



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

MULTİPL MYELOM

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.02 - Ekim 2016

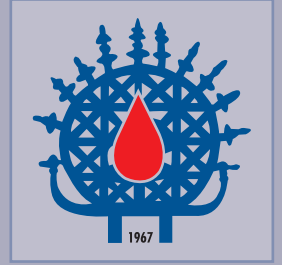
www.thd.org.tr

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2016

MULTİPL MYELOM TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.02 - Ekim 2016

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





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

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

Tüm hakları saklıdır.

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

ISBN: 978-605-4334-69-8

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Ekim 2016



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

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

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. 613. Sok. No: 8, 06550 Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

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

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27

Baskı: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.

Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4. Levent / İSTANBUL



İÇİNDEKİLER

Önsöz	VI
Önsöz	VII
Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu.....	VIII
Kısaltmalar	IX
MULTİPL MYELOM TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	
MULTİPL MYELOM	1
TANI VE RİSK BELİRLEME	1
MULTİPL MYELOM'DA TEDAVİ	6
YENİ TANI ALMIŞ MULTİPL MYELOM'DA ÖN DEĞERLENDİRME VE TEDAVİ YAKLAŞIMI	6
Laboratuvar Tetkikleri.....	6
Görüntüleme.....	6
Kemik İliği İncelemeleri	8
TEDAVİ.....	9
RELAPS REFRAKTER MULTİPL MYELOM'DA TEDAVİ YAKLAŞIMI	13
IMWG Yanıt Kriterleri ve MRD	20
MULTİPL MYELOM TEDAVİ PROTOKOLLERİ.....	21
MULTİPL MYELOMDA YENİ İLAÇLAR İLE YAN ETKİ YÖNETİMİ	24
PROTEAZOM İNHİBİTÖRLERİ.....	24
Bortezomib	24
Periferik Nöropati	24
Trombositopeni	26
Özel Durumlar ve Bortezomib Uygulanması ile İlişkili Öneriler.....	29
Karfilzomib.....	29
İxazomib	31
İMMÜNOMODÜLATUVAR İLAÇLAR	31
Talidomid.....	31





İÇİNDEKİLER

Teratojenite	31
Periferik Nöropati	32
Lenalidomid	34
Pomalidomid.....	35
Teratojenite	37
İNSAN CD38 MONOKLONAL ANTİKORU	37
Daratumumab	37
Tromboz Profilaksisi	39
MULTİPL MYELOM'DA BİSFOSFONAT TEDAVİSİ	40
Zoledronat	41
Pamidronat	42
Klodronat Oral	42

TABLolar

1. Myelom ilişkili ve myelom öncülü durumların tanı kriterleri	2
2. Myelom tanımlayıcı olaylar	3
3. Güncel risk belirleme sistemleri.....	3-4
4. Multipl myelomda yüksek riski belirleyen faktörler	4-5
5. Myelom öncülü durumlarda riski belirleyen faktörler	5-6
6. Multipl myelom ve öncül myelom durumlarında görüntüleme yöntemlerinin kıyaslanması	7-8
7. Multipl myelomda yanıt değerlendirme	18-19
8. Multipl myelom hastalarının tedavisinde sık kullanılan tedavi protokolleri	21-22-23
9. Bortezomib ilişkili periferik nöropati ve elektrofizyolojik veri değerlendirmesi	25
10. National Cancer Institute periferik nöropati için toksisite kriterleri.....	25
11. Periferik nöropati derecesine göre yan etki yönetimi.....	26
12. Bortezomib ile ilişkili trombositopeni yan etki yönetimi.....	26



İÇİNDEKİLER

13. Bortezomib ile ilişkili nötropeni yan etki yönetimi.....	27-28
14. Bortezomib ile ilişkili müdahale gerektiren diğer yan etkiler.....	28
15. Bortezomib ve yaşla ilişkili doz ayarlamaları.....	29
16. Karfiltzomib ve yan etkilere yaklaşım.....	29-30
17. Talidomid ile ilişkili periferik nöropati ve doz ayarlaması.....	33
18. Talidomid periferik nöropati ve tromboz dışı yan etkiler ve yönetimi.....	33
19. Talidomid ve yaşla ilişkili doz ayarlamalar.....	34
20. Lenalidomid ve hematolojik yan etkilere yaklaşım.....	34
21. Lenalidomid ve böbrek yetmezliği derecesine göre önerilen dozlar.....	35
22. Pomalidomid ve hematolojik yan etkilerde yaklaşım.....	36
23. Multipl myelomda yeni ilaçlar ve doz değişiklikleri.....	38
24. Multipl myelomda deksametazon ve yaş ile ilişkili doz değişiklikleri.....	39
25. Multipl myelomlu hastalarda venöz tromboemboli riskleri.....	39
26. Lenalidomid, talidomid ve pomalidomid kullanımı sırasında multipl myelomlu hastada venöz tromboembolik risk durumuna göre önerilen koruma.....	40

ŞEMALAR

1. Yeni tanı multipl myelom hastalarında uluslararası merkezlerde uygulanan tedavi seçeneklerinin şeması.....	13
2. Relaps refrakter multipl myelomda tedavi algoritması.....	17





ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun ilk sürümü 2010 yılında yayımlanmış ve 2013 yılında güncellenmiştir.

Hematoloji alanında bilgiler sürekli güncellenmekte ve tedavi algoritmaları değişmektedir. Bu nedenle tekrar güncellenen kılavuz ile üyelerimiz ve hekimlerimiz yanısıra sağlık otoritemize de yardımcı olmak en büyük görevlerimizin başında gelmektedir.

Kılavuzlarımızın kolay ulaşılabilir olması için büyük çaba harcamakta ve hem elektronik hem de basılı olarak yayınlamaktayız. Kılavuzun hazırlanmasında yoğun emek ve ayırdıkları zaman için Multipl Myelom Bilimsel Alt Komite başkanı Prof. Dr. Güner Hayri Özsan ve BAK sekreterlerine, kılavuz web sayfamızda askıda iken görüş bildiren tüm değerli üyelerimize çok teşekkür ederim. Bu ve benzeri eğitim kitapçıklarının camiamız ve ilgili kurumlarımıza yararlı olması dileklerle yönetim kurulumuz adına saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir

Türk Hematoloji Derneği Başkanı



ÖNSÖZ

Hematolojinin bir çok alanında olduğu gibi Multipl Myelom'da da gelişmeler hızla devam etmekte ve tedaviye yeni eklenen ilaçlar ve kombinasyonlar sayesinde yaşam beklentisi giderek artmaktadır. Tedaviye talidomid gibi bir immün modülatör ilacın girmesi ve ardından da proeozom inhibitörü olan bortezomibin eklenmesi bir çok tedavi şema akışında değişikliğe neden olmuş ve zaman içinde bu gruplara yeni formülasyonlar da eklenmiştir. Özellikle tedavi dinamiğinde olumlu gelişmelere yol açan bu yenilikler kılavuzların da daha sık güncellenmeleri gereksinimini ortaya koymuştur.

Bu rehberi hazırlarken özellikle güncel bilimsel bilgiler dikkate alınmış ve bu bilgiler ışığında öneriler oluşturulmuştur. Şüphesiz ki bu alandaki gelişmeler devam edecek ve bir süre sonra bu kılavuzun da yenilenmesi elzem olacaktır. Yenilenmiş bu kılavuzumuzun gerek hastaları tedavi eden hematologlara gerekse de geri ödeme kurumlarına da kaynak oluşturacağını düşünmekteyiz.

Öncelikle bu rehberin ortaya çıkışında 2010 yılında yapılan çalıştayla büyük katkıları olan Levent Ünder ve çalışma grubuna ve 2013 yılında güncelleyen alt komite başkanı Yıldız Aydın ve ekibine teşekkürü borç bilirim.

Bu güncellemenin hazırlanmasında çok büyük emekleri olan alt komite çalışma arkadaşlarım Orhan Sezer, Anıl Tombak ve Ömür Gökmen Sevindik'e çok çok teşekkür ederim. Ayrıca yaptığımız iki alt komite toplantısında katkılarını sunan Güçhan Alanoğlu, Meral Beksac, Sevgi Kalayoğlu Beşişik, Zahit Bolaman, Ahmet Muzaffer Demir, Fatih Demirkan, Rauf Haznedar, Semra Paydaş, Fahir Özkalemkaş ve Levent Ünder'a ve forum duyurusu sonrasında katkılarda bulunan Murat Çınarsoy'a teşekkürlerimi sunarım.

Prof. Dr. Güner Hayri Özsan

Türk Hematoloji Derneği Genel Sekreteri
Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi Başkanı



Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu

Başkan	: Ahmet Muzaffer Demir
İkinci Başkan	: Tülin Tiraje Celkan
Genel Sekreter	: Güner Hayri Özsan
Araştırma Sekreteri	: Muhlis Cem Ar
Sayman	: Eyüp Naci Tiftik
Üyeler	: Meltem Kurt Yüksel : İlknur Kozanoğlu

Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi (2014-2016)

Başkan	: Güner Hayri Özsan
Sekreterler	: Orhan Sezer Anıl Tombak Ömür Gökmen Sevindik



KISALTMALAR:

ÇİKY	: Çok İyi Kısmi Yanıt
DH	: Durağan Hastalık
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
FLC	: Serbest Hafif Zincir
Hb	: Hemoglobin
HKHN	: Hemopoetik Kök Hücre Nakli
IgA	: Immunglobulin A İmmün
IgG	: ImmunglobulinG
IgM	: Immunglobulin M
IMIDS	: İmmun Modülatörler
ISS	: International Staging System
IMWG	: International Myeloma Working Group
KY	: Kısmi Yanıt
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LMWH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
MDR	: Minimal Rezidüel Hastalık
MGUS	: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance/ Önemi : Belirsiz Monoklonal Gamopati
MM	: Multipl Myelom
mTY	: Mükemmel Tam Yanıt
OKHN	: Otolog Kök Hücre Nakli
PCLI	: Plazma Hücre Labeling İndeks
SMM	: Sessiz Multipl Myelom
TY	: Tam Yanıt



ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2016

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



MULTİPL MYELOM

Multipl myelom (MM) plazma hücrelerinin habis bir hastalığıdır. 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.

TANI VE RİSK BELİRLEME

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. MM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu [International Myeloma Working Group (IMWG)] tarafından revize edilmiştir (Tablo 1). Belli belirteçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemede kabaca %80'inin tedavi gerektiren myeloma evrilmesi bu kriterlerin IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren myelomu tanımlayan (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı) [calcium, renal, anemia, bone (CRAB)] bulgularına üç yeni belirteç eklenmiş (SLiM - kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut manyetik rezonansda (MR) birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) ve tedavi gerektiren myelomu tanımlayan bulgular bütününe Myelom Tanımlayıcı Olaylar [Myeloma Defining Events (MDE)] adı verilmiştir (Tablo 2). Myelom için pek çok risk belirleme sistemi geliştirilmiş, bunlardan en geniş kabul gören sistem olan Uluslararası Skorum Sistemi (ISS) yakın dönemde laktat dehidrojenaz (LDH), sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde revize edilmiştir [revised ISS (R-ISS)] (Tablo 3). Yine myelom tanısı konan hastalarda hastalık



Tablo 1. Myelom ilişkili ve myelom öncülü durumların tanı kriterleri.

MGUS (önemi bilinmeyen monoklonal gamopati)	SMM (Smoldering Multipl Myelom)	Multipl myelom
<ul style="list-style-type: none">lgM dışı MGUS (lgG&lgA) (Bütün kriterler karşılanmalı)Serum M (monoklonal) proteini<3 g/dLKemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10*	<ul style="list-style-type: none">Serum M proteini ≥3 g/dL veyaİdrar M proteini ≥500 mg/24 saat ve/veyaKemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60* veAmiloidozun eşlik etmemesi ve	<ul style="list-style-type: none">Kemik iliği klonal plazma hücre oranı ≥%10* veyaBiopsisi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstraskeletüller plazmasitom ve
<ul style="list-style-type: none">IgM <3 g/dLKemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <%10*Hafif zincir MGUS (Bütün kriterler karşılanmalı)Anormal serum FLC oranı (<0,26 veya >1,65)Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (FLC oranı > 1,65 ise artmış kappa düzeyi veya FLC oranı <0,26 ise artmış lambda düzeyi)İmmündefiksasyonda lg ağır zincir karşılığının bulunmamasıKemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10*İdrar M proteini <500 mg/24 saat ve	<ul style="list-style-type: none">Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması	<p>Myelom Tanımlayıcı Olay varlığı:</p> <p>En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması (Tablo 2) veya</p> <p>En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması (Tablo 2)</p>

Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması

*Klonalite flow sitometri, immünohistokimya veya immüno Floresan yöntemler ile kappa veya lambda kısıtlılığının saptanması ile ortaya konabilir. Kemik iliği plazma hücre oranı aspirasyon veya biyopsi ile değerlendirilebilir; eğer iki değer arasında uyumsuzluk söz konusu ise yüksek değer kullanılmaktadır. SLiM ve CRAB (altta yatan plazma hücre proliferasyonu ile karakterize hastalığa atfedilecek uç organ hasarı kanıtı) bir bütün olarak Myelom Tanımlayıcı Olaylar olarak isimlendirilmiştir.



Tablo 2. Myelom Tanımlayıcı Olaylar.

SLiM kriterleri	CRAB belirti ve bulguları
<ul style="list-style-type: none"> • (S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $> \%60$, • (Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı $> 100^*$, • (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı 	<ul style="list-style-type: none"> • (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 2 mg/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: Direkt grafide, (MR) tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması

*Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır, MR: Manyetik rezonans, PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi.

Tablo 3. Güncel risk belirleme sistemleri.

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ¹	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) ²
<ol style="list-style-type: none"> 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 	<p>ISS evre gruplarına ek olarak</p> <p>Interfaz FISH ile kromozomal anomaliler:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Yüksek risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı - Standart risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu <p>LDH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi - Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi <p>Yeni risk modellemesi (R-ISS)</p>



Tablo 3. Devamı.

ISS'ye göre ortanca genel sağkalmı: ISS evre 1: 62 ay ISS evre 2: 44 ay ISS evre 3: 29 ay	R-ISS evresi: 1. ISS evre 1 ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH 2. R-ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması 3. ISS evre 3'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalmı: R-ISS evre 1: Ortanca sağkalmı erişilememiş R-ISS evre 2: 83 ay R-ISS evre 3: 43 ay
--	--

FISH: Floresan in situ hibridizasyon, LDH: Laktat dehidrogenaz.

seyrini öngördürebilen pek çok farklı, hastaya veya hastalığa özgül faktör bulunmaktadır (Tablo 4). Myelom öncülü durumlar için de geniş hasta serilerinin izlemi sonucunda ilerleme riskini öngördürebilecek belli faktörler tanımlanabilmiştir (Tablo 5).

Tablo 4. Multipl myelomda yüksek riski belirleyen faktörler.

Hastaya özgül faktörler	Hastaya özgül faktörler
<ul style="list-style-type: none">YaşKomorbiditeler (kardiyak hastalıklar, diyabetes mellitus gibi)Düşük performans durumuBöbrek hastalığı	<ul style="list-style-type: none">ISS evresi-'R-ISS' evresiKötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığıYüksek LDH plazmablastik hücre morfolojisiArtmış plazma hücre proliferasyon hızıTanıda böbrek fonksiyon bozukluğuYüksek sayıda (>400 hücre/ mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı*İlik dışı hastalık (ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi)



Tablo 4. Devamı.

	<ul style="list-style-type: none"> • Yanıtsızlık durumu (optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler) • Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler) • İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt
Kötü prognostik sitogenetik anomaliler <ul style="list-style-type: none"> • Kompleks karyotipik anomali • t(4;14), t(14,16), t(14,20) • Metafaz del 13 • del 17p • 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı) • 1p delesyonları • Hipodiploidi 	Kötü prognostik etkisi olmayan sitogenetik anomaliler (standart risk veya nötral etki) <ul style="list-style-type: none"> • t(6;14) • t(11;14) • 5q amplifikasyonu • Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir*)

ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi, LDH: Laktat dehidrojenaz.

Tablo 5. Myelom öncülü durumlarda riski belirleyen faktörler.

Yüksek riskli Smoldering multipl myelom*

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

Ek olarak diğer çalışmalarda kötü prognostik rolü gösterilmiş durumlar;

- Anormal FLC oranı (8-100)
- Del 17p, t(4,14), 1q amp
- İlerleyiş hızı
- IgA SMM
- M proteininin 4 g/dL'nin üzerinde olması
- Periferik kanda artmış dolaşan plazma hücre sayısı
- Artmış plazma hücre proliferasyon hızı



Tablo 5. Devamı.

Yüksek riskli MGUS*

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

FLC: Normal serbest hafif zincir oranı, MGUS: Önemi belirsiz monoklonal gamopati, SMM: Sessiz-sinsi myelom, IgG: İmmüoglobulin G.

MULTİPL MYELOM'DA TEDAVİ

YENİ TANI ALMIŞ MULTİPL MYELOM'DA ÖN DEĞERLENDİRME VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

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

Laboratuvar Tetkikleri

Hemogram, kreatinin, kreatin klirensi, nütrisyonel faktörler (Fe, B12) elektrolitler (kalsiyum), beta-2 mikroglobulin, LDH; serumda immüfiksasyon elektroforezi, protein elektroforezi (total protein, M-protein, albümin), kantitatif immüoglobulin düzeyleri, serbest hafif zincirler, 24 saatlik idrarda total protein ve immüfiksasyon elektroforezi (total hafif zincirler; idrarda serbest hafif zincir testi yanlış sonuç verdiği için yapılmamalıdır). Amiloidoz düşünülen hastalarda troponin ve NT-ProBNP düzeyleri bakılabilir.

Serum beta-2 mikroglobulin ve albümin seviyesi ISS prognostik skor değerlendirmesi için gereklidir.

Görüntüleme

Radyolojik iskelet taraması veya kontrast madde kullanmaksızın düşük dozlu tüm vücudun bilgisayarlı tomografisi (BT) (pozitron emisyon tomografisi ile beraber yapılan BT de kemik tutulumu açısından fikir



verir). Görüntüleme tetkiklerinin üstünlük ve kısıtlılıkları Tablo 6'da detaylandırılmıştır. Her ne kadar myelomda kemik hastalığının tanımı ve takibi için tek bir yöntemin önerilmesi mümkün olmasa da yalnızca konvansiyonel kemik taraması ile yetinilmesi günümüzde uygun bir yaklaşım olmayacaktır.

Tablo 6. Multipl myelom ve öncül myelom durumlarında görüntüleme yöntemlerinin kıyaslanması.

	Kuvvetli yönleri	Zayıf yönleri
Tüm vücut konvansiyonel kemik taraması (XRay)	<ul style="list-style-type: none"> • İnceleme alanının genişliği • En düşük maliyet • Radyasyon <BT veya PET-BT 	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük duyarlılık (özellikle erken hastalık dönemlerinde) • Osteolitik bulguyu görmek için en az %30 kortikal kemik kaybı gereksinimi • Görüntüleme süresi >BT veya PET-BT • Net değerlendirme için radyoloji uzman görüşü gerekliliği
Tüm vücut BT (Düşük dozlu BT)	<ul style="list-style-type: none"> • Duyarlılık >XR • Hızlı tüm vücut değerlendirme • Kompresyon kırıklarının instabilitesini değerlendirmede optimal tetkik • Maliyet <MR veya PET-BT 	<ul style="list-style-type: none"> • Radyasyon >XR (x1,3-3) • İntramedüller lezyonları göstermede sub-optimal • Yaygın kemik iliği tutulumunu değerlendirmede yetersiz • Net değerlendirme için radyoloji uzman görüşü gerekliliği
Tüm vücut MR (+ spinal eklenecek)	<ul style="list-style-type: none"> • Yaygın kemik iliği tutulumunu değerlendirmede üstün • Duyarlılık >XR veya BT • Maliyet <PET-BT • İyonize radyasyon yok • Beyin parenkimi ve spinal kordu görüntülemeye optimal tetkik • Patolojik kırık karakterini belirlemede optimal tetkik 	<ul style="list-style-type: none"> • Görüntüleme süresi > XR veya BT • Maliyet >XR veya BT • Görüntüleme alanı kısıtlı • Erişilebilirlik • Kloströfobi • Net değerlendirme için radyoloji uzman görüşü gerekliliği



Tablo 6. Devamı.

	Kuvvetli yönleri	Zayıf yönleri
PET-BT	<ul style="list-style-type: none">• Ekstramedüller hastalık değerlendirilmesinde optimal• Yanıt değerlendirilmesinde üstün	<ul style="list-style-type: none">• Maliyet >XR, BT, MR• Radyasyon >XR, BT, MR• Yaygın kemik iliği tutulumunu ve kafa kemiklerinin lezyonlarını değerlendirmede sub-optimal• Kemik iliği örneklem bölgelerinde yanlış pozitif sonuçlar• Erişilebilirlik• Diyabetes mellitus• Net değerlendirme için nükleer tıp ve radyoloji uzman görüşü gerekliliği

Hasta morbiditesi ve pozisyon verilebilmesi açısından tercih hasta özelliklerine göre seçilebilir, MR: Manyetik rezonans, PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi.

Kemik İliği İncelemeleri

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi. Günümüzde, prognoz belirlenmesinde ve tedavi seçiminde genetik özellikler de dikkate alınmaktadır. Bu konudaki en önemli inceleme, interfazda yapılan floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniğidir (Avet-Loiseau 2013). Bu inceleme için myelom hücrelerini ayırtmak gereklidir [cIg FISH veya hücre ayrımı (cell sorting)]. FISH, myelom hücre popülasyonunda değil de, tüm kemik iliği hücrelerinde yapılırsa, yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Günümüzde bazı merkezler MM'de metafaz elde edilmesindeki sorunlardan dolayı konvansiyonel karyotipleme (sitogenetik) yapmayı bırakmıştır. FISH ile del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), +1q veya del1p anomalisi saptanan hastalar yüksek riskli hastalardır. Bu değişikliklerden en sık görülenleri del17p, t(4;14) olup, t(14;16), t(14;20) daha az sıklıkta görülürler. Eğer yukarıda sıralanan FISH analizlerin hepsi yapılamıyor ve bir seçim yapmak gerekiyorsa, del17p ve t(4;14) en önemli incelemeleri oluştururlar. Artık başlı başına bir risk içermediği bilinmesine rağmen, del13q anomalisi,



yürürlükte olan geri ödeme koşulu gereğince hastaya bortezomib verebilmek açısından (KÜB: Terapötik endikasyonlar) önem taşımaktadır.

TEDAVİ

Yeni tanı MM hastasının tedavi aşamasında önemli bir unsur hastanın otolog kök hücre nakli (OKHN) adayı olup olmadığıdır. MM'li genç hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu standart tedavi olarak uygulanmaktadır. OKHN tam remisyon oranlarını artırmakta, progresyonsuz ve tüm sağkalımı uzatmaktadır (Moreau 2015). MM Avrupa'da ve Amerika'da en çok kök hücre transplantasyonu yapılan hastalıktır. "Genç hasta" terimi, 65 yaşını geçirmemiş hastalar için kullanılmakla birlikte, performans durumu uygun ve organ fonksiyonları yeterli olan 65 yaşının üstündeki hastalara da otolog nakil yapılabilir. Tanı anında performans ve organ fonksiyonları kök hücre nakli için uygun olmasa da, bazı hastaların durumlarının birkaç kür kemoterapi sonrası düzeliş, nakil yapılabilecek duruma gelmesi olasıdır.

Son yıllarda tartışılan bir konu da, MM'de yeni ilaçlar devrinde, bu ilaçların transplantasyonun gerekliliğini ortadan kaldırıp, kaldırmadığıdır. Bu konuda yayınlanmış (Palumbo 2014 NEJM) ve yayınlanacak bazı faz III çalışmaları (IFM/DFCI), yüksek doz melfalan ve OKHN'nin üstünlüğünü hala koruduğu yönündedir [(HOVON/EMN02)ASH 2015].

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

Son on yılda transplanta uygun hastaların başlangıç (indüksiyon) tedavisinde önemli değişiklikler yapılmıştır. Eskiden en sık kullanılan tedavi vinkristin, doksorubisin ve deksametazon (VAD) idi. Bu ilaçlardan vinkristin hem MM'de yeterli etkinliğe sahip olmadığından hem de nörotoksik etkilerinden dolayı, ilerideki dönemlerde hastaların etkili, fakat nörotoksisite yan etkisi (YE) olan bortezomib ve talidomid gibi ilaçları kullanmalarını kısıtladığından, uluslararası myelom merkezlerinde artık



kullanılmaz olmuştur. Yapılan faz III çalışmaları, yeni ilaçlardan oluşan bazı kombinasyonların, indüksiyonda VAD tedavisine olan üstünlüğünü kanıtlamıştır. Uluslararası myelom merkezlerinde bortezomib içeren üçlü bir kombinasyon indüksiyon tedavisinde standart olarak kullanılmaktadır (Sonneveld 2013, Moreau 2015). Bortezomib içeren ve içermeyen indüksiyon tedavilerini karşılaştıran faz III çalışmalarının meta-analizi, bortezomib içeren tedavilerin tam yanıt oranını, ortanca progresyonsuz sağkalımı ve 3 yıl sonraki sağkalım oranlarını anlamlı olarak arttırdığını göstermektedir (Sonneveld 2013).

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

2015 yılında yayınlanan bir randomize faz III çalışmada, kök hücre nakli öncesi verilen indüksiyon tedavisinde VCD ve PAD protokolleri karşılaştırılmıştır (Mai 2015). Bu çalışma, VCD tedavisinin, en az PAD kadar etkili olduğu, fakat bazı YE'lerinin daha az olduğu gösterdiğinden, VCD pratik açıdan uygun bir seçenek oluşturur (VDT/VCD, EHA abst).

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

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



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

Şekil 1'de yeni tanı OKHN adayı hastalarındaki tedavi akış şeması özetlenmiştir.

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

Yüksek doz melfalan genellikle 200 mg/m² olarak kullanılır. Böbrek yetmezliğinde melfalan dozunun adapte edilmesi gereklidir. Yaşlı hastalarda veya bazı durumlarda doz 140 mg/m²'ye düşürülebilir.

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

OKHN sonrası ek bir tedavi uygulanmazsa, hastaların çoğu nüks ettiğinden, bazı uluslararası myelom merkezlerinde OKHN'den 2 ay kadar sonra başlayarak pekiştirme (konsolidasyon) ve idame tedavisi verilmektedir. Nakil sonrası kısa süreli (2-3 ay) verilen pekiştirme tedavisi, yanıt oranlarını arttırarak hastalık kontrolünün daha iyi olmasını



sağlayabilir (VTD, Cavo 2012). Pekiştirme tedavisi için 2 kür VTD veya VRD uygulanması ile moleküler veya akım sitometrik tam yanıt oranları artabilir.

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

Uygun hastalarda YE'leri göz önünde bulundurulmak şartıyla lenalidomid veya bortezomib ile idame tedavisi, progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzatır, fakat bu endikasyon için halen (10/2016) ruhsatları yoktur (Sonneveld 2012, Attal 2012, McCarthy 2012). Lenalidomid idame tedavisinin özellikle daha önce alkilleyici maruziyeti olan hastalarda ikinci maligniteleri anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır (Palumbo 2014 Lancet Oncol).

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

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

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

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



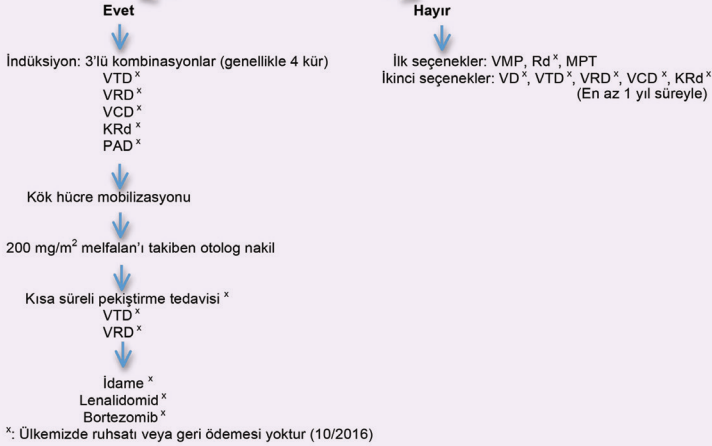
Kast nefropatisi ile başvuran hastalarda tedavi etkinliği ortaya çıkana kadar dolaşan hafif zincir yükünü azaltmak amacı ile uygulanacak kısa süreli plazma değişimi ile renal sağkalım iyileştirilebilir.

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

Uluslararası Merkezlerde Uygulanan Tedavi Seçenekleri

(Tedaviler hastaya göre kişiselleştirilmelidir)

Hasta için kök hücre nakli uygun mudur?



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

RELAPS REFRAKTER MULTİPL MYELOM'DA TEDAVİ YAKLAŞIMI

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



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

Önemli sorular ve öneriler:

1- Her relaps tedavi edilmeli midir tedavi zamanlaması ne olmalıdır?

- o CRAB bulguları varsa hasta tedavi almalıdır,
- o Sadece biyokimyasal relapsın olduğu durumlarda tedaviye hemen başlanması tartışılabilir, buna karşın;
- o 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 hastalarda tedavi düşünülmelidir,
- o İndolen seyir gösteren ve stabil hastalarda yakın takip (aylık) ve renal fonksiyonların ve kemik lezyonlarının dikkatli takibi çok önemlidir.

2- OKHN uygun mudur?

- o Birinci sıra tedavide OKHN olmamış ve relaps anında nakle uygun hastalar için önemli bir tedavi alternatifidir,
- o Hasta daha önce OKHN olmuş ise 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 düşünülmemelidir.

3- Aynı ilaçlar tekrar kullanılabilir mi?

- o MM'de daha önce kullanılan ilaçlarla yine başarılı sonuçlar elde edilebilir. Bunun için daha önce bu ilaçlara alınan yanıt ve ilaçların toksik etkileri önemlidir. Ek olarak MM'de relapslarda daha farklı akraba klonlardan kaynaklanabilen relapsların görülebilmesi bazı dirençli hastalarda aynı



tedaviye yanıt alınabileceğini düşündürebilir. Bu daha çok teorik bir yaklaşım olup direnç olduğu bilinen bir ilaç tekrar kullanılacak ise kombinasyon tedavileri içinde tercih edilmelidir.

Sonuç olarak;

- o Daha önceki yanıtın derinliği (en az PR olmalı),
- o Yanıtın ne kadar sürdüğü (en az 6 ay tercihen 9 aydan uzun süre yanıt),
- o YE'ler dikkate alınmalıdır.
 - Geri dönüşümlü mü?
 - Derecesi

4- Hangi ilaçlar (yeni/eski) kullanılmalıdır? Hangi kombinasyonlar kullanılmalıdır?

o IMİD

- **Talidomid:** Günümüzde RR hastalığıta yeri sınırlı, lenalidomid alan hastalarda etkinliği tartışmalı, buna karşın renal yetmezliği olan hastalarda kombine kullanılabilir, KI baskılama etkisi düşük ve oral kullanılması avantajları. Ancak nöropati, DVT ve uzun süreli tolerans önemli sorunlar
- **Lenalidomid:** Daha güçlü ve daha az toksik, MM-009 ve MM-010 çalışmalarında relaps refrakter MM'de (RRMM) etkinliği gösterilmiş, daha yeni ilaçlarla kombinasyonda başarılı sonuçlar. YE: Diyare, myelosupresyon, halsizlik-bitkinlik, tromboz ve kas krampları,
- **Pomalidomid:** Daha yeni jenerasyon IMİD. Lenalidomid refrakter hastalarda etkinliği mevcuttur. Del(17p) hastalarda da etkili, ağızdan alınmakta. YE: Myelosupresyon, tromboz, raş ve konstipasyon, nöropati seyrek.

o Proteozom İnhibitörleri

- **Bortezomib:** RR MM'de etkinliği gösterilmiştir (APEX). Kombinasyon tedavileri ile yanıt oranları artırılabilir.



Bortezomib ile tekrar tedaviden yarar görülebilir. Önemli YE nörotoksisitedir.

• **Karfilzomib:** Daha önce bir sıra tedavi almış nüks veya dirençli hastalarda deksametazon kombinasyonu veya lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu ile başarılı sonuçlar vardır. Monoterapi olarak daha önce bortezomib ve imid kullanan nüks ve dirençli hastalarda da kullanılabilir. YE: Myelosupresyon, hipertansiyon ve kardiyak.

o Diğer İlaçlar

• Kortikosteroidler, alkile edici ajanlar (siklofosfamid, melfalan), doksorubisin ve lipozomal doksorubisin, bendamustin, kombinasyon tedavilerinde kullanılacak önemli ilaçlardır. Ek olarak daratumumab, elotuzumab gibi monoklonal antikörlerin ve ixazomib gibi oral proteozom inhibitörlerinin ve panobinostatın da RRMM'de tedavi etkinliği tek başlarına veya kombinasyon tedavilerinin parçası olarak gösterilebilmiştir. Bu ilaçların hiçbiri henüz ülkemizde ruhsatlı değildir.

5- Risk değerlendirilmesi ve hastalığın davranış şekli, hastaya uygun bireysel yaklaşımlar?

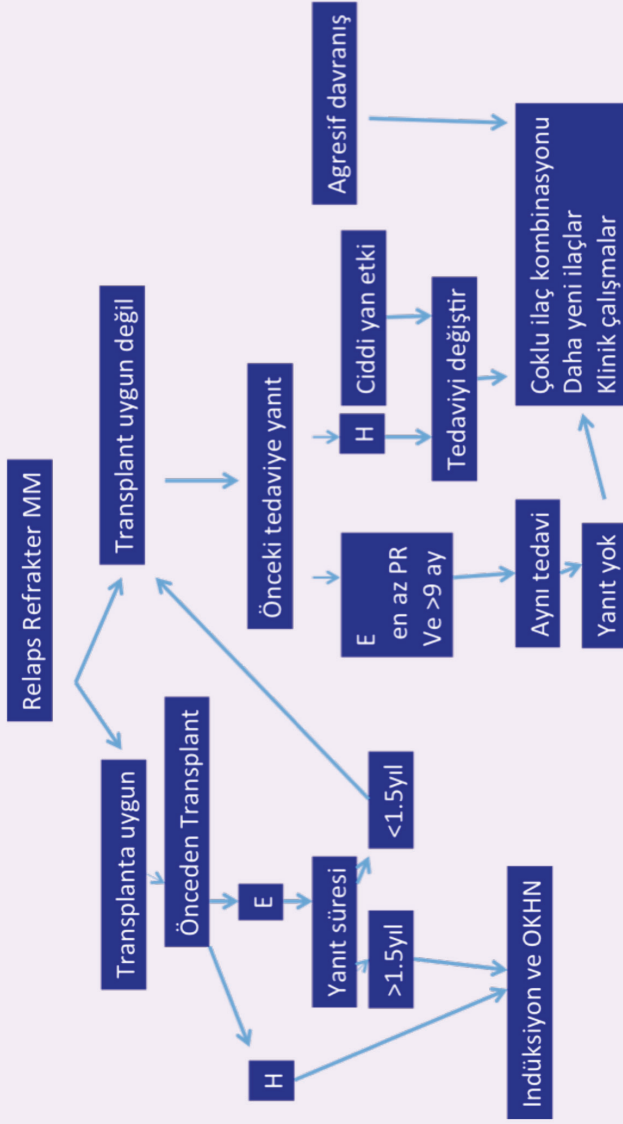
o Daha indolen relapslarda toksisitesi düşük az ilaçlı kombinasyonlar kullanılabilir (örneğin; PI steroid, IMID steroid),

o Agresif relapslarda çoklu kombinasyonlar tercih edilmelidir,

o Hızlı yanıt gerekliliği olan özellikle yeni ajan kombinasyonlarına dirençli hastalarda VDT-PACE gibi çoklu kombinasyonlardan faydalanılabilir.

6- Şekil 2'de RRMM'de tedavi algoritması ve Tablo 8'de sık kullanılan kombinasyon tedavi protokolleri verilmiştir.

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



Şekil 2. Relaps refrakter multipl myelomda tedavi algoritması
MM: Multipl myelom, OKHN: Ototag kök hücre nakli.



Tablo 7. Multipl myelomda yanıt değerlendirme.

Yanıt	Hastalık Progresyonu veya Nüks
<p>Tam yanıt (TY):**</p> <ul style="list-style-type: none">Serumda ve idrarda immünoфикsasyon negatifKemik iliğinde plazma hücreleri %5'in altındaYumuşak doku plazmositomları yok	<p>İlerleyici (Progresif) Hastalık;</p> <p>Elde edilmiş en derin yanıtla kıyasla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 artış varlığı;</p> <ul style="list-style-type: none">Serum M-komponenti ve/veya (mutlak artış $\geq 0,5$ g/dL)**İdrar M-komponenti ve/veya (mutlak artış ≥ 200 mg/24 saat)Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark: Mutlak artış 10 mg/dL üzerinde olmalıKemik iliği plazma hücre yüzdesi: Mutlak $> \%10$ olmalıdırYeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında artış olmasıSadece proliferatif plazma hücre hastalığına bağlanabilen hiperkalsemi gelişmesi (düzeltilmiş serum kalsiyumu $> 11,5$ mg/dL)
<p>Mükemmel tam yanıt (mTY):</p> <p>Tam yanıt kriterlerine ek olarak;</p> <ul style="list-style-type: none">Normal serbest hafif zincir oranıKemik iliğinde immünohistokimya veya immünofloresan yöntemi ile klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi*	<p>Klinik nüks;</p> <p>Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir;</p> <p>Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı</p>
<p>Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY):***</p> <ul style="list-style-type: none">Serum ve idrar M proteini elektroforezde yok ancak immünoфикsasyonda saptanabiliyor veyaSerum M proteininde %90 veya daha fazla azalma ve idrar M proteinin < 100 mg/24 saat olması	
<p>Kısmi yanıt (KY):</p> <ul style="list-style-type: none">Serum M proteininde %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi	



Tablo 7. Devamı.

Yanıt	Hastalık Progresyonu veya Nüks
<ul style="list-style-type: none"> Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa ve serum hafif zincir de ölçülemiyorsa M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücreleri oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması Başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarında %50 azalma <p>Durağan (stabil) hastalık (DH):</p> <ul style="list-style-type: none"> Tam remisyona, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık 	<ul style="list-style-type: none"> Yeni yumuşak doku plazmositomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi Var olan plazmositom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yanıçları toplamında en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır Hiperkalsemi (>11,5 mg/dL) Hemoglobinde ≥ 2 g/dL azalma Serum kreatininde 2 mg/dL veya fazla artış <p>Tam yanıtli hastada nüks; Aşağıdakilerden herhangi birisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> İmmünoifksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması Kemik iliğinde %5 plazma hücrelerinin saptanması Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi

Tam yanıt dışındaki bütün yanıt gruplarının değerlendirilmesi ölçülebilir hastalık tanımına dayanmaktadır. Myelomda ölçülebilir hastalık, serum M proteininin 1 g/dL veya üzerinde olması, 24 saatlik idrar M proteininin 200 mg/dL veya üzerinde olması veya serum serbest hafif zincir oranının anormal olması koşulu ile tutulu hafif zincir düzeyinin 10 mg/dL veya üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır. *Klonal hücrelerin varlığı/yokluğu K/λ oranına bağlıdır. İmmunohistokimya veya immunofloresans ile anormal K/λ oranı bulmak için 100 plazma hücreli analiz edilmelidir. Anormal klonunu gösteren K/λ oranı >4:1 veya <1:2'dir. **Progresif hastalık, varlığına göre başlangıç M protein 5 gr/dl ve üzerinde ise M proteinindeki 1 gr/dl ve üzerindeki artışlar nüks hastalığı tanımlamak için yeterlidir. ***Ölçülebilir hastalığı yalnızca serum serbest hafif zincirine dayanan hastalarda tam yanıt kriterleri ile birlikte normal serbest hafif zincir oranı tam yanıt, tutulu ve tutulmayan serbest hafif zincirler arasındaki farkta %90'ın üzerinde azalma ise çok iyi kısmi yanıt tanımlar.



IMWG Yanıt Kriterleri ve MRD (Tam yanıt durumunda uygulanabilir)

Kalıcı MRD Negatifliği: Hem kemik iliği (NGF veya NGS veya her ikisi) hem görüntüleme ile en az 1 yıl ara ile yapılmış 2 farklı değerlendirmede süregiden MRD negatifliği. Daha uzun süreli kalıcı MRD negatifliği ilerleyen dönemde de değerlendirilebilir (Örneğin 5. Yıldaki MRD negatifliği gibi)

FLOW ile MRD Negatifliği: En az 105 hücrede bir veya daha yüksek hassasiyet ile Multipl Myelom için Euroflow MRD tespit standart işlem prosedürü (veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metot) uygulanarak yapılan NGF'de kemik iliği aspirasyonunda fenotipik olarak aberan klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi.

Sekanslama ile MRD Negatifliği: En az 105 hücrede bir veya daha yüksek hassasiyet ile ve LymphoSIGHT platformu (veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metot) kullanarak kemik iliği aspirasyonunda klon varlığının DNA sekanslaması sonrası ikiden az örtüşen sekans okuması şeklinde tanımlanması durumunda NGS ile klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi.

Görüntüleme ile MRD Negatifliği: NGF veya NGS ile MRD negatifliğine ek olarak baz alınan PET BT'de artmış SUV tutulumu gösteren tüm bölgelerde tutulumun kaybolması veya tutulumun mediastinal kan havuzu SUV'u veya etraf normal doku düzeyinin altına düşmesi.

NGF: Next Generation Flow (İleri Jenerasyon Flow – Sitometri)

NGS: Next Generation Sequencing (İleri Jenerasyon Sekanslama)



MULTİPL MYELOM TEDAVİ PROTOKOLLERİ

MM hastalarının tedavisinde kullanılacak tedavi protokolleri aşağıdaki tabloda özetlenmeye çalışılmıştır (Tablo 8).

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

Tedavi rejimi	Tedavi planı
Deksametazon	Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D ₁₋₄ , D ₉₋₁₂ , D ₁₇₋₂₀ veya sadece D ₁₋₄ 4-6 haftada bir
Talidomid/ deksametazon (TD)	Talidomid 200 mg/gün PO Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D ₁ , D ₈ , D ₁₅ ve D ₂₂ 4 haftada bir
Lenalidomid/ deksametazon (Rd)	Lenalidomid 25 mg/gün PO D ₁₋₂₁ Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ 4 haftada bir
Bortezomib + deksametazon (VD)	Bortezomib 1,3 mg/m ² /gün İV veya SC bolus-D ₁ , D ₄ , D ₈ ve D ₁₁ 21 günde bir veya D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ 4 haftada bir deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV-D ₁₋₄ , D ₉₋₁₂ 21 günde bir veya D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ 4 haftada bir (4 haftalık rejimde alternatif olarak deksametazon bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir)
Melfalan + prednizon (MP)	Melfalan 8-10 mg/gün PO D ₁₋₇ Prednizon 60 mg/gün PO D ₁₋₇ 6 haftada bir
Melfalan + prednizon + talidomid (MPT)	Melfalan 0s25 mg/kg/gün PO D ₁₋₄ (75 yaşın üstündeki hastalarda 0,20 mg/kg/gün dozuna düşülebilir) Prednizon 2 mg/kg/gün PO D ₁₋₄ Talidomid 100-200 mg/gün PO 6 haftada bir
Melfalan + prednizon + bortezomib (MPV- VMP)	Melfalan 9 mg/m ² /gün PO D ₁₋₄ Prednizon 60 mg/m ² /gün PO D ₁₋₄ Bortezomib 1,3 mg/m ² /gün İV veya SC bolus D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ 35 günde bir



Tablo 8. Devamı.

Tedavi rejimi	Tedavi planı
Bortezomib + deksametazon + siklofosfamid (VCD)	Siklofosfamid 300 mg/m ² PO veya İV D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ veya 50 mg/gün PO D ₁₋₂₈ Bortezomib 1,3 mg/m ² /gün İV veya SC bolus D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D ₁ , D ₈ , D ₁₅ ve D ₂₂ 4 haftada bir
Bortezomib + talidomid + deksametazon (VTD)	Bortezomib 1,3 mg/m ² /gün İV veya SC bolus D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ Talidomid 100-200 mg PO D ₁₋₂₁ Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ (alternatif olarak deksametazon bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir) 4 haftada bir
Bortezomib + lenalidomid + deksametazon (VRD)	Bortezomib 1,3 mg/m ² /gün İV veya SC bolus D ₁ , D ₈ , D ₁₅ Lenalidomid 25 mg PO D ₁₋₁₄ Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D ₁ , D ₈ , D ₁₅ (alternatif olarak deksametazon bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir) 3 haftada bir
Vinkristin + adriamisin + deksametazon (VAD)	Vinkristin 0,4 mg/gün İV >30 dak. perfüzyon D ₁₋₄ Doksorubisin (adriamisin) 9 mg/m ² /gün İV >30 dak. perfüzyon D ₁₋₄ Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV - D ₁₋₄ , D ₉₋₁₂ , D ₁₇₋₂₀ 4 haftada bir
Lipozomal doksorubisin + vinkristin + deksametazon (DVD)	Pegile lipozomal doksorubisin 40 mg/m ² İV D ₁ Vinkristin 2 mg İV D ₁ Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D ₁₋₄ 4 haftada bir
Bortezomib + adriamisin + deksametazon (PAD)	Bortezomib (velcade) 1,3 mg/m ² /gün İV bolus D ₁ , D ₄ , D ₈ , D ₁₁ Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D ₁₋₄ , D ₈₋₁₁ , D ₁₅₋₁₈ -1. kür, 2-4. kürler D ₁₋₄ Doksorubisin (adriamisin) 4,5-9 mg/m ² /gün İV D ₁₋₄ 3 haftada bir x 4 kür
Bendamustin	Bendamustin 80-150 mg/m ² /gün İV D ₁₋₂ 4 haftada bir



Tablo 8. Devamı.

Tedavi rejimi	Tedavi planı
Karfilzomib	Karfilzomib 1. kürde İV D ₁ , D ₂ , D ₈ , D ₉ , D ₁₅ , D ₁₆ 20 mg/m ² , sonraki kürlerde 27 mg/m ² /gün 4 haftada bir
Karfilzomib + deksametazon (KD)	Karfilzomib 1. kürde İV D ₁ , D ₂ , D ₈ , D ₉ , D ₁₅ , D ₁₆ 20 mg/m ² , sonraki kürlerde 27 mg/m ² /gün Deksametazon 20 mg/gün haftada 2 gün 3 hafta boyunca 4 haftada bir
Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd)	Karfilzomib 1. kürde İV 20 mg/m ² D ₁ , D ₂ , takiben 27 mg/m ² /gün D ₈ , D ₉ , D ₁₅ , D ₁₆ , sonraki 2-9. kürlerde 27 mg/m ² /gün D ₁ , D ₂ , D ₈ , D ₉ , D ₁₅ Lenalidomid 25 mg/gün PO D ₁₋₂₁ Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ (alternatif olarak deksametazon bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir) 4 haftada bir
Karfilzomib + siklofosamid + deksametazon	Karfilzomib 1. kürde İV 20 mg/m ² D ₁ , D ₂ , takiben 36 mg/m ² /gün D ₈ , D ₉ , D ₁₅ , D ₁₆ , sonraki 2-9. kürlerde 36 mg/m ² /gün D ₁ , D ₂ , D ₈ , D ₉ , D ₁₅ , D ₁₆ Siklofosamid PO 300 mg/m ² D ₁ , D ₈ , D ₁₅ Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D ₁ , D ₈ , D ₁₅ 4 haftada bir
Pomalidomid + deksametazon	Pomalidomid 4 mg/gün D ₁₋₂₁ PO, deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/hafta 4 haftada bir
Daratumumab	Daratumumab 16 mg/kg/gün İV infüzyon 1-8. hafta boyunca haftada bir, 9-24. haftalar boyunca 2 haftada bir, 25. haftadan sonra hastalık progresyonuna kadar 4 haftada bir uygulanır.
İxazomib + lenalidomid + deksametazon	İxazomib 4 mg PO D ₁ , D ₈ , D ₁₅ Lenalidomid 25 mg PO D ₁₋₂₁ Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D ₁ , D ₈ , D ₁₅ 4 haftada bir
Karfilzomib + pomalidomid + deksametazon	Karfilzomib 1. kürde İV 20 mg/m ² D ₁ , D ₂ , takiben 27 mg/m ² /gün D ₈ , D ₉ , D ₁₅ , D ₁₆ , sonraki 2-9. kürlerde 27 mg/m ² /gün D ₁ , D ₂ , D ₈ , D ₉ , D ₁₅ Pomalidomid 4 mg/gün PO D ₁₋₂₁ Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ (alternatif olarak deksametazon bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir) 4 haftada bir

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



MULTİPL MYELOMDA YENİ İLAÇLAR İLE YAN ETKİ YÖNETİMİ

PROTEAZOM İNHİBİTÖRLERİ

Bortezomib

Periferik Nöropati

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

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

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

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

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

Bortezomib ile periferik nöropati riski artırabilecek durumlar;

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



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

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

Tablo 10. National Cancer Institute periferik nöropati için toksisite kriterleri.

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



Tablo 11. Periferik nöropati derecesine göre yan etki yönetimi.

Periferik nöropati derecesi	Müdahale şekli
Evre 1	Müdahale edilmez
Evre 1 ve ağrı olması veya evre 2	Bortezomib dozu 1,0 mg/m ² /gün olarak azaltılır
Evre 2 ve ağrı olması veya evre 3	Bortezomib kesilir. Belirtiler düzeline kadar beklenir. Belirtiler tamamen kaybolursa bortezomib yeniden başlanır; doz haftada bir 0.7 mg/m ² /gün olarak değiştirilir.
Evre 4	Bortezomib tamamen kesilir.

Trombositopeni

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

Tablo 12. Bortezomib ile ilişkili trombositopeni yan etki yönetimi.

Trombositopeni derecesi	Müdahale şekli
Siklusun 1. günü Myelosupresif ajan ile birlikte kullanılıyor <70000/mm ³ ,	Bortezomib ertelenir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Trombositopeni >70000/mm ³ e ulaşana kadar beklenir. Bortezomib bir doz azaltılmış olarak yeniden başlanır.
Myelosupresif ajan ile birlikte kullanılmıyor <25000/mm ³	Bortezomib ertelenir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Trombositopeni >50000/mm ³ e ulaşırsa Bortezomib bir doz azaltılmış olarak yeniden başlanır
	Gerekirse trombosit transfüze edilir. Bu kurallar yaygın kemik iliği infiltrasyonuna bağlı trombositopenide uygulanmayabilir.
Siklusun 1. gününden sonraki bortezomib günleri <25000-30000/mm ³	Bortezomib kesilir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Trombositopeni >50000/mm ³ e ulaşırsa bortezomib yeniden bir azaltılmış dozda başlanır Bu kurallar yaygın kemik iliği infiltrasyonuna bağlı trombositopenide uygulanmayabilir.



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

Tablo 13. Bortezomib ile ilişkili nötropeni yan etki yönetimi.

Nötropeni derecesi	Müdahale
Siklusun 1. günü Myelosupresif ajan ile birlikte kullanılıyor <1000/mm ³	G-CSF (primer veya sekonder koruma) verilir. Bortezomib kesilir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Nötropeni düzelinece Melfalan dışı birlikte kullanımlarda bortezomib bir doz azaltılmış olarak başlatılır. VMP tedavisinde ise önce melfalan dozu daha sonra bortezomib dozu azaltılır, Melfalan dozu ilk azaltma 0,18 mg/kg (7,5 mg/m ²) Bortezomib dozu ilk azaltma: 1,3 mg/m ² haftada bir Sonraki melfalan dozu azaltması: 0,13 mg/kg (5 mg/m ²) sonraki bortezomib dozu azaltılması: 1,0 mg/m ² /hafta
	Bu kurallar yaygın kemik iliği infiltrasyonuna bağlı nötropenide uygulanmayabilir
G-CSF kullanılmasına rağmen <500/mm ³ veya evre 2-3 enfeksiyon mevcut	Bortezomib kesilir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Nötropeni >1000/mm ³ e ulaşana kadar beklenir. Melfalan dışı birlikte kullanımlarda bortezomib bir doz azaltılmış olarak başlatılır. VMP tedavisinde ise önce melfalan dozu daha sonra bortezomib dozu azaltılır, Melfalan dozu ilk azaltma 0,18 mg/kg (7,5 mg/m ²) Bortezomib dozu ilk azaltma: 1,3 mg/m ² haftada bir Sonraki melfalan dozu azaltması: 0,13 mg/kg (5 mg/m ²) sonraki bortezomib dozu azaltılması: 1,0 mg/m ² /hafta
	Bu kurallar yaygın kemik iliği infiltrasyonuna bağlı nötropenide uygulanmayabilir



Tablo 13. Devamı.

Siklusun 1. gününden sonraki borteozomib günleri	
Alkile edici ajan ile birlikte kullanılıyor <750/mm ³ veya Diğer ilaçlarla birlikte kullanılıyor <500/mm ³	Borteozomib kesilir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Nötropeni düzelince borteozomib bir doz azaltılmış olarak yeniden başlanır.

Tablo 14. Borteozomib ile ilişkili müdahale gerektiren diğer yan etkiler.

Gastrointestinal komplikasyonlar	Bol sıvı alınması öğütlenir
İshal Kabızlık	Barsak hareketi azaltıcı ilaçlar Liften zengin beslenme, barsak hareketini artırıcı büyük abdeste çıkışı kolaylaştırıcı ajanlar
Kusma 2. derece şiddetinde (2-5 kez kusma/24 saat) 3. veya 4. derece şiddetinde (6-10 kez kusma ve >10/24 saat)	Antiemetik Borteozomib dozu azaltılır. Borteozomib kesilir. 2. dereceye gerilerse azaltılmış dozda haftada bir olarak yeniden başlanır.
Enfeksiyon 3. veya 4. derecede enfeksiyon (ağır derece-hayatı tehdit eden derece)	Herpes Zoster için antiviral koruma verilmelidir.
Hipotansiyon	Uygun tedavi verilir, borteozomib dozu azaltılır. Hidrasyon, antihipertansif kullanıyor ise doz ayarı yapılması, mineralekortikosteroid ve/veya semptomimetik gerekli olabilir



Tablo 15. Bortezomib ve yaşla ilişkili doz ayarlamaları.

İlaç	≤65 yaş	66-75 yaş	≥75 yaş	Diğer doz azaltılmaları
Bortezomib	1,3 mg/m ² , haftada iki kez	1,3 mg/m ² , haftada iki veya bir kez	1,3 mg/m ² , haftada bir kez	1,0 mg-0,7 mg/m ² , haftada bir kez

Özel Durumlar ve Bortezomib Uygulanması ile İlişkili Öneriler

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

Karaciğer yetmezliği: Hafif derecede karaciğer hasarı belirtisi olan hastalarda ($\leq 2,5$ kat enzim yüksekliği) başlangıç dozu değiştirilmeyebilir. Ancak orta ve ağır derecede karaciğer hasarında başlangıç dozu 0,7 mg/m² olarak önerilir. Daha sonraki sikluslarda doz 1,0 mg/m²'ye yükseltilebilir. Duruma göre 0,5 mg/m² doz artırılması yaklaşımı yapılabilir.

Karfizomib

Karfizomib ile ilişkili YE'ler hematolojik ve hematolojik olmayan olarak sınıflandırılır.

Tablo 16. Karfizomib ve yan etkilere yaklaşım.

Yan etki	Müdahale
Nötropeni Mutlak nötrofil sayısı <0,5x10 ⁹ /L	İlacı ara verilir, haftalık tam kan sayımı takibi yapılır. G-CSF kullanılabilir. Mutlak nötrofil sayısı $\geq 0,5 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde karfizomibe aynı dozda devam edilir. Takiplerde mutlak nötrofil sayısının tekrar <0,5x10 ⁹ /L'nin altına düşmesi durumunda aynı tedbirler alınır ve ilacı, 1 doz düzeyi azaltımı yapılarak başlanır ^a .



Tablo 16. Karfilzomib ve yan etkilere yaklaşım.

Yan etki	Müdahale
Trombositopeni Trombosit sayısı $<10 \times 10^9/L$ veya trombositopeni ilişkili kanama olması	İlaça ara verilir, antikoagulan kesilir. Trombosit sayısı $\geq 10 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde ve/veya kanama kontrol altına alındığında aynı dozda devam edilir. Takiplerde trombosit sayısının tekrar $<10 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi durumunda aynı tedbirler alınır ve ilaca, 1 doz düzeyi azaltımı yapılarak başlanır ^a .
Renal toksisite Serum kreatininde başlangıca göre ≥ 2 kat artış Serum kreatinin klirensi <15 mL/dk veya klirenste başlangıca göre ≤ 50 azalma olması	İlaça ara verilir ve renal fonksiyonların takibi yapılır (serum kreatinin veya kreatinin klirensi). Toksikite ilaca bağlıysa ve renal fonksiyonlarda, bazal seviyenin %25'i kadar düzelme olmuşsa karfilzomibe 1 doz düzeyi azaltımı yapılarak başlanır ^a . Toksikite ilaca bağlı değilse, doz ayarlaması doktorun takdirine göre yapılabilir. Diyaliz tedavisi altındaki hastalarda ilaç, diyaliz işleminden sonra uygulanmalıdır.

^a1 doz düzeyi azaltımı; karfilzomib dozunun 27 mg/m^2 'den 20 mg/m^2 'ye ya da 20 mg/m^2 'den 15 mg/m^2 'ye düşürülmesidir.

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

Akut respiratuvar distres sendromu, akut solunum yetmezliği, akut diffüz pulmoner hastalık ve pulmoner hipertansiyon, karfilzomib tedavisi altında <1 oranında görülür. İlaç ilişkili pulmoner toksisite durumunda ilaç tedavisi kesilmelidir.



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

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

İxazomib

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

En önemli YE'leri, diyare, konstipasyon, trombositopeni, peripherel nöropati, bulantı, kusma, peripherel ödem ve sırt ağrısıdır. Trombositopeni gelişebilmektedir ve trombosit sayısı tedavi boyunca ilk üç kürde daha sık olmak üzere, en az ayda bir takip edilmelidir.

İMMÜNOMODÜLATUVAR İLAÇLAR

Talidomid

Teratojenite

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

1- Kayıt sistemi ile koruma; Talidomid Eğitimi ve Güvenli Reçete Edilmesi Sistemi (System for thalidomide education and prescribing safety [STEPS])

Sisteme reçeteyi yazma yetkisi olan hekimler, eczacı ve hastalar risk ile ilişkili koruma önlemlerini onaylayarak kayıt edilir. Talidomidin hastaya ulaştırılması fetal maruziyeti azaltmak için Talidomide Risk Yönetim Programı kontrolü altında gerçekleştirilmektedir.

2- Fiziksel korunma

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



Çocuk doğurma olasılığı olan kadın hastalar;

- Histerektomi veya menapozdaki kadınlar dışındaki kadın hastalar ve,

- Hekimlerin uygun gördüğü ergenlik dönemindeki kadın hastalardır.

Doğum kontrolü iki güvenilir yöntemle sağlanmalıdır;

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

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

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

Talidomid reçetelemesinden 24 saat önce gebelik testi yapılmalıdır.

Erkek hastalar;

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

Talidomid reçetelemesini takiben durumları aylık güncellenir.

Çocuk doğurma olasılığı olmayan kadın hastalar;

Talidomid reçetelemesi günü ve takiben durumları aylık güncellenir.

Periferik Nöropati

Talidomid ile periferik nöropati riski artırabilecek durumlar;

- Periferik örtülü veya bariz periferik nöropatisi olan hastalar,
- Yaşlı hastalar,
- Daha önceden talidomid kullanılmış hastalar,
- Uzun süre talidomid kullanılmış hastalar.

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



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

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

Talidomid ilişkili VTE riski tedavi başlangıcında yüksektir [lenalidomid ile benzer yaklaşım yapılır (Bakınız; VTE riski ve yaklaşım tablosu).]

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

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



Tablo 19. Talidomid ve yaşla ilişkili doz ayarlamaları.

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

Lenalidomid

Lenalidomid ile ilişkili YE'ler hematolojik ve hematolojik olmayan olarak sınıflandırılır.

Tablo 20. Lenalidomid ve hematolojik yan etkilere yaklaşım.

Yan etki	Müdahale
Trombositopeni/ nötropeni	<p>Eğer mutlak nötrofil sayısı (MNS) $<1,0 \times 10^9/L$, ve/veya trombosit sayısı $<75 \times 10^9/L$ veya, plazma hücreleri tarafından kemik iliği infiltrasyonuna bağlı olarak, trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ ise lenalidomid tedavisine başlanmamalıdır.</p> <p>İzlemde trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$'nin altına düşer ise tedaviye ara verilir, her hafta tam kan sayımı ile takip edilir ve trombosit sayısı $\geq 30 \times 10^9/L$'ye ulaştığında günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyi ile tekrar tedavi başlanır. Takip eden her düşüşte bu uygulama tekrarlanır, fakat doz 5 mg/gün'ün altına düşürülmez.</p> <p>İzlemde nötrofil sayısı $0,5 \times 10^9/L$'nin altına düşer ise tedaviye ara verilir, her hafta tam kan sayımı ile takip edilir ve nötrofil sayısı $\geq 0,5 \times 10^9/L$'ye ulaştığında günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyi ile tekrar tedavi başlanır. Takip eden her düşüşte bu uygulama tekrarlanır, fakat doz 5 mg/gün'ün altına düşürülmez.</p>
Anemi	Eritropoezi uyaran ilaçlar yerine eritrosit transfüzyonu önerilir.
Kardiyovasküler	Kalp damar hastalıkları ile ilişkili risk durumu en aza indirilmelidir.
Deri bulguları	Ağır derecede (Steven-Johnson sendromu/toksik epidermoliz) ise ilaç kesilir ve yeniden başlanmaz, diğer durumlarda deri bulgusunun derecesine göre ilaca ara verilebilir lokal veya sistemik steroid başlanabilir.
Tiroid ilişkili	Tiroid işlev testleri ile izlenmelidir.



Özel durumlar ve lenalidomid uygulanması ile ilişkili öneriler;

Böbrek yetmezliği: Başlıca böbrekten atılır.

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

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

*Eğer hasta tedaviye cevap vermiyorsa ve tedaviyi iyi tolere ediyorsa, 2 siklus sonra doz günde bir defa 15 mg'a yükseltilebilir, **Hasta tedaviyi tolere ediyorsa doz günde bir defa 10 mg'a çıkartılabilir.

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

Pomalidomid

Pomalidomid deksametazon ile kombinasyon halinde:

1. OKHN'ye uygun olmayan hastalarda bortezomib ve lenalidomid dahil en az üç dizi tedavi sonrasında nüks eden veya bu süre içinde dirençli olan hastalarda,

2. OKHN'ye uygun olan hastalarda bortezomib, lenalidomid ve otolog nakil dahil en az üç dizi tedavi sonrası nüks eden veya bu tedavilere dirençli hastalık varlığında endikedir.

Pomalidomid ile ilişkili YE'ler hematolojik ve hematolojik olmayan olarak sınıflandırılır. YE'ler daha sık olarak pomalidomid ile tedavinin ilk 2 siklusu sırasında ortaya çıkma eğilimi göstermektedir.



Tablo 22. Pomalidomid ve hematolojik yan etkilerde yaklaşım.

Yan etki	Müdahale
Nötropeni Mutlak nötrofil sayısı <0,5x10 ⁹ /L veya febril nötropeni	İlaça ara verilir, haftalık tam kan sayımı takibi yapılır. G-CSF kullanılabilir. Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde pomalidomidde 3 mg/gün dozunda tekrar başlanır. Takiplerde mutlak nötrofil sayısının <0,5x10 ⁹ /L'nin altına her düşüşünde tedaviye ara verilir. Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde pomalidomid'e önceki dozdan 1 mg düşük dozla devam edilir.
Trombositopeni Trombosit sayısı <25x10 ⁹ /L	İlaça ara verilir, antikoagulan kesilir, haftalık tam kan sayımı takibi yapılır. Trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde pomalidomidde 3 mg/gün dozunda tekrar başlanır. Takiplerde trombosit sayısının <25x10 ⁹ /L'nin altına her düşüşünde tedaviye ara verilir. Trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde pomalidomidde önceki dozdan 1 mg düşük dozla devam edilir.

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

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

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

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

Devam eden ikinci veya daha yüksek periferik nöropatisi olan hastalar pomalidomidin klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir. Bu tür hastaların



pomalidomid ile tedavisi düşünüldüğünde gerekli dikkat gösterilmelidir. Düşük doz deksametazon ile pomalidomid tedavisi alan olgularda, herhangi ciddi bir periferik nöropati reaksiyonu bildirilmemiştir.

Teratojenite

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

İNSAN CD38 MONOKLONAL ANTİKORU

Daratumumab

İnsan CD38 monoklonal antikorudur. En az 3 basamak tedavi almış (bir proteazom inhibitörü ve bir IMiD ya da bir proteazom inhibitörüne ve IMiD'e çift-refrakter) myeloma hastalarının tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay verilmiştir.

En sık karşılaşılan advers olaylar; infüzyon-ilişkili reaksiyonlar, yorgunluk, bulantı, sırt ağrısı, anemi, nötropeni ve trombositopenidir. İnfüzyon-ilişkili reaksiyonlar olguların yaklaşık yarısında bildirilmiştir ve %90'ı ilk infüzyon sırasında gelişmiştir. Bronkospazm, hipoksi, dispne, hipertansiyon gibi ciddi reaksiyonlar gelişebilir. Antipiretik, antihistaminik ve kortikosteroidlerle pre-medikasyon yapılmalıdır. Gecikmiş infüzyon reaksiyonlarının riskini azaltmak için tüm hastalara infüzyondan sonraki 1. ve 2. günlerde oral kortikosteroid verilmelidir.

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



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

Tablo 23. Multipl myelomda yeni ilaçlar ve doz değişiklikleri.

Doz değişikliği	Bortezomib	Talidomid	Lenalidomid
Tam doz	1,3 mg/m ² , haftada 2 kez, 21 günde bir 1, 4, 8, 11. gün	200 mg/gün	25 mg (1-21 g) 28 günde bir
İlk azaltılmış doz	1,3 mg/m ² , haftada bir 35 günde bir 1, 8, 15, 22. gün	100 mg/gün	15 mg (1-21 g) 28 günde bir
İkinci azaltılmış doz	1,0 mg/m ² , haftada bir 35 günde bir 1, 8, 15, 22. gün	50 mg/gün	10 mg (1-21 g) 28 günde bir
Üçüncü azaltılmış doz	0,7 mg/m ² , haftada bir 35 günde bir 1, 8, 15, 22. gün		5 mg (1-21 g) 28 günde bir
Doz değişikliği	Pomalidomid	Karfilzomib	
Tam doz	4 mg (1-21 gün) 28 günde bir	1. kürde 20 mg/m ² /gün 1, 2. günler, tolere edilirse 1. kürün 8. gününde hedef doz olan 27 mg/m ² /gün çıkarılır (1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günler). 28 günde bir uygulanır.	
İlk azaltılmış doz	3 mg (1-21 gün) 28 günde bir	20 mg/m ² /gün (1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günler). 28 günde bir uygulanır.	
İkinci azaltılmış doz	2 mg (1-21 gün) 28 günde bir	15 mg/m ² /gün (1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günler). 28 günde bir uygulanır.	



Tablo 24. Multipl myelomda deksametazon ve yaş ile ilişkili doz değişiklikleri.

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

Tromboz Profilaksisi

Talidomid, lenalidomid ve pomalidomid temelli rejimlerde tromboemboli riski nedeniyle antikoagülan profilaksi gerekebilir. Yaş, VTE öyküsü, santral venöz katater, komorbiditeler (enfeksiyon, diyabet, kardiyak hastalık), immobilizasyon, cerrahi ve kalıtsal trombofilik kişisel risk faktörleridir. Hiperviskozite, myelom ile ilişkili bir risk faktörüdür. Bu ilaçların herhangi biri ile kombine olarak yüksek doz steroid, doksorubisin veya çok ajanlı kemoterapi uygulanması ise tedavi ile ilişkili risk faktörleridir. VTE için risk faktörleri Tablo 25 ve 26'da özetlenmiştir. Hiç risk faktörü taşımayan veya bir risk faktörü taşıyan hastalar için aspirin (80-325 mg) önerilir. İki veya daha fazla risk faktörü taşıyan hastalar için ise düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) (enoksaparin 40 mg/gün) önerilir (Tablo 27). INR 2-3 olacak şekilde kumadin de heparine alternatif olabilir ancak bu tedavi stratejisi ile ilgili yayın azdır (86).

Tablo 25. Multipl myelomlu hastalarda venöz tromboemboli riskleri.

Hastaya özel risk durumu	Hastalık ilişkili risk durumu	Tedavi ilişkili risk durumu
İleri yaş,	Multipl myelom,	Yüksek doz deksametazon,
Obezite (Vkl ≥30 kg/m ²),	Büyük tümöral kitle	Doksorubisin
VTE öyküsü var	Hiperviskozite	Çoklu kemoterapi
Santral venöz kateter var		Eş zamanlı eritropoietin uygulaması
Eşlik eden hastalıklar (diyabet, enfeksiyon, kalp hastağı, kronik böbrek yetmezliği),		
VTE riski oluşturan durumlar: Cerrahi girişim (vertebroplasti ve kifoplasti dahil), anestezi, travma, hastanede yatış, immobilizasyon,		
Kalıtsal trombofilik		



Tablo 26. Lenalidomid, talidomid ve pomalidomid kullanımı sırasında multipl myelomlu hastada venöz tromboembolik risk durumuna göre önerilen koruma.

Risk faktörü	Koruma
≤1	Aspirin 100 mg
≥2	DMAH (en azından ilk 4-6 ay)

DMAH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin.

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

#Enoksaparin 40 mg veya dalteparin 5000 IU,

§Risk faktörleri varsa profilaksi uzatılmalıdır.

- Böbrek fonksiyonları bozulmuşsa, oral antikoagülan kullanılmalıdır,
- Trombosit sayısı tedavi sırasında $<25-50 \times 1000/\text{mm}^3$ ise, antikoagülan tedavi durdurulmalıdır,
- Düşük doz varfarin etkili olmayabilir; tedavi dozları ise artmış hemoraji riski taşımaktadır.

MULTİPL MYELOM'DA BİSFOSFONAT TEDAVİSİ

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



ilaçlar, hem de doz yoğunluğu açısından osteoporoz tedavisinden farklılıklar gösterir.

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

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

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

Zoledronat

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



Kreatinin klirensi (mL/dk)	KÜB: Önerilen zoledronat dozu
>60	4,0 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3,0 mg

Pamidronat

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

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

Klodronat Oral

Kreatinin klirensi (mL/dk)	KÜB: Önerilen günlük klodronat dozu
50-80	1600 mg
30-50	1200 mg
10-30	800 mg

IMWG'nin MM'deki kemik hastalığının tedavisi konusundaki önerileri şöyledir (Terpos 2013):

- o Uygulama yolu: Tercihen intravenöz,
- o Periyotlar: 3-4 haftada bir,
- o Süresi: İki yıl, bundan sonra hasta CR veya VGPR elde etmiş ise, bisfosfonat tedavisi sonlandırılabilir. Kısmi yanıtta devam etmek önerilmektedir. Bisfosfonat tedavisi kesilmiş olan hasta nüks ederse, tekrar bisfosfonat vermek uygundur.



- o Seçenekler: Zoledronat (birinci seçenek), pamidronat (ikinci seçenek), klodronat (üçüncü seçenek),
- o Kreatinin klirensi takip edilmelidir;
 - Kreatinin klirensi 30-60 mL/dk: Zoledronat ve klodronatta doz azaltılması. Pamidronat: İnfüzyon süresi uzatılmalı (4 h),
 - Kreatinin klirensi <30 mL/dk: Zoledronat ve pamidronat tavsiye edilmez,
 - Kreatinin klirensi <10 mL/dk: Klodronat da tavsiye edilmez.
- o Şayet hastada hiperkalsemi yok ise, kalsiyum (600 mg/gün) ve vitamin D3 (400 IU/gün) verilmeli ve kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kalsiyum dikkatle kullanılmalıdır.



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

www.thd.org.tr

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

Her Türü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlbahar Mah. 613. Sok. No: 8, 06550
Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

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