

Bölüm 8

MULTİPL MİYELOMDA YENİ NESİL TEDAVLER

Şengül BARAN YERLİKAYA¹

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM) kemik iliğinde anormal plazma hücre artışı, immunglobulin veya hafif zincir aşırı üretimi nedeniyle kemik iliğinde birikerek kemik harabiyetine ve ilik yetmezliğine yol açan organ hasarı ile sonuçlanabilen malign bir hastalıktır. Tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur (1). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 30.000 kişi MM tanısı almakta ve 12.000 kişi bu hastalık nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Hastalık insidansı 100.000'de 5 ile 7 arasında değişmektedir. Multipl miyelom en sık 65 ila 74 yaşları arasında olup medyan yaş 69'dur. Hastaların %37'si 65 yaş altında; %2'si 40 yaş altındadır. Erkeklerde daha sık rastlanmaktadır. Nadir ailesel olgular bildirilse de genetik geçişli bir hastalık değildir. Özellikle siyah ırkta diğer ırklara oranla daha fazla görülmektedir.

Multipl miyelom tanısı konulduktan sonra hastalar; FİSH yöntemi ile bakılan spesifik translokasyonlar ve delesyonlara göre standar riskli ve yüksek riskli şeklinde sınıflandırılır. MM'de yeni ajanların kullanıma girmesi ile uzun sağkalım avantajının sağlanabildiği hematolojik hastalıklardan biri olmuştur(2). Mevcut konvansiyonel tedaviler sağ kalım ve hastalıksız yaşam süresine olumlu katkı sağlasa da hastalık nüksünü engelleyememektedir. Günümüzde otolog kök hücre nakli tedavideki yerini koruyor olsa da yeni nesil ajanlar nüksü engelleme belki de kürratif tedavi olmada gelecek için umut vaad etmektedir. Mevcut tedavilerle, bilinçli hasta ve deneyimli merkezler ve de yeni nesil ajanlarla 7- 10 yılı aşan ortalanca sağkalım süreleri bildirebilmektedir. Ancak tedavide yaşanan pek çok olumlu gelişmeye rağmen multipl miyelom halen kür elde edilebilen bir hastalık değildir (3).

MULTİPL MİYELOMDA KULLANILAN YENİ NESİL AJANLAR

Çok sayıda yeni nesil ajanın tedavi pratiğine eklenmesi ile birlikte MM en çok gelişmenin yaşandığı hematolojik hastalıklardan biri olmuştur. Talidomid ve lenalidomidten sonara 3. nesil immun modulator ilaç (İMİD) olan pomalidomid,

¹ Arş. Gör. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D, drsengulbaran@gmail.com,

SONUÇ

Multiple miyelom hematoloji pratiğinde önemli morbidite ve mortaliteye neden olan, sık görülen bir hastalıktır. Multipl miyelom henüz kür sağlanabilinen bir hastalık olmadığı için tedavi verilmesindeki amaç hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, hayat kalitesini artıracak semptomları azaltmak ve uzun süreli remisyon sağlayacak tedaviler uygulamaktır. Bu nedenle hastaya uygun bireysel yaklaşımlar ve hastalığın davranış paterni dikkate alınır. Çok sayıda yeni nesil ajanın tedavi pratiğine eklenmesi ile birlikte MM en çok gelişmenin yaşandığı hematolojik hastalıklardan biri olmuştur. Günümüzde otolog kök hücre nakli tedavideki yerini koruyor olsa da yeni nesil ajanların kullanıma girmesi ile birlikte nüks oranı azalmaktadır. Yeni nesil ilaçların kullanımı ile birlikte hastalık önemli oranda kontrol altına alınabilmekte ve sağkalım belirgin artmaktadır. Nüks hastalıkta etkinliği araştırılan çok sayıda ilaç umut vaatetmektedir.

KAYNAKÇA

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:538-48.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades. *Cancer.* 2004; 101:2667-74.
3. Current Treatment Approaches to Multiple Myeloma with New Agents, Senem Maral, Murat Albayrak, Çiğdem Pala.
4. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood.* 2014;123:1826- 32.
5. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2009;27:5008-14.
6. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 142-52.
7. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016; 17:27-38.
8. Shaji K Kumar, Susanna J Jacobus, Adam D Cohen, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020 Oct;21(10):1317-1330.
9. Kumar S, 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. *Lancet Oncol.* 2014;15:1503-
10. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 387:1551-60.
11. 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

12. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 373:621–31.
13. Hideshima T, Bradner JE, Wong J, et al. Small-molecule inhibition of proteasome and aggresome function induces synergistic antitumor activity in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102:8567– 8572.
14. Kumar SK, LaPlant B, Chng WJ, et al. Dinaciclib, a novel CDK inhibitor, demonstrates encouraging single-agent activity in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2015;125: 443–8.
15. Raab MS, Ocio EM, Thomas SK, Günther A, Goh Y-T, Lebovic D, et al. Phase 1 study update of the novel pan-Pim kinase inhibitor LGH447 in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma. *Blood*. 2014;122:3186–7,
16. Shah JJ, Kaufman JL, Zonder JA A Phase 1 and 2 study of Filanesib alone and in combination with low-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2017;123:4617–30.
17. Vogl DT, Dingli D, Cornell RF, et al. Selinexor and low dose dexamethasone (Sd) in patients with lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, carfilzomib and anti-CD38 Ab refractory multiple myeloma (MM): STORM study. *Blood*. 2016; 128: 491.
18. Martin TG , Baz R, Benson DM Jr, et al. A phase Ib dose escalation trial of SAR650984 (Anti-CD-38 mAb) in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2014; 65: 83 (NCT01749969)
19. Martin T, Richter J, Vij R, et al. A dose finding phase II trial of isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mAb) as a single agent in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2015; 126: 509.
20. Siegel DSD, Donk N, Sonneveld P, et al. A phase 1b study of durvalumab (MEDI4736) alone or in combination with pomalidomide (POM) with or without low dose-dexamethasone (Lo-DEX) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol* 2016;34:15 (NCT02616640.)
21. Lin Y, Berdeja J, Raje N, et al. First-in-human multicenter study of bb2121 anti-BCMA CAR T cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: updated results. Abstract presented at: 22nd Annual European Hematology Association Congress; June 22-25, 2017; Madrid, Spain. Abstract S142.
22. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple
23. Kumar SK, Vij R, Kaufman JL, et al. Safety and efficacy of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy for relapsed/ refractory multiple myeloma: phase 1 preliminary results. *Blood*. 2015;126: 4219.
24. Richardson PG, Zimmerman TM, Hofmeister CC, et al. Phase 1 study of marizomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: NPI-0052-101 Part 1. *Blood*. 2016; 127:2693–700.
25. Vij R, Savona M, Siegel DS, et al. Clinical profile of single-agent oprazomib in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): updated results from a multicenter, open-label, dose escalation phase 1b/2 study. *Blood*. 2014;124: 34.
26. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, *J Clin Oncol*. 2021;39(7):757. Epub 2020 Dec 9
27. Melphalan flufenamide US prescribing information https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214383s000lbl.pdf (Accessed on March 02, 2021).].