

Bölüm 18

MULTİPLE MYELOM RELAPS VEYA REFRAKTER HASTALIKTA TEDAVİ

AbdulKadir KARIŞMAZ

GİRİŞ

Multipl miyelomlu (MM) hastaların çoğunda, mevcut kombinasyon rejimleriyle ilk sıra tedaviye yanıt alınabilmektedir. İlk sıra anti-miyelom tedavisine alınan yanıtlara ve uzun süreli remisyonlar elde edilmesine rağmen, tam yanıt (TY) elde edilenler de dahil olmak üzere hastaların büyük çoğunluğunda hastalık nüksü olur. Bazı hastalarda ise başlangıç tedavisine yanıt alınamaz (refrakter hastalık) (1).

Relaps/refrakter hastalık kategorisinde 3 grup hasta tanımlanabilir: İlk grup hastada ilk yanıt alınan başarılı tedavinin ardından hiçbir tedavi almayan bir hastada hastalığın nüksü söz konusudur. Relaps hastalık, serum veya idrar monoklonal (M) proteininde %25 artış veya serum M proteinde 0.5 g/dL artış olarak tanımlansa da, sadece biyokimyasal relaps sistemik kemoterapiyi gerektirmez (2). İkinci kategori, devam eden bir tedavi sırasında veya bir tedavinin bitiminden sonra 60 gün içinde nüks olan hastaları kapsar. Bu spesifik bir tedaviye refrakter relaps olarak (alkilleyici, lenalidomid veya bortezomib refrakter, v.s.) adlandırılabilir. Bir tedaviye dirençli hastalık diğer bir tedaviye yanıt verebilir. Son grup ise tedaviye primer refrakter hastaları temsil eder (3).

Relaps veya refrakter MM'li hastalar için birçok tedavi seçeneği vardır. Tedavi seçimi hastanın yaşı, performans durumu, komorbiditesi, öncesinde ne kadar ve ne tedavi uygulandığına, önceki tedavilerin etkinliği ve tolere edilebildiğine, son tedavi üzerinden geçen zamana, nüksün tipine (klinik veya biyokimyasal nüks) ve sitogenetik risk faktörlerine bağlıdır. Daha önce nakil yapılmayan, uygun nüks hastalarda öncelikle ilk otolog kemik iliği transplantasyonu (OKHN) tedavisi yapılmalıdır. İlk nakil sonrasında idame tedavisi almaksızın 18 ay, idame alanlarda 36 aydan uzun süre remisyonunda kalan hastalarda 2. OKHN yapılması önerilir (4,5).

yanıt alınan önceki tedaviler veya yeni ajanlarla tedaviler seçilebilir. Uygun hastalarda 2. OKHN yapılabilmektedir.

Kaynaklar

1. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Fonseca R, Witzig TE, Lust JA, Larson DR, Kyle RA, Greipp PR. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2004;79:867-874.
2. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473.
3. 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.
4. Gertz MA, Lacy MQ, Inwards DJ, et al. Early harvest and late transplantation as an effective therapeutic strategy in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:221-6.
5. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30:1005.
6. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32:587.
7. Helm-Petersen S, Sorig R, Klausen TW, et al. Early relapsed disease of multiple myeloma following up-front HDM-ASCT: a study based on the Danish Multiple Myeloma Registry in the period 2005 to 2014. *Leukemia* 2018; 32:2054.
8. Majithia N, Rajkumar SV, Lacy MQ, et al. Early relapse following initial therapy for multiple myeloma predicts poor outcomes in the era of novel agents. *Leukemia* 2016; 30:2208.
9. Palumbo A, Brinthen S, Falco P, et al. Time to first disease progression, but not beta2-microglobulin, predicts outcome in myeloma patients who receive thalidomide as salvage therapy. *Cancer* 2007; 110:824.
10. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21:2039.
11. Alvares CL, Davies FE, Horton C, et al. The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. *Haematologica* 2006; 91:141.
12. Olin RL, Vogl DT, Porter DL, et al. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43:417.
13. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, Bladé J, Brandt L, Cavo M, Façon T, Gratwohl A, Hagenbeek A, Jacobs P, et al. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995;13:1312-1322.
14. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009;361:544]. *N Engl J Med*. 2007; 357:2123-32.
15. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007; 357:2133-42.
16. Berenson JR, Hilger JD, Yellin O, et al. Replacement of bortezomib with carfilzomib for multiple myeloma patients progressing from bortezomib combination therapy. *Leukemia*. 2014; 28: 1529-36.

17. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2012; 120:1067–76.
18. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood*. 2015; 126:2284–90.
19. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma: CASTOR study. *N Engl J Med*. 2016; 375:754–66.
20. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. POLLUX Investigators. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 375:1319–31.
21. Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2016; 128:1821–8.
22. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 374:1621–34.
23. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130:974-81.
24. Mikhael JR, Reeder CB, Libby EN, et al. Phase Ib/II trial of CYKLONE (cyclophosphamide, carfilzomib, thalidomide and dexamethasone) for newly diagnosed myeloma. *Br J Haematol*. 2015; 169:219–227.
25. Barlogie B, Kyle R, Anderson K, et al. Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high dose therapy (HDT) employing MEL 140 mg/ m² + TBI 12 Gy autotransplants versus standard dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon (IFN) maintenance: results of Intergroup Trial S9321 [abstract A-135]. *Blood*. 2003;102:42a.