017 Apr;92(4):578-598.

Multipl Miyelomda Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli: Kime, Ne zaman?

Yazar: Dr. Güldane CENGİZ SEVAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş:

Multipl Miyelom (MM), Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde en sık görülen üçüncü malignitedir. 2016 yılında, ABD'de yaklaşık 30 bin yeni vaka ve 12 650 MM nedeniyle ölüm görüleceği hesaplanmıştır. MM tanılı hastaların 5 yıllık sağ kalım oranlarında 1975-1977 yıllarına göre son dekada belirgin bir artış izlenmiştir ancak hastaların takiplerinin herhangi bir döneminde nüks kaçınılmazdır. Her bir tedavi seçeneğine göre sağ kalım oranları hala kısadır. Ayrıca ek faktörler; hastalık biyolojisi (yüksek riskli sitogenetik özellikler, ekstramedüller hastalık varlığı gibi), hastanın karakteristik özellikleri ve tedaviye yanıt hastanın sonuçlarında büyük öneme sahiptir. Mevcut tedaviler arasında hematopoetik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi hala yüksek yanıt oranları ve uzamış sağ kalım ile etkinliği en yüksek olan seçenektir. Yeni nesil ilaçların kullanıldığı indüksiyon tedavileri sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakli (OPKHN) ile konsolidasyon tedavisi iyice anlaşılmış olmasına rağmen allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), artmış erken dönemdeki toksisitesinden dolayı, hala deneysel bir tedavi seçeneği olarak kalmıştır. Bu yüksek tedavi ilişkili morbidite ve mortalite oranlarının sonucu olarak etkin ve etkili bir tedavi için AHKHN'nin nereye yerleştirilmesi gerektiği henüz tam netlik kazanmamıştır.

1. Graft-versus-miyelom Etkisi:

Henüz graft-versus-miyelom (GVM) etkisinin hangi mekanizma ile gerçekleştiği açıklığa kavuşmamış olsa da grafttaki allo-reaktif verici T hücreleri, alıcının insan lökosit antijen (HLA) molekülleri tarafından sunulan minör histokompabilite antijenlerini fark edebilmektedir, tarafından yönlendirilmektedir. Bazı çalışmalarda; T hücrelerinin, Wilms tümör 1 (WT1) ve minör histokompabilite antijen HA1'e karşı reaktive olmasının GVM etkisini sağladığı gösterilmiştir.

Başlangıç klinik kanıtlar, donör lenfosit infüzyonu (DLI) sonrası tam yanıtın (TY) elde edildiği vaka bildirimleri ile olmuştur. Bir çalışmada; 13 AHKHN sonrası nüks gelişen MM hastasına, T hücre dozları 1×10^6 - 33×10^7 / kg arasında değişen DLI tedavisi uygulanmış. On üç hastanın sekizinde yanıt (4'ünde TY) elde edilmiş. Akut ve kronik graft-versus-host hastalığı (GVHH) sırasıyla, bütün hastaların %66 ve %56'sında ve yanıtlıların %87 ve %85'inde görülmüş. T hücre dozunun $>1 \times 10^8$ /kg olması ve GVHH gelişmesi ana prognostik faktörler olarak bildirilmiş. MD Anderson Kanseri Merkezi'nden yapılan bir çalışmada; AHKHN sonrası

rezidüel hastalığı olan %50'den fazla hastada DLI ile $\geq$ çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) elde edildiği görülmüştür.

GVM etkisinin dolaylı kanıtları, kronik GVHH varlığının düşük nüks oranları ile ilişkisi gösteren yayınlardan gelmektedir. Ancak kronik GVHH ve düşük nüks ilişkisi bütün çalışmalarda gösterilememiştir ve GVM etkisi tümör ilişkili antijenler aracılığıyla gerçekleşebilmektedir.

DLI'da en çok korkulan yaklaşık %50 hastada akut GVHH alevlenmesinin görülebilmesidir. Ancak dikkatli seçilen vakalarda, AHKHN sonrası rezidüel hastalığı olan hastalarda preemptif tedavi olarak DLI tercih edilebilir.

2. Hasta Seçimi

Standart riskli MM hastalarında AHKHN'nin kar-zarar oranı tartışmalıdır. BMT CTN 0102 çalışmasında; standart riskli miyelom hastaları (tanımı: beta 2 mikroglobulin <4 mg/L, kromozom 13 delesyonunun olmaması ve indüksiyon tedavisi sonrası progresyon görülmemesi) tandem OPKHN (n= 366) veya OPKHN sonrası uyumlu akraba vericiden (AV) AHKHN (n= 156) olarak randomize edilmiştir. İki grup arasında nüks oranları veya bütün sağ kalım (OS) oranları arasında fark görülmezken OPKHN takiben AHKHN yapılan grupta daha yüksek oranda nakil ilişkili mortalite (TRM) görülmüştür (%4 vs %11; $p<0,0001$). Benzer bir başka çalışma olan HOVON-50 çalışmasında da; ilk OPKHN sonrası, HLA-identik kardeş vericisi olduğu için AHKHN yapılan 122 hasta ile vericisi olmadığı için idame tedavi veya ikinci OPKHN yapılan 138 hasta prospektif olarak karşılaştırılmış. Progresyonsuz sağ kalımın (PFS) allojeneik nakil yapılan grupta belirgin olarak uzadığı görülmüş. Ancak median 77 aylık bir takip sonunda TY ve OS her iki grupta benzer bulunurken 6 yıllık TRM AHKHN yapılan grupta daha uzun görülmüş (%16 vs %3, $p<0.001$).

Miyelom tedavisinde yeni kullanılan ilaçların artmasına rağmen yüksek riskli MM sonuçları hala kötüdür. Yüksek riskli hastalık genellikle; t(4,14), t(4,16), t(4,20), 1q amplifikasyonu veya 1q delesyonu, 17p delesyonu ve kromozom 13 delesyonu ile tanımlanmaktadır. Bu grup, yeni tanı hastaların yaklaşık %20'sini kapsamaktadır ve erken nüks ve ölüm oranları yüksektir. Küçük bir grup MM hastası da yüksek riskli kromozomal belirteçleri olmasa da agresif klinik seyir gösterebilmektedir. Bu gruptaki hastalar; OPKHN sonrası 12 aydan erken nüks eden ve plazma hücreli lösemisi olanlardır.

Yüksek riskli hastalarda AHKHN etkinliğini değerlendiren ilk prospektif ve randomize çalışma IFM99-03 çalışmasıdır. Bu çalışmada del(13q) olan ve beta 2 mikroglobulini yüksek olan

hastalara tandem OPKHN veya OPKHN sonrası AHKHN yapılmış. İki grup arasında PFS açısından fark gözlenmezken Oto/Allo grubunda OS daha kısa görülmüştür (34 ay vs 48 ay; $p=0,07$). EBMT-NMAM200 çalışmasında; del(13q)'sü olan hastalarda Oto/Allo grubunda tandem OPKHN grubu ile karşılaştırıldığında sağ kalım avantajı gözlenmiştir; PFS ve OS sırasıyla %21 ve %47 vs %5 ($p=0.026$) ve %31 ($p=0.154$).

Tandem OPKHN ve OPKHN sonrası indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi (RIC) ile AHKHN yapılan çalışmalar arasında farklı hazırlama rejimelri ve yeni nesil ilaçların kullanımı nedeniyle yüksek oranda heterojenite mevcuttur ancak Oto/RIC-Allo hastalarında TRM riskinin ve TY oranlarının yüksek olduğu ve PFS veya OS avantajının olmadığı görülmektedir.

3. Graft Seçimi

3.1. Kemik iliğine karşı Periferik kan hematopoetik kök hücrelerinin kullanımı

1994 yılından beri mobilize edilmiş periferik kan (PK) hematopoetik hücreleri, kök hücre kaynağının karşılaştırmalı prospektif çalışması olmamasına rağmen graft kaynağı olarak kullanılmaktadır. Graft kaynağını değerlendiren en geniş retrospektif çalışma EBMT tarafından yapılmıştır. 1983 ve 1993 ($n=334$ hepsi kemik iliği (Kİ) kaynaklı) yılları arasında yapılan nakiller ile 1994 ve 1998 ($n= 223$ Kİ, $n= 133$ PK) yılları arasındaki nakiller karşılaştırılmıştır. Erken ve geç dönemdeki nakiller karşılaştırıldığında median bütün sağ kalım (OS) sırasıyla, 10 ve 50 ay olarak bildirilmiştir. Bu artışın sebebi olarak da TRM oranlarındaki azalma, destek tedavinin daha iyi yapılıyor olması ve enfeksiyon kontrolündeki gelişmeler üzerinde durulmaktadır. PK kullanımı ile OS yararına belirgin etkisi olmadan erken engraftman görülmüştür.

3.2. Donör Seçimi

AHKHN planlanan bir hastada geleneksel olarak kardeş verici kullanımı ilk tercihtir. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda uygun kardeş verici bulunamamaktadır. Kröger ve arkadaşlarının yapmış olduğu faz II çok merkezli bir EBMT çalışmasında, 49 nüks miyelom hastasına OPKHN sonrasında akraba dışı vericiden (ADV) AHKHN yapılmıştır. HLA tam uyumlu ve uyumsuz nakiller karşılaştırıldığında; 1 yıllık TRM oranı %10'a karşı %53 olarak bildirilmiştir.

Kordon kanı (KK) da akraba ve ADV adayı olmayan hastalarda alternatif donör kaynağı olarak araştırılmıştır. Daha kabul edilebilir HLA uyumsuzluğu ve düşük oranlarda akut ve kronik

GVHH görülmesi KK en büyük avantajları iken gecikmiş nötrofil ve trombosit engraftmanı ile yüksek oranlarda graft kaybı görülmesi en büyük dezavantajıdır. Japon Miyelom Grubu'nun yapmış olduğu bir çalışmada; KK ile RIC/AHKHN yapılan 86 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde 6 yıllık PFS ve OS oranlarını sırasıyla, %13 ve %15,2 olarak bildirmişlerdir ve 2 yıllık nüksüz mortalite (NRM) oranı ise %39 ve TRM ise %6,2 olarak görülmüştür. Kronik GVHH gelişen, erken nakil yapılan ve tandem OPKHN sonrası RIC-KK ile APKHN yapılan hastalarda OS daha iyi olduğu özellikle vurgulanmıştır.

Haploidentik vericilerin kullanıldığı yayınlar da mevcuttur. İlk yayın; 2011-2017 yılları arasında nakil sonrası siklofosfamid (PTCy) içeren hazırlama rejimleri kullanılarak haplo-HKHN nakil yapılan 30 çok sıra tedavi almış nüks MM hastasını içermektedir. Median 24 aylık takipte; 18. ayda akut GVHH oranı %29, kronik GVHH oranı %7, NRM oranı %10 ve nüks oranı ise %42 olarak bildirilmiştir. Nakil sonrası 30. günde nötrofil ve trombosit engraftman oranları ise sırasıyla; %87 ve %60 olarak gözlenmiştir. En geniş seri ise EBMT ve CIBMTR tarafından yayınlanmıştır; 2008-2016 yılları arasında haploidentik nakil yapılan 96 nüks MM hastasının sonuçları değerlendirilmiştir. Bu hastaların %81'inde PTCy kullanılırken %65'inde PK graft olarak tercih edilmiştir. 2 yıllık PFS, OS ve NRM oranları sırasıyla; %17, %48 ve %21 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların ilk 100 günde evre II-IV aGVHH oranı %39 ve 2 yılda kronik GVHH oranı %46 olarak belirtilmiştir ve kemik iliği ve PTCy kullanımının OS üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

3.3. Graft Manipülasyonu

CD34+ selektif graftlar ile GVHH insidansı düşük, GVM etkisi ile beraber yüksek nakil sonrası nüks oranları bildirilmiştir. T hücre depleasyonu ile GVHH profilaksisi için efektif olmakla birlikte bozulmuş immün rekonstrüksiyon ve yüksek graft kaybı ve nakil sonrası lenfoproliferatif oranları bildirilmiştir. ATG'nin hazırlama rejimindeki yeri ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Soiffer ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmada; T hücre depleasyonu yapıla graftlarda GVHH oranının düşük ancak PFS'nin kötü olduğu görülmüştür.

Kırk dört nüks etmiş ve yüksek riskli MM hastasına CD34 seleksiyonu yapılarak AHKHN yapılmıştır. Nakil sonrası 4-6. ayda başlanarak HLA-tam uyumlu vericisinden düşük doz (5-5-10x 10⁵ CD3⁺/kg) profilaktik DLI yapılmıştır. Sonucunda da; 2 yıllık PFS ve OS oranları sırasıyla; %31 ve %54'tür ayrıca akut GVHH oranı ise %2 olarak bildirilmiştir.

4. Hazırlama Rejimleri

4.1. Miyeloablatif Hazırlama Rejimi

Otolog hematolojik düzelmenin sağlanamayacağı dozlarda tüm vücut ışınlama (TBI) veya kemoterapi verilmesine miyeloablatif (MA) denilmektedir. MM’da allojeneik nakil yapılan ilk çalışmalarda MA hazırlama rejimelri kullanılmıştır. Bu çalışmaların ortak problemi, uzun süreli remisyon sağlanan hastalarda transplant ilişkili mortalite (TRM) oranlarının GVHH, enfeksiyon ve rejim ilişkili toksisiteler nedeniyle yüksek olması idi. S9321 klinik çalışmasında AHKHN kolundaki hastalara (n=36) melfalan ve TBI içeren MA hazırlama rejimi verilmiştir. TRM oranının %53 olarak görülmesi üzerine çalışmanın AHKHN kolu erken kapatılmıştır. Bir başka prospektif çalışma da Hematologie Oncologie Volwassenen Nederland (HOVON) tarafından yapılmış olup HLA-identik kardeşi olan 53 miyelom hastasına T hücre ayıklanmış AHKHN yapılmıştır. AHKHN sonrası median progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve OS sırasıyla; 17 ve 25 ay olarak bildirilmiştir. Yayın sırasında hastaların %6’sında TY devam etmekteymiş. AHKHN yararlı olabileceği prognostik faktörler değerlendirildiğinde; nakil öncesi hastalık yükü düşük olanlar ve ilk basamak tedavi sonrası nakil olanların daha çok nakilden faydalandığı görülmüştür.

4.2. Nonmiyeloablatif/İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlık Rejimi

Nonmyeloablatif (NMA)/İndirgenmiş yoğunlukta (RIC) hazırlama rejimleri; MA rejimlerle gözlenen GVM etkisini azaltmadan TRM’yi düşürmesi planlanarak 1990 yılında geliştirilmiştir. Bu yaklaşımla MAC allograftlarla karşılaştırıldığında düşük TRM oranları elde edilmiştir. Geniş bir EBMT analizinde; RIC hazırlama rejimi ile AHKHN yapılan 229 miyelom hastasında 1 yıllık TRM oranı %22 olarak bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda hazırlama rejiminin yoğunluğu ile yüksek akut GVHH ve TRM oranlarının, erken nüksün ve düşük OS oranlarının ilişkisi gösterilmiş olup AHKHN sonrası TRM için ana belirleyici ise öncesinde OPKHN yapıp yapılmamasıdır. Bu da yüksek doz melfalana ait toksisite ile ilişkilendirilebilir.

5. GVHH Profilaksisi

Standart kullanılan kalsinörin inhibitörü (CNI) temelli tedavi seçenekleridir. Bortezomib kullanımını destekleyen prelinik veriler bulunmaktadır. HLA uyumsuz AHKHN yapılan hayvan modellerinde; bortezomibin NF-KB yolağı (alloreaktif T hücre aracılı GVHH) üzerinden proteazom inhibisyonu gerçekleştirildiği gösterilmiştir. Proteazom inhibitörleri,

alloreaktif T lenfositlerinin proliferasyonunu engeller, Th1 hücrelerini baskılar ve antijen sunma kapasitesini etkilemektedir.

Fludarabin ve busulfan kullanılarak RIC hazırlama rejimi ile yapılan AHKHN’de bortezomibin nakil sonrası 1, 4 ve 7. günlerde CNI ve metotreksat profilaksisine eklenmesi ile grade II-IV akut GVHH oranı %22, 1 yıllık kronik GVHH oranı %29 ve 2 yıllık TRM oranı ise %11 olarak bildirilmiştir.

6. Sonuç

MM tanılı hastalarda AHKHN’nin yerinin değerlendirildiği ASBMT, EBMT, IMWG ve BMTCTN ortak toplantı sonuçlarında; 24 aydan erken sürede nüks görülen uygun hastalarda (OPKHN yapılmış veya yüksek riskli (sitogenetik olarak, extramedüller hastalık ve plazma hücreli lösemi varlığında) ve kurtarma tedavisine yanıt vermiş olan) klinik araştırma dahilinde AHKHN yapılabileceği vurgulanmıştır. Nakil sonrası idame tedavinin yeri için ileri çalışmaların gerekliliği ile indüksiyon tedavisi sonrası nüks eden hastalarda kurtarma tedavisi olarak AHKHN’nin yerinin aydınlatılması için prospektif randomize çalışmaların gerektiği de ayrıca belirtilmiştir.

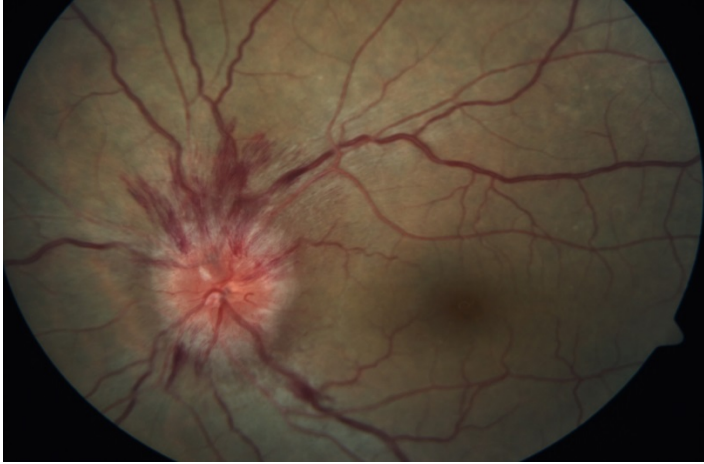
Sonuç olarak; indüksiyon tedavisinde sağ kalım avantajının olmaması ve kurtarma tedavisinde de kötü sonuçları nedeniyle AHKHN klinik araştırma dahilinde önerilmektedir. Yeni nesil ilaçların AHKHN’ne eklenmesinin önemi ve klinik yararı için ileri çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca yüksek riskli hastalar için indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi ile AHKHN araştırmaları devam etmektedir.

OLGU TARTIŞMASI-1

Yazar: Dr.Mustafa Merter

OLGU

Kırk iki yaşında kadın hasta 5 yıl önce Ig G kappa, ISS evre 3 multiple myelom tanısı almış. Üç kür VAD protokolü verilen hastada yanıt alınamayınca 2 kür bortezomib ve deksametazon tedavisi verilmiş. Bu tedavi ile kısmi yanıt alınan hastaya otolog kök hücre nakli yapılmış. İdame ve konsolidasyon tedavisi almayan hastada 2 yıl sonra klinik ve biyokimyasal nüks gelişmiş. İki kür bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon tedavisi ile kısmi yanıt alınan hastaya 2 kür bortezomib, lenalidomid ve deksametazon tedavisi verilmiş. VRD ile çok iyi kısmi yanıt alınan hastaya ikinci otolog kök hücre nakli uygulanmış. İkinci nakilde sonra da konsolidasyon ve idame tedavisi verilmeyen hasta tam yanıt ile 2 yıl izlenmiş. İki yıl sonra baş ağrısı şikayeti gelişen hastanın bu esnada yanıtı biyokimyasal olarak tam yanıt idi. Baş ağrısı şikayeti üzerine yapılan kraniyal ve tüm spinal kanal manyetik rezonans görüntülemesinde eski litik lezyonları dışında özellik yoktu. Hastaya yapılan göz dibi muayenesinde(Resim-1) papil ödem izlendi.



Bunun üzerine tanısal lomber ponksiyon uygulandı. BOS'tan gönderilen akım sitometri ve sitoloji incelemeleri sonunda BOS'ta %80 plazma hücre infiltrasyonu izlendi. Hastaya eş zamanlı olarak intratekal kemoterapi, karfilzomib, lenalidomid ve deksametazon protokolü ve santral sinir sistemi ışınlanması başlandı. Hastanın baş ağrısı şikayetinde dramatik düzelme oldu. Beş kür KRD ve 6 kür intratekal kemoterapi sonrası yapılan BOS incelemesinde tutulum yoktu. Hasta için bu dönemde allojeneik kök hücre nakli için donör taraması başlatıldı. Tam uyumlu kardeş donörü olmayan hastanın ulusal kök hücre bankasından 13 adet tam uyumlu akraba dışı verici bulundu. Kök hücre nakli planı yapılırken hastada şiddetli baş ağrısı, sağ gözde pitozis, şiddetli bel ve ekstremitte ağrısı gelişti. Yapılan MR incelemede sol temporal lobda 18 mm çapında kitle izlendi. BOS incelemesinde plazma hücre infiltrasyonu mevcuttu. Hastaya pomalidomid ve deksametazon tedavisi başlandı. Fakat yanıt yavaş olduğu ve ağrı nedeniyle hastanın kliniği kötü olduğu için hastanın tedavisine santral sinir sistemine geçişi iyi olan bir alkilleiyici olması nedeniyle temozolomid eklendi. Bu tedavinin ilk kürü sonunda

hastanın ağrı şikayeti tamamen kayboldu. Hastaya 3 kür sonrası thiotepa ve melfalan içeren bir hazırlık rejimi ile allojeneik kök hücre nakli planlandı.

TARTIŞMA

Santral sinir sistemi(SSS) tutulumu tüm multiple myeloma vakalarının %1'inde görülür. Ortanca sağkalım bu vakalarda 3 ile 7 ay arasındadır. SSS tutulumu bu hastalarda 4 şekilde karşımıza çıkabilir; kafatasından uzanımla bası yapan, dura ya da leptomeninkslerden köken alan, nazofarinks müköz membranlarından köken alan plazmasitomlar ve intraparakimal lezyonlar şeklinde(1). Sıklık sırasına göre konfüzyon, ekstremitte güçsüzlüğü, baş ağrısı başta olmak üzere çok çeşitli nörolojik semptomlarla karşımıza çıkabilirler(2). Oldukça nadir görülmesi nedeniyle multiple myelomda SSS tutulumunda standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Literatür incelendiğinde çoğunlukla vaka sunumlarına ya da küçük vaka serilerine rastlanmaktadır. Majd ve ark.'nın yayınladığı 9 vakalık bir seride hastaların ISS evrelerinin SSS tutulumu açısından prediktif olmadığı, hastaların çoğunda kötü sitogenetik özelliklerin izlendiği ve 2 vakada görüntülemenin tıpkı bizim vakamızın başlangıç döneminde olduğu gibi normal olduğu görülmektedir(3). Chen ve ark.'nın yayınladığı 37 vakalık başka bir seride en çok yaşayan 9 hastanın tedavilerinin ortak noktasının radyoterapi olduğu görülmüştür(4). Multiple myelomada plazma hücrelerinin kemik iliği mikroçevresine bağımlılığı bilinmektedir. Fakat plazma hücreleri plevral sıvı ve BOS'ta var olmaya başladıklarında hücrel karakterlerinde değişiklikler gelişmiş olabilir. Marchesi ve ark.'larının yayınladığı 6 vakalık çalışmada plevral mai ve BOS'tan elde edilen plazma hücrelerinde kötü prognostik belirteç olarak bilinen CD28 ifadesi bir hasta hariç hepsinde izlenmiştir(5). Dokuz vakalık başka bir seride ise bir hasta hariç hepsinde p53 delesyonu izlenmiştir(6). SSS tutulumunun multiple myelomada prognozu oldukça kötü olmakla birlikte yeni nesil ilaçların prognozu iyileştirici etkisi de tartışmalıdır. Dimopoulos ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yeni nesil ilaçların toplam ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi izlenmediği gibi yeni nesil ilaçlarla tedavi edilen hastalarda sağkalımın daha da kısaldığı izlenmektedir(7). Buna karşı Gozzetti ve ark.'nın yayınladığı 50 vakalık bir seride ise yeni nesil ilaçlar ile hem sağkalım hem de yanıt oranlarında düzelme izlenmektedir(8). Proteozom inhibitörlerinin SSS geçişi oldukça az olmakla birlikte SSS tutulumu olan hastalarda kan beyin bariyerinin bozulması nedeniyle bu ilaçların etkili olabileceği düşünülmektedir. Lenalidomid ve daha fazla oranda olmak üzere pomalidomid SSS'ne geçişi iyi olan ilaçlardır.

SSS tutulumlu multiple myelomalı hastalarda allojeneik kök hücre nakli ile ilgili deneyim son derece azdır. Literatürde bildirilen 2 vakaya rastladık. Bunlardan biri 60 yaşında kadın hasta ve remsiyonda iken SSS tutulumunda 25 ay sonra GVHD nedeniyle kaybedilmiş(9). Diğer vaka ise 42 yaşında erkek ve allojeneik kök hücre naklinden 1 yıl sonra SSS hastalığı nüks etmiş. Hastaya DLI, intratekal kemoterapi ve radyoterapi verilmiş. Bu tedaviler ile remisyon elde edilse de hastanın sonraki akıbeti hakkında başka bilgiye ulaşamadık(10).

Sonuç olarak multiple myelomada SSS tutulumu yönetmesi oldukça zor bir klinik durum olup bu durumda standart bir yaklaşımın olmaması, yeni nesil ilaçların SSS geçişlerinin tartışmalı olması, SSS tutulumunun çoğunlukla hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkması ve çoğunlukla sitogenetik olarak kötü risk faktörlerini de beraberinde bulundurması böyle hastaları takip eden hekimlerin işini daha da zorlaştırmaktadır. SSS tutulumlu multiple myeloma hastaları ile ilgili daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERANSLAR

- 1- Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4):673-88.
- 2- Nieuwenhuizen L, Biesma DH. Central nervous system myelomatosis: review of the literature. *Eur J Haematol.* 2008 Jan;80(1):1-9.
- 3- Majd N, Wei X, Demopoulos A. Characterization of central nervous system multiple myeloma in the era of novel therapies. *Leuk Lymphoma.* 2016 Jul;57(7):1709-13.
- 4- Chen CI, Masih-Khan E, Jiang H. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol.* 2013 Aug;162(4):483-8.
- 5- Marchesi F, Masi S, Summa V. Flow cytometry characterization in central nervous system and pleural effusion multiple myeloma infiltration: an Italian national cancer institute experience. *Br J Haematol.* 2016 Mar;172(6):980-2.
- 6- Chang WJ, Kim SJ, Kim K. Central nervous system multiple myeloma: a different cytogenetic profile? *Br J Haematol.* 2014 Mar;164(5):745-8.
- 7- Katodritou E, Terpos E, Kastiris E. Lack of survival improvement with novel anti-myeloma agents for patients with multiple myeloma and central nervous system involvement: the Greek Myeloma Study Group experience. *Ann Hematol.* 2015 Dec;94(12):2033-42.
- 8- Gozzetti A, Cerase A, Lotti F. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients. *Cancer.* 2012 Mar 15;118(6):1574-84.
- 9- Fassas AB, Muwalla F, Berryman T. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *Br J Haematol.* 2002
- 10- Quach H, Ryan G, Ganju V. Effective treatment of leptomeningeal multiple myeloma with total craniospinal irradiation supported by second allogeneic donor stem cell infusion. *Bone Marrow Transplant.* 2005.

Relaps Refrakter Seyreden Multiple Myelomlu Vaka

Yazar: Dr. Gültekin Pekcan

Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi

Multiple myelom tüm kanserlerin %1'ini, tüm hematolojik kanserlerin ise %10'unu oluşturur. Hastalığın şu anki tedavilerle kür şansı yoktur. Hastaların neredeyse tümü sonunda relaps eder.

Bu vaka sunumunda; indüksiyon tedavisi sonrası otolog nakil olup idame tedavi sonrası relaps refrakter seyreden bir vaka bildirmekteyiz.

Olgu: 59 yaşında bayan hasta Ocak 2015'de acil servise düşme nedeniyle başvuruyor. Yapılan tahlillerinde Hgb: 8.8g/dL, lökosit: $6 \times 10^9/L$, plt: $319 \times 10^9/L$, Albumin: 3,6 g/dL, T.Protein: 9,9 g/dL olarak saptandı. Serum kalsiyum, kreatinin ve LDH normal olarak saptandı. Çekilen Thorako-lomber MR'ında T5 seviyede kompresyona bağlı yükseklik tespit edilen hasta hematoloji BD'na konsulte edildi. Yapılan tetkiklerinde IgA: 30,3 g/L, IgM :0,21 g/L, IgG: 4,54 g/L, kappa(serum):11.5 g/L, lambda (serum): 0,42 g/L, K/L:27 (1.35-2.65), serbest kappa(serum):47,8 mg/L, serbest lambda (serum):9,0 mg/L saptandı. Serum protein elektroforezinde gamma bölgesinde paraprotein(%16,4) ve serum immunfiksasyondada IgA Kappa biklonal gamapati tespit edildi. Beta2 mikroglobulin düzeyi 2,95mg/L (ISS Stage 1) ölçülen ve FISH incelemesinde 13q34+ tespit edilen hastaya IgA Kappa multiple myelom tanısı konuldu. Dört kür VCD sonrası yanıt değerlendirmesi VGPR olan hastaya Haziran 2015'te OPKHN yapıldı. Nakil sonrasında tam yanıt olarak değerlendirildi ve ixazomib idame tedavisi için klinik çalışmaya alındı. Hasta Aralık 2016'da IgA'da artış(30,6 g/L), serum kapa artışı (31,3 g/L), serum protein elektroforezinde monoklonal pik, serum immun fiksasyonda IgA kappa monoklonal gamapati ve çekilen MR'da thorokal bölgede kemik lezyonu tespit edilen hasta relaps olarak değerlendirildi. Hasta başka bir klinik çalışmaya alındı ve 4 kür revlimid-deksametazon tedavisi sonrası hastalığı progres olarak değerlendirildi. Daha sonra hastaya Ağustos 2017'de KRD tedavisi başlandı. Aralık 2017'de değerlendirilen hastanın KRD tedavisine yanıtı olmadığı görüldü. Hastaya 2. OPKHN planlandı. Nakil hazırlıkları yapılırken Mart 2018'de hasta ABY ve pnömoniye bağlı sepsisten ex oldu.

Multiple myelom tedavisinde kür olmadığından neredeyse hastaların tümü sonunda relaps eder. Bizim hastamız indüksiyon ve otolog nakil tedavisine çok iyi yanıt verdikten sonra nüks etti. Nüks sonrasında uygulanan 2 sıra tedaviye yanıt vermedi. Multiple myelom tedavideki gelişmelere rağmen hala kür edilebilen bir hastalık değildir. Relaps eden hastada her rejim sonrası remisyon süresi kısalmır. Relaps zamanı, önceki tedavilere cevap, relapsın saldırganlığı, hastanın performansı gibi durumlar relapsta seçilecek tedaviyi belirler. Hastalığın seyrinde relaps neredeyse tüm hastalarda görülür. Tedavideki gelişmelere ve seçeneklerin artmasına rağmen sonuçta relaps ciddi oranda morbidite ve mortaliteye neden olur.

SEKONDER PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ OLGUSU

Yazar: Dr. Birsen Sahip¹

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Plazma hücreli lösemi, periferik kanda çok sayıda dolaşan plazma hücrelerinin varlığı ile karakterize agresif bir multipl miyelom varyantıdır(1).İlk PHL vakası 1906 yılında Profesör Dr.A. Gluzinski ve Dr. M. Reichenstein tarafından bildirilmiştir.Daha sonra, 1974'te Noe IPand Kyle RA, PHL için günümüzde hala kullanılan ilk tanı ölçütlerini belirlemiştir(2). PHL tanısı periferik beyaz küre sayısının %20 sinden fazlasının monoklonal plazma hücresi ya da periferik total monoklonal plazma hücre sayısının 2000/μl den fazla olması ile konur. PHL, primer; de novo veya daha önce bilinen multipl miyelomun lösemik transformasyonu sonucu sekonder oluşur(2).

Olgu:73 yaşında kadın hasta. Acil servise yaklaşık 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı, halsizlik ve son 1 haftadır olan bulantı-kusma şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmişinde diyabetes mellitus, hipertansiyon ve 3 yıl önce geçirilmiş lomber disk hernisi operasyon öyküsü mevcut.Fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinç açık, oryante-koopere. Skleralar soluk, turgor tonusu hafif azalmış, dili kuru, hepatomegali-splenomegali-periferik palpabl lenfadenomegalisi yok, diğer sistem muayeneleri normal. Acilde yapılan ilk tetkiklerde hb:7,8 gr/dl, hct:23, mcv:88, wbc:7800, ne:3600, lenfosit:2000, trombosit:132,000, total prot:11, albumin:3,4 düzeltilmiş ca:12,1 LDH:79, üre:45, kreatinin:1,6 ürik asit:11,4 ESH:88 olan hasta multipl myelom ön tanısı ile interne edildi. Serum Ig A:62 (0,82-4,53), total kappa:76 (6,2-13,5), serum protein elektroforezinde M piki,serum immünfiksasyon elektroforezinde Ig A kappa monoklonal gammopati, 24 saatlik idrarda 550 mg/gün proteinüri, serum B2-Mikroglobin düzeyi:5,8 mg/L olarak izlendi. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılan hastanın flow ve patolojisi multipl myelom olarak sonuçlandı. Hastaya Ig G kappa multipl myelom ISS evre III tanısı ile Vel-Dex (bortezomib 1,3 mg/m², dexametazon 20-40 mg) protokolü başlandı. 4 kür Vel-Dex sonrasında VCD (bortezomib 1,3 mg/m², siklofosfamid 500 mg, dexametazon20-40 mg) protokolüne geçildi. 4 kür VCD sonrası yanıt değerlendirmesinde tam yanıt alınan hastada mevcut tedavisi 9 küre tamamlandı. 9 kür VCD sonrasında yanıt değerlendirmesinde ise tam yanıt cevabının devam ettiği izlendi. 3.ay kontrolünde Ig A:6,33 total kappa:10, total protein:8,1 serum immünfiksasyon elektroforezinde; IgA kappa monoklonal gammopati izlenen hasta nüks kabul edilerek Len-Dex(Lenalidomid 25 mg po,1-21 gün,20 mg Dx 1,8,15,22) protokolüne geçildi. 3.ay yanıt değerlendirmesinde kısmi yanıt alınan hastada mevcut protokol ile tedavisine devam edildi. 6.ay kontrolünde ise total protein:9,8 Ig A:32 kappa:21, serum İFE:IgA kappa MG ,wbc:19.700 hb:7,6 gr/dl plt:14,000 olarak izlendi.Hastanın periferik

yaymasında her alanda plazma hücresi izlendi. Periferik kan flow sitometri sonucu %80 plazma hücresi olan hasta sekonder plazma hücreli lösemi tanısı aldı. Hastaya VDT-PACE (bortezomib, dexametazon, thalidomide, sisplatin, adriamycin, siklofosfamid, etoposid) protokolü başlandı. Tedavinin 3.gününde hasta kaybedildi.

Sonuç:PHL kötü prognozlu bir plazma hücreli diskrazisidir. Primer PHL’de kemoterapi tedavisi ile ortalama sağkalım 2-8 ay iken Sekonder PHL de R/R-MM sonucunda meydana geldiğinden ortalama sağkalım 1 aydan daha azdır(3). PHL tedavisini araştıran prospektif randomize bir çalışma hala yapılmamıştır. Öneriler temel olarak küçük retrospektif serilerdeki verilerden, vaka raporlarından ve multipl miyelomlu hastalardan gelen verilere dayanmaktadır(4).

Kaynaklar

- 1.Rafael Fonseca Blood 2009 114:SCI-4
2. Niels W.C.J. vande Donk, et al. Blood-2012
3. J.Family Med Prim Care. 2018 Mar-Apr; 7(2): 461–465.doi:
4. Tiedemann RE, et al. Leukemia 2008; 22:1044.