

Bölüm 14

TRANSPLANT UYGUN OLMAYAN HASTALARDA İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Hasan GÖZE¹

Multipl myelom (MM); kemik iliğinde malign plazma hücre artışının meydana getirdiği uç organ hasarlarıyla seyreden, Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre tüm kanserlerin %1,8'ini ve hematolojik malignitelerin %17'sini oluşturan kür elde edilemeyen bir hastalıktır.¹

Tanı anında ortalama yaş 69 olup hastaların üçte biri 75 yaşından büyüktür. Bu hastalar ilaç yan etkilerine ve tedavi ilişkili komplikasyonlara karşı daha hassastır; bu durum ilaç dozlarının azaltılmasına veya tedavinin erken kesilmesine neden olmaktadır.²

Günümüzde yeni tanı almış multipl myelom (YTMM) hastalarının standart tedavi yaklaşımı sırasıyla 3 ajanlı indüksiyon tedavisi, otoplog kök hücre nakli (OKIT) ve idame tedavisidir.^{3,4} Güncel tedavi rehberlerine göre önerilen tedavi rejimleri Tablo-1 ve Tablo-2 de belirtilmiştir.

Tablo 1. Transplant Adayı Olmayan Hastalarda İndüksiyon Tedavi Seçenekleri*

Öncelikli Tedavi Rejimleri	Diğer Önerilen Tedavi Rejimler	Bazı Durumlarda Yararlı Tedavi Rejimleri
Bortezomib/lenalidomid/ deksametazon (kategori 1)	Karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon	Bortezomib/ deksametazon
Lenalidomid/düşük doz deksametazon (kategori 1)	Karfilzomib/ siklofosfamid/ deksametazon	Siklofosfamid/ lenalidomid/ deksametazon
Bortezomib/siklofosfamid/ deksametazon	Ixazomib/lenalidomid/ deksametazon	
Daratumumab/bortezomib/ melfalan /prednizon (kategori 1)		

*NCCN Guidelines Version 3.2019

¹ Uzm. Dr. Hasan GÖZE, İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, hasangoze@hotmail.com

duğunu göstermiştir.³¹ Çalışmanın alt grup analizinde karfilzomib/lenalidomid/düşük doz deksametazon tedavi rejiminin uygulandığı >65 yaş YTMM hastanın (n=23) medyan 30.5 ay takibinde en azından PR olmak üzere derin ve kalıcı yanıt saptanmıştır.³²

Periferik nöropati yan etki oranı düşük, oral pretozom inhibitörü ixazomib'in YTMM hastalarında lenalidomid/deksametazon ile kombine tedavi rejimi olarak kullanıldığı faz I/II çalışmada; güvenli ve etkin bir tedavi seçeneği olduğu saptanmıştır.³³

Sonuç olarak; OKIT uygun olmayan YTMM hastaların indüksiyon tedavisinde birçok hastalıkta olduğu gibi basamaklı tedavi yaklaşımı yoktur. Bunun nedeni her geçen gün bu hastalıkla ilgili yeni ilaçların geliştirilmesi ve yeni bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilceğini gösteren çalışma sonuçlarının yayınlanması nedeniyle birçok farklı ilaç kombinasyonlarının tedavide etkin ve güvenilir olduğunun kanıtlanmasıdır. Bu nedenle günümüzde OKIT uygun olmayan YTMM hastalarda indüksiyon tedavisinde kullanılacak rejimin seçimi; hasta ve hastalığa özgü faktörler göz önüne alınarak, etkinliği ve güvenirliliği klinik çalışmalarla ispatlanmış, güncel tedavi rehberlerine uygun ve ödeme kurumu kuralları göz önüne alınarak yapılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom, Transplant Uygun Olmayan Hasta, İndüksiyon Tedavisi.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians 2019;69:7-34.
2. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). Blood 2011;118:4519-29.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): multiple myeloma (version 3.2019). <http://www.nccn.org>. Accessed 19/06/2019.
4. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 2017;28:iv52-iv61.
5. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. Blood 2014;124:882-90.
6. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood 2015;125:2068-74.
7. Haziran-2019. IMWG geriatrik değerlendirme aracı (<http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net/> adresinden).
8. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience. Journal of Clinical Oncology 2013;31:2806.
9. Avet-Loiseau H, Facon T. Front-line therapies for elderly patients with transplant-ineligible multiple myeloma and high-risk cytogenetics in the era of novel agents. Leukemia 2018;32:1267.

10. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 2018;131:301-10.
11. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *New England Journal of Medicine* 2002;346:1061-6.
12. Soto Perez De Celis E, Li D, Sun C-L, et al. Patient-defined goals and preferences among older adults with cancer starting chemotherapy (CT). *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
13. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015;125:3076-84.
14. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *The Lancet* 2007;370:1209-18.
15. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2008;359:906-17.
16. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *The lancet oncology* 2010;11:934-41.
17. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *Journal of clinical oncology* 2012;31:448-55.
18. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. *J Clin Oncol* 2015;33:3921-9.
19. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood* 2014;124:1887-93.
20. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011;118:1239-47.
21. Palumbo A, Waage A, Hulin C, et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica* 2013;98:87-94.
22. Zepeda VHJ, Duggan P, Neri PE, Bahlis NJ. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBORD) is a feasible and active regimen for non-transplant eligible multiple myeloma patients. *Am Soc Hematology*; 2014.
23. Pönisch W, Mitrou P, Merkle K, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone—a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *Journal of cancer research and clinical oncology* 2006;132:205-12.
24. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679-86.
25. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2017;389:519-27.
26. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG Trial S0232. *Am Soc Hematology*; 2007.
27. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2010;11:29-37.

28. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *New England Journal of Medicine* 2014;371:906-17.
29. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2016;127:1102-8.
30. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *New England Journal of Medicine* 2018;378:518-28.
31. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012;120:1801-9.
32. Dytfeld D, Jasielc J, Griffith KA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99:e162-e4.
33. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *The Lancet Oncology* 2014;15:1503-12.