

Multipl Myelomda Yeni Ajanlarla Güncel Tedavi Yaklaşımları

Current Treatment Approaches to Multiple Myeloma with New Agents

Senem Maral, Murat Albayrak, Çiğdem Pala

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Hematology, Ankara, Turkey

Corresponding Author:

Dr. Senem Maral
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Hematology Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H., Ankara, Türkiye
Email: senemmaral@gmail.com

ABSTRACT

Multiple myeloma is a hematological malignancy which results organ damage due to increased abnormal plasma cell growth in bone marrow and immunoglobulin or light chain overproduction. In myeloma treatment, it is aimed to control the disease quickly and effectively, to correct and prevent disease-related complications and to reduce the risk of premature death, with the least possible toxicity. In recent years, the survival of patients has dramatically increased with the addition of a large number of new generation agents to the treatment. Current therapies with new agents have good results related with the survival and disease-free survival but can not prevent the recurrence of the disease. Although autologous stem cell transplantation protects its location in treatment, it seems to promise hope for a new generation of agents.

Key Words: Multipl myeloma, proteozome inhibitors, monoclonal antibodies, immune modulators, histone deacetylase inhibitors

Ö Z E T

Multipl myelom kemik iliğinde anormal plazma hücre artışı ve immunglobulin veya hafif zincir aşırı üretimi nedeniyle organ hasarı ile sonuçlanabilen malign bir hastalıktır. Heterojen bir hastalık olan myelomda kolay tolere edilen bir rejim ile mümkün olan en az toksisiteyle, hızlı ve etkin şekilde hastalığı kontrol altına almak, hastalık ilişkili komplikasyonları düzeltmek ve önlemek, erken ölüm riskini azaltmak hedeflenmektedir. Son yıllarda multipl myelom tedavisinde çok sayıda yeni nesil ajanın hızla tedavi pratiğine eklenmesi ile hastaların sağ kalım süresi dramatik şekilde uzamıştır. Mevcut tedaviler sağ kalım ve hastalıksız yaşam süresine olumlu katkı sağlamakla birlikte, hastalık nüksünü engellemektedir. Halihazırda otolog kök hücre nakli tedavideki yerini korumaktaysa da yeni nesil ajanlar ile gelecek için umut vaad etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, proteozom inhibitörleri, monoklonal antikorlar, immun modulatorler, histondeasetilaz inhibitörler

GİRİŞ

Multipl myelom kemik iliğinde anormal plazma hücre artışı ve immunglobulin veya hafif zincir aşırı üretimi nedeniyle organ hasarı ile sonuçlanabilen malign bir hastalıktır. Hematolojik kanserler arasında lenfomalardan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Tüm kanserlerin %1 ini, hematolojik kanserlerin ise %10 unu oluşturmaktadır [1]. Heterojen bir hastalık olan multipl myelomda bir grup hasta aktif hastalık gelişme riski yüksek olan sessiz

myelom tanısı ile yakın izlenirken, bir grup hastada ise tanı anında gecikmeden tedavi vermek gereken aktif hastalık saptanmaktadır. Son zamanlarda yüksek riskli sessiz myelom hastalarında da erken dönemde tedavi edilmesi gerekliliği üzerine veriler ortaya konmaktadır [2].

Yakın zamanda hastalığın tedavisindeki gelişmeler ile hastaların sağ kalım süresi dramatik şekilde uzamıştır [3]. Yeni ajanlar toplam sağ kalım ve hastalıksız yaşam süresine olumlu

Received: 14.03.2018,
Accepted: 07.05.2018
DOI: 10.5799/jcei.433823

katkı sağlamakla birlikte, hastalık nüksünü engelleyememektedir. Mevcut ajanlara direnç geliştirmiş, kötü prognozlu nüks hasta popülasyonu oluşması tedavi açısından diğer bir zorlayıcı durumdur. Örneğin tedavinin temelini oluşturan immümmodulator ilaç (İMİD) ve bortezomibin her ikisine de direnç gelişen hastalarda ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 5 ay, toplam sağ kalım süresi 9 ay ile sınırlıdır. Üstelik her nüks sonrası remisyonunda kalma süresi bir öncekine göre daha kısa olmaktadır. Güncel tedavi modaliteleri ile kür sağlanamayan hastalıkta yeni ajanlar umut vaad ediyor görünse de, olog kök hücre nakli (OKHN) tedavideki yerini korumaktadır.

Tanı anında hastanın sitogenetik risk profilinin ortaya konması hastalığın prognozunun belirlenmesinde ve uygulanacak tedavi seçiminde büyük öneme sahiptir. Tedavi hedefimiz hasta tarafından kolay tolere edilen bir rejim ile mümkün olan en az toksisiteyle, hızlı ve etkin şekilde hastalığı kontrol altına almak, hastalık ilişkili komplikasyonları düzeltmek ve önlemek, erken ölüm riskini azaltmak olmalıdır.

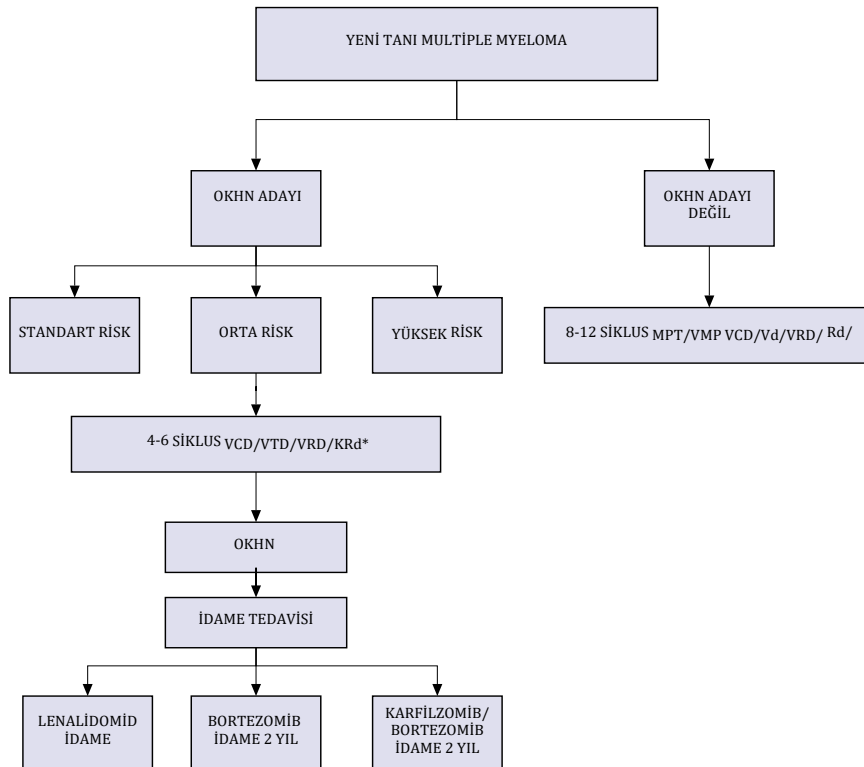
Yeni Nesil Ajanlar

Hematolojik tedaviler açısından bakıldığında multipl myelom son yıllarda çok sayıda yeni nesil ajanın hızla tedavi pratiğine eklendiği, en çok gelişmenin yaşandığı hastalıklardan biri oldu. Talidomid ve lenalidomidin ardından 3. nesil İMİD olan pomalidomid, bortezomib sonrasında geliştirilen proteozom inhibitörü (Pİ); karfilzomib ve iksazomib, histon deasetilaz

inhibitörü olan panabinostat ve iki yeni monoklonal antikor; elotuzumab ile daratumumab etkinliğini kanıtlayarak tedavideki yerlerini aldılar.

Pomalidomid: Yapısal olarak talidomide benzeyen fakat daha güçlü bir İMİD grubu ajandır. Grubun diğer üyeleri lenalidomid ve talidomide dirençli hastalarda da etkisi gösterilmiştir [4-5]. Plazma hücreleri üzerine immunmodulator etkisini anti-proliferatif ve pro-apoptotik düzenlemeler yaparak gösterir. T ve doğal öldürücü (NK) hücrelerini aktive ederken, regülatuar T hücrelerini baskılamaktadır. Ayrıca kemik iliği mikroçevresinde anti-anjiyogenetik, anti-inflamatuvar değişikliklere yol açarak anti-tümöral etki gösterir. Çoğunluğu bortezomib ve lenalidomid dirençli hastaların dahil edildiği MM-003 çalışmasında, pomalidomid-deksametazon (Pom+dx) ile yüksek doz deksametazon (Dx) kolları kıyaslamış, pomalidomid eklenen hastalarda (Pom+dx) ortalama hastaliksız sağ kalım süresi daha uzun olduğu gösterilmiştir. Yine pomalidomid kolunda toplam sağ kalım süresine ulaşamazken, yüksek doz deksametazon ile sağ kalım süresi 8 ay ile sınırlı kalmıştır [6]. Pomalidomid tedavisi lenalidomid ve bortezomib içeren en az 2 basamak tedavi almış dirençli hastalıkta kullanımı önerilmiştir. En sık görülen hematolojik yan etkisi nötropenidir. Tüm İMİD'lerde olduğu gibi tedavi altındayken kontrendike durum yoksa tromboprofilaksi yapılmalıdır. Tromboz açısından düşük riskli hastalarda asetil salisilik asit yeterli olurken, yüksek risk profiline sahip hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin, K vitamin antagonisti ile profilaksi yapılabilir. Ülkemizde 2015 Mayıs tarihinden itibaren geri ödemesi mevcuttur.

Algoritm 1. Yeni tanı hastalıkta tedavi



Karfilzomib: Daha güçlü bir proteozom inhibitörüdür. Geri dönüşümsüz ubiquitin-proteozom inhibisyonu yaparak etkili olmaktadır. İlk sıra tedavide bortezomib ve lenalidomid tedavisi almış, dirençli ve nüks hasta grubunda etkinliğini ispatlayarak, 2013 tarihinde FDA onayı almıştır. Yapılan Faz III çalışmaları (ASPIRE ve ENDEAVOR) lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyonunun yanıt oranı, toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine avantaj sağladığını göstermiştir [7-8]. Dirençli hastaların tedavisinde karfilzomibin, bortezomib tedavisinden daha önceki basamaklarda tercih edilmesine yönelik tartışmalar mevcuttur. Daha güçlü etkiye sahip olmasına rağmen nörotoksisite etkisi daha azdır. Az sayıda hastada (%5) ciddi kardiyak yan etkiler gözlemlenmiştir. Ülkemizde geri ödemesi Eylül 2016 tarihinden bu yana mevcuttur.

İksazomib: 2015 yılında FDA onayı alan hem yeni tanı hem de relaps vakalarda kullanılabilen ilk oral proteozom inhibitörüdür. TOURMALINE çalışmasında lenalidomid ve deksametazon ile kombine kullanılmasının nüks hastaların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca oral pozolojisi nedeniyle kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Toplam 50 hastanın dahil olduğu faz II çalışmada, indüksiyon ve idame tedavisi olarak iksazomib alan hastalarda daha derin yanıt ulaşılmıştır [9]. Yeni tanı hastalarda ise OKHN sonrasında ve nakil aday olmayan hastalarda idame tedavisine yönelik faz III çalışmalar devam etmektedir. En sık hematolojik yan etkisi trombositopenidir. Nadir olarak bulantı, kusma, ishal, cilt döküntüsü, kabızlık, periferik nöropati, periferik ödem gibi yan etkiler görülebilir.

Panabinostat: Histon deasetilaz inhibitörü olan molekül, etkisini myelom hücrelerini by-pass ederek, proteozom inhibitörü (PI) direncine yol açan agregozom yolağını inhibe ederek gösterir. Bu nedenle prensip olarak, PI ve panabinostat sinerjistik etki gösterdiği düşünülmektedir [10]. 2015 yılında FDA onayı almıştır. En az 2 sıra tedavi almış (İMİD ve PI içeren) nüks ve dirençli hastaların dahil edildiği PANORAMA çalışmasında bortezomib deksametazon içeren kombinasyonu, plasebo kolu ile karşılaştırılarak etkinliği gösterilmiştir [11]. Gastrointestinal sistem semptomları (ishal vb) ve halsizlik yan etkileri yaklaşık %25 hastada karşılaşılmaktadır.

Daratumumab: Malign plazma hücreleri tarafından ifade edilen CD38 antijenine karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Myelom hücreleri üzerinde antikor bağımlı sitotoksosite, kompleman bağımlı sitotoksosite ve CD38 enzim aktivitesini etkileyerek hücre ölümüne neden olmaktadır. Nüks vakalarda tek ajan etkinliği sınırlı iken, CASTOR VE POLLUX çalışmalarında PI ve IMİD kombinasyonunun daha etkili olduğu gösterilmiştir [12-14]. PI ve IMİD içeren en az üç sıra tedavi almış veya bu ajanların her ikisine de dirençli vakalarda kullanımı ile 2015 yılında onay almıştır. Yakın zamanda verileri paylaşılan ALCYONE çalışmasına göre; nakil için uygun olmayan hastalarda bortezomib ve melfalan içeren tedaviler sonrasında daratumumab idame tedavisi ile daha derin yanıt ulaşılmış, halen devam eden çalışmada henüz

hastalıksız sağ kalım süresine ulaşamamıştır [15]. IgG1 kappa antikor yapısında olduğu için tedavi altında serum protein elektroforezi ve immün fiksasyon sonuçlarında, akım sitometride minimal kalıntılı hastalık ölçümü sırasında hataya neden olabilir. Eritrosit yüzeyinde de CD38 ekspresyonu olduğu için transfüzyon öncesi testler sırasında (cross-match çalışmalarında) karışıklığa neden olabilir. İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar ilk uygulama sırasında hastaların büyük bir kısmında görülmüştür. Ayrıca trombositopeni, nötropeni ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında artış gözlemlenmiştir.

Elotuzumab: Başlıca myelom hücreleri, daha az oranda da NK hücreleri üzerinde ifade edilen SLAMF7 (Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7) proteinini hedefleyen monoklonal antikor yapıda ajandır. NK hücrelerini aktive ederek ve antikor bağımlı sitotoksosite etkisi ile myelom hücrelerini öldürmektedir. Tek ajan olarak belirgin etkinliği olmamakla birlikte, ELOQUENT çalışmasında nüks vakalarda lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon kullanımda hastalıksız sağ kalım üzerine olumlu etkileri gözlemlenmiştir [16]. Nüks vakalarda kullanımı ile 2015 yılında onay almıştır. Ayrıca lenalidomid yanıtı kırılğan hasta grubunda kombinasyon tedavisinde tercih edilebilir.

Nüks hastalarda etkinliği araştırılan yeni ajanlar arasında Marizomib (PI) [17], Oprozomib (oral PI) [18], Filanesib (kinesin spindle protein inhibitörü) [19], Dinasiklib (siklin bağımlı kinaz inhibitörü) [20], Venetoklaks/ABT-199 (selektif BCL2 inhibitörü) [21], LGH-447 (pan-PIM kinaz inhibitörü) [22], Selinexor (selektif eksportin inhibitörü) [23], Isatuksumab (CD38 mAb) [24-25], Durvalumab [26], Trametinib, Afuresertib (MEK1/2 inhibisyonu) [29], Ricolinostat (oral HDAC6 inhibitörü) [30], CAR-T hücre tedavileri (Kimerik antijen reseptör T hücre) [31] sayılabilir. Nüks hastalıkta etkinliği araştırılan yeni moleküller Tablo 1'de gösterildi.

İndüksiyon Tedavisi

Tedavi kararı verirken öncelikle hastanın otolog kök hücre nakline (OKHN) uygun olup olmadığı değerlendirilmeli ve bu çerçevede tedavi planlanmalıdır. Nakil aday olarak değerlendirilen hastalarda ideal indüksiyon tedavisi bir proteozom inhibitörü, bir immünmodulator ve steroid içeren üçlü kombinasyonundan oluşmaktadır. Nakil öncesi ortalama 4-6 kür indüksiyon tedavisi alması önerilir. Düşük doz deksametazonun (40 mg/hafta) hem toksisiteyi azalttığı, hem de anti-myelom etkinliği ile sağ kalım üzerine olumlu etkileri gösterilmesi nedeni ile tüm kombinasyonlara eklenmesi önerilir.

Diğer bir önemli unsur ise hastanın sahip olduğu genetik özelliklerdir. FISH ile del(17p), t(14;16), t(14;20) t(4;14) saptanan yada yüksek riskli gen ekspresyon profiline sahip hastalar yüksek riskli gruba dahil edilmiştir. Hastaların genetik özelliklerinin en başta belirlenmesi hastalığın seyri ve prognozu açısından yol gösterici olmakta ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde rol oynamaktadır.

Tablo1. Nüks hastalıkta etkinliği araştırılan yeni moleküller

İlaç	Sınıf	Etki mekanizması	Klinik çalışma
Marizomib (NPI-0052) Oprozomib (ONX-0912)	Proteozom İnhibitörü	Apopitoz indüksiyonu	ND hastalarda faz 1 (17) ND hastalarda faz 1/2 (18)
Filanesib (ARRY-520)	Kinesin spindle protein inhibitörü	Hücre büyümesinde duraksama, hücre ölümü	ND hastalarda faz 1/2 (19)
Dinasiklib (SCH727965S)	Siklin bağımlı kinaz inhibitörü	Hücre döngüsünde duraksama	Nüks hastalarda faz 1 (20)
Venetoklaks/ABT-199	Selektive BCL2 inhibitörü	Apopitoz indüksiyonu	ND hastalarda faz 1 (21)
LGH-447	Pan-PIM kinaz inhibitörü	Hücre döngüsünde duraksama, hücre ölümü	ND hastalarda faz 1 (22)
Selinexor	Selektif eksportin inhibitörü	Apopitoz indüksiyonu	ND hastalarda faz 2 (23)
Isatuksumab (SAR650984)	CD38 monoklonal antikör	Apopitoz indüksiyonu	ND hastalarda faz2 (24, 25)
Durvalumab(MEDI4736)	Anti-PD-L1	İmmun kontrol inhibisyonu	ND hastalarda faz1/2 (26)
Trametinib	MEK1/2 inhibisyonu	Hücre gelişiminde inhibisyon	Faz 1 (27)
Afuresertib	AKT inhibitörü	Hücre gelişiminde inhibisyon, Apoptoz indüksiyonu	Faz 1 (27)
Ricolinostat	HDAC6 inhibitörü	Hücre döngüsünde duraksama, hücre ölümü	Faz 1/2 (28)
CAR-T hücre tedavileri	Kimerik antijen reseptör	Hücre ölümü	(29)

ND: Nüks-dirençli

Örneğin trisomisi olan hastalar tedavide lenalidomid içeren protokollere çok iyi yanıt vermekte iken, t(4;14) sahip yüksek riskli vakalarda bortezomib içeren tedavilerin öncelikle tercih edilmesinin, mümkün ise OKHN yapılmasının ve sonrasında bortezomib ile idame veya konsolidasyon tedavisi verilmesinin faydalı olacağı gösterilmiştir [30]. Standart riskli hastaların ortanca sağ kalım süresi 7 yılı aşkın iken, yüksek riskli hastalarda tandem OKHN rağmen bu süre yaklaşık 3 yıl civarındadır [31]. Multipl myelom mayo klinik genetik risk sınıflaması **tablo-2**'de gösterildi.

Tablo 2. Multipl Myelom Mayo Klinik Genetik Risk Sınıflaması (2).

Standart Risk	Orta Risk	Yüksek risk
Trisomiler	t(4:14)	t(14:16)
t(11:14)	1q kazanımlar	t(14:20)
t(6:14)		del17 p

Tedavide seçilecek ajanlar ülkelerin ulaşılabilirliğine göre farklılıklar göstermekle birlikte hastanın komorbiditesi, yaşı,

performans durumu da etkili olmaktadır. Dört çalışma verilerinin irdelendiği bir meta analizde bortezomib içeren indüksiyon tedavilerinin yanıt oranı, hastalısız sağ kalım ve toplam sağkalım üstünlüğü gösterilmiştir [32]. Yakın zamanda güncellenen HOVON çalışmasında bortezomib ile vinkristin kombinasyon tedavileri kıyasladığında, iki rejim arasında toplam sağ kalım açısından farklılık yokken hastalısız sağ kalımın bortezomib ile daha uzun olduğu gösterilmiştir [33,34]. GIMEMA çalışmasında nakil öncesi indüksiyon amaçlı talidomid+deksametazon kombinasyonuna, bortezomib eklenmesi ile yanıt oranlarının belirgin arttığı gösterilmiştir (35,36). Cavo ve arkadaşlarının çalışmasında ise bortezomib-talidomid-dexametazon (VTD) ile bortezomib-siklofosamid-dexametazon (VCD) karşılaştırılmıştır. Bortezomib kolunda, alkilleyici ajan (siklofosamid) koluna göre yanıt oranları üstün bulunmuştur (VTD>VCD). IFM2013-04 çalışmasında benzer veriler elde edilmesiyle de pekiştirilmiştir [37,38].

SWOG S0777 çalışmasında nakil şartından bağımsız her yaş grubuna bortezomib bazlı üçlü kombinasyon tedavisinde immunmodulatör ajan (lenalidomid) eklenmiş, çalışmanın sonlanım noktası olan hastalısız sağ kalım ve toplam sağ kalım

üçlü kombinasyon ile anlamlı artmış ve yan etkiler ise her iki kolda benzer saptanmıştır [39].

İkinci nesil proteozom inhibitörü karfilzomibin üçlü kombinasyon tedavilerinde eklenmesi ile daha derin yanıt ulaşıldığı gösterilmiştir [7-8]. Yüksek riskli hastalarda karfilzomib kombinasyonu tercih edilebilir görünmektedir.

Oral proteozom inhibitörü iksazomib ile İMİD'lerin (lenalidomid) beraber gösterdiği etkinlik faz I-II çalışmalarla araştırılmış, olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Faz III çalışma sonuçları beklenmektedir.

Monoklonal antikör daratumumab'ın eklendiği dörtlü kombinasyon (daratumumab-karfilzomib-lenalidomid-deksametazon) faz I çalışmasının ilk verilerinde %86 hastada en az çok iyi kısmi yanıt (VGPR) elde edilmesi ile güzel sonuçlar sunmaktadır [40].

Nakil aday olmayan hasta grubu için de üçlü kombinasyonlar öne çıkmaktadır. Melfalan içeren; talidomid, bortezomib, lenalidomid ile üçlü kombinasyonlarının Melfalan-prednizon (MP) ikili kombinasyonuna üstünlüğü ortaya konmuştur [41-43]. Ayrıca lenalidomid idamesinin eklenmesi ile daha uzun hastaliksız sağ kalıma ulaşıldığı gözlenmiştir. Bu rejimlerde ileri yaş ve toksisite nedeni ile tedavide doz azaltımı ve ara verilmek zorunda kalınması daha iyi bir sağ kalıma ulaşılmasına engel olmaktadır. Bu hasta grubunda melfalanın yan etkilerinden kaçınmak amacı ile yerine siklofosamid eklenebilir. Bortezomib-siklofosamid-deksametazon birlikteliği etkinlik açısından kabul edilebilir görünmektedir .

Lenalidomid-deksametazon ikili tedavisi yeni tanı, nakil aday olmayan hastalarda standart tedavi haline gelmiştir. Toplam 1623 ileri yaş hastanın dahil edildiği FIRST çalışmasında, kesintisiz lenalidomid-deksametazon alan hastaların toplam 12 siklus melfalan-talidomid alan hastalara kıyasla progresyon ve ölüm riskinde %31 azalma ve toplam sağ kalımda 10 aylık üstünlüğe sahip olduğu bildirilmiştir [44]. Yarıya yakını 65 yaş üstü hastalardan oluşan SWOG çalışmasında, lenalidomid-deksametazon kombinasyonuna bortezomib eklenmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilirken, grade 3 ve üstü nöropati nedeniyle ¼ hasta tedavisini sonlandırmak zorunda kalmıştır [45].

Yüksek riskli nakile uygun olmayan hasta grubunda ise ikili tedavilerin yeterli olmadığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu grupta karfilzomib eklenmesiyle daha etkili sonuçlara ulaşıldığı belirtilmiştir. Yaşlı hastalarda yürütülen çalışmalarda farklı dozlarda uygulanan karfilzomib siklofosamid ve deksametazon ile kombine edilerek incelendiğinde yanıt oranlarının başarılı, nöropati nötrope ve enfeksiyon oranlarının daha az olması nedeni ile daha iyi tolere edildiği gözlemlenmiştir [46-47]. Fakat her iki çalışmada da kardiyovasküler yan etkilerin izlenmesi, zaten yaşlı ve komorbiditesi olan ileri yaş hasta grubunda kullanımı açısından çekince yaratmaktadır.

Monoklonal antikörlerle kombinasyonlar yaşlı hasta grubunda daha kolay tolere edilebilir. Halen sürmekte olan elotuzumab ve

daratumumab çalışmalarının sonuçları beklenmektedir. Yeni onay alan ixazomib içeren tedavi sonuçları umut verici görünmektedir.

Kök Hücre Nakli

Mevcut araştırmalar içerisinde yalnızca yeni nesil ajanlarla tedaviye devam etmek ile olog kök hücre nakli (OKHN) yapılmasını karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. OKHN, hastalarda elde edilen tam yanıt oranları ve ortalama yaşam süresinde yaklaşık 12 ay gibi bir iyileştirme ile tedavideki yerini korunmaktadır [48-49]. Hastaları OKHN açısından değerlendirirken hastanın yaşı, performans durumu ve komorbiditesi esas alınmaktadır. Öncelikli olarak genç hastalar (65 yaş altı) aday olarak kabul edilirken, genel performansı iyi ve komorbiditesi olmayan 65 yaş üstü hastalar da nakil için değerlendirilmeye alınabilir.

OKHN için uygun hastalar ortalama 4-6 siklus indüksiyon tedavisi aldıktan sonra hastalık değerlendirilmesi yapılarak mutlaka olog kök hücre nakline yönlendirilmelidir. Hazırlama rejimi olarak Melfalan 200 mg/m²/gün tercih edilmektedir. Bu protokole proteozom inhibitörü eklenmesinin etkilerini araştıran çalışmalar devam etmektedir. OKHN sırasında tedavi ilişkili mortalite oranı %1-2 civarındadır [50].

Nakil için ideal zamanlama konusunda yapılan çalışmalar, indüksiyon tedavisine ardışık yapılması ile kurtarma tedavisi olarak planlanıp geciktirilmesinin yaşam süresi açısından benzer olduğunu göstermiştir [51]. Özellikle standart riske sahip seçili hastalarda indüksiyon tedavisine iyi yanıt alındığı takdirde kök hücre toplanma işlemi gerçekleştirildikten sonra aynı protokol ile hastalık progresyonuna kadar devam edilip nakil nükse kadar ertelenebilir.

IFM2009 çalışmasında bortezomib-lenalidomid içeren (VRD) güçlü indüksiyon sonrasında 1 yıllık lenalidomid idame tedavisi ile VRD indüksiyonu sonrası OKHN yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. Nakil yapılan hastalarda hastaliksız sağkalım üstünlüğü saptanırken, toplam sağ kalımda farklılık gösterilememiştir [51]. Bu çalışmanın sonuçlarında indüksiyon sonrası elde edilen yanıtın derinliği yani minimal kalıntılı hastalık (MKH) varlığının önemli bir prognostik gösterge olduğu ortaya konmuştur. Böylece OKHN tedavideki yerini korumaya devam etmektedir.

İndüksiyon tedavisinde lenalidomid içeren kombinasyon tedavisi alan hastalarda granülosit stimule edici faktör (G-CSF) eşliğinde kök hücre toplanması aşamasında başarısızlık yaşanabilir. İleri yaş (>65) ve 4 siklustan fazla lenalidomid tedavisi uygulanan hastalarda mobilizasyon rejimi olarak siklofosamid-GCSF veya plerixafor eşliğinde kök hücre toplanması önerilir. Lenalidomidin aksine bortezomibin böyle bir yan etkisi yoktur.

OKHN'ne uygun hastaların dahil edildiği STaMINA çalışmasında nakil sonrası konsolidasyon almayan, konsolidasyon amaçlı dört siklus bortezomib-lenalidomid alan ve tandem OKHN yapılan

hastalar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tüm gruplara ilerleyen dönemde lenalidomid idamesi eklendi. Sonuçta hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalım açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi [52]. Avrupada yapılan EMN2 çalışmasında ise konsolidasyon amaçlı iki kür bortezomib-lenalidomid uygulanan grup ile konsolidasyon almayan grup karşılaştırıldığında konsolidasyon alan grupta hastaliksız sağ kalım avantajı izlendi [53]. Bu çalışma ayrıca konsolidasyon tedavisi ile tandem nakil sonuçlarını karşılaştırmaktaydı ve yüksek riskli hastalarda tandem nakil kolunda uzamış hastaliksız sağ kalım belirtildi. İki çalışma arasındaki çelişki yaratan sonuçların nedeni Avrupa ve Amerika popülasyonlarının ve verilen tedavilerin farklılığından kaynaklanmaktadır.

Dirençli ve nüks hastalarda yeni eklenen tedaviler ile alınan sonuçlar ışığında allojenik nakilin myelomdaki yeri oldukça kısıtlıdır. Tedavi ilişkili mortalite %20 civarındadır. Yüksek riske sahip, dirençli-nüks vakalar arasından seçilerek uygun hastada uygulanabilir.

İdame Tedavisi

Nakil sonrası lenalidomid idame ile ilişkili sunulan iki çalışmada; hastaliksız sağ kalım süresinde avantaj izlenmiştir. Ayrıca nakil öncesi indüksiyon tedavisi sırasında da lenalidomid almış olan hastalarda aynı ajanla idame verilmesinin toplam sağ kalım üstünlüğü sağladığı belirtilmiştir [54-55]. Her iki çalışmada da lenalidomid idamesi ile sekonder malignite açısından artmış risk olduğu ortaya konmuştur. Yakın zamanda sonuçlanan FIRST çalışmasında nakil yapılamayan hastalarda hastalık nüksüne kadar lenalidomid idamesinin hastaliksız sağ kalımda üstünlüğü ortaya konmuştur [38]. Lenalidomid idamesi özellikle standart risk grubunda indüksiyon amaçlı lenalidomid almış ve nakil sonrası iyi yanıt elde edilememiş hastalara önerilir. Orta ve yüksek riskli hastalarda ise bortezomib idamesi ön plana çıkmaktadır. HOVON çalışmasında OKHN sonrasında tek ajan bortezomib idamesi ile sağkalım oranında artış görülmüştür [33]. UPFRONT çalışmasında da bortezomib idamesinin periferik nöropatide artışa neden olmaksızın yanıt oranlarını arttırdığı sunulmuştur [56].

OKHN sonrasında idame tedavi alanında elotuzumab, iksazomib, karfilzomib gibi yeni nesil ajanlarla yürütülen çalışmalar mevcuttur. FORTE (lenalidomid yalnız başına), GEM14 (iksazomib-lenalidomid), GMMG-HD6 (elotuzumab-lenalidomid) bunlar arasında yer almaktadır.

Relaps / Refrakter Olgular

Multipl myelom, nüks ve remisyonlarla seyreden bir kliniğe sahiptir ve her remisyonunda kalma süresi bir öncekinden daha kısa olmaktadır. Nüks vakalarda 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

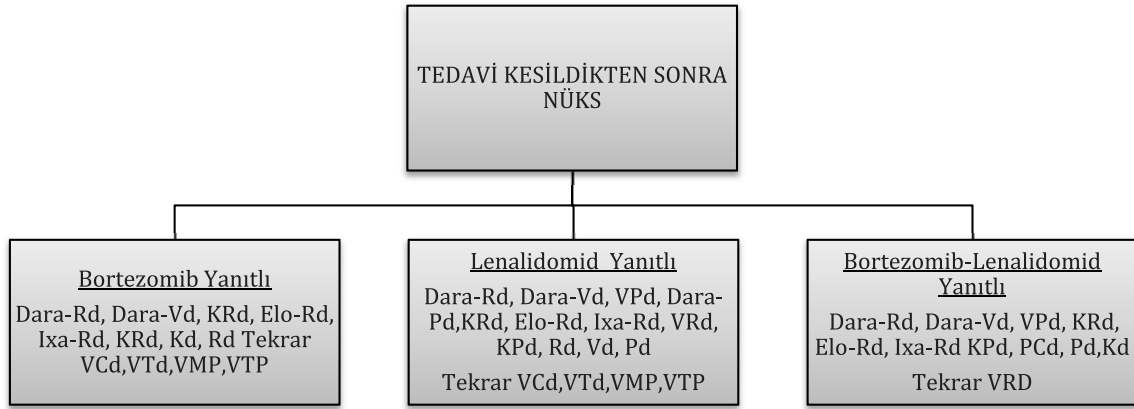
(klinik veya biyokimyasal nüks) ve sitogenetik risk faktörlerine bağlıdır. Daha önce nakil yapılmayan, uygun nüks hastalarda öncelikle ilk OKHN tedavisi yapılmalıdır. İlk nakil sonrasında idame tedavisi almaksızın 18 ay, idame alanlarda 36 aydan uzun süre remisyonunda kalan hastalarda 2. OKHN yapılması önerilir [57].

İki büyük randomize çalışmada (MM-009, MM-010) lenalidomide yeni ajanların ilavesinin tıpkı yeni tanı hastalarda olduğu gibi, nüks ve dirençli hastalarda da üçlü kombinasyon tedavisinin hastaliksız sağ kalımda üstün olduğunu göstermiştir [58-59]. Çalışmalarda yer alan hasta profillerinin farklılığı nedeni ile çalışmaları kendi aralarında kıyaslamak mümkün olmamaktadır. Tedavi süresi ise kesinlik kazanmamıştır. Hastaların çoğunda progresyona kadar veya ciddi yan etki gelişene kadar tedaviye devam edilmektedir. Uzun süren tedaviye bağlı toksisiteden korunmak için hastalık plato fazında seyredirken tedavisiz yakın izlem yapılabilir. Bortezomib veya lenalidomid idame tedavisi altında nüks gelişen hastalarda aynı grup ilaçlara direnç olabileceği ihtimali ile en az bir tane yeni nesil ajan içeren üçlü kombinasyon ile tedaviye devam edilmesi önerilir [60]. Fakat seçili hastalarda deksametazona ilave lenalidomid, pomalidomid, karfilzomib, bortezomib ikili tedaviler de tercih edilebilir.

Spesifik bir tedavi altında nüks saptanması, hastalarda gelecek tedavilerde aynı ajanın kullanılamayacağını göstermez. Tümör yükü, kullanılan ilaçlara ayrı duyarlılığa sahip çeşitli alt popülasyonları barındırmaktadır. Tedavide yapılan değişiklik bir klonu baskımlarken, diğer ajanlara duyarlı olabilecek başka bir klon (klonal gelgitler) yol açabilir [61]. Gelecekte ilaç duyarlılığını belirlenmesi konusunda, bunun dökümanite edilebilmesi bireyselleştirilmiş tedavilerde yol gösterici olabilir.

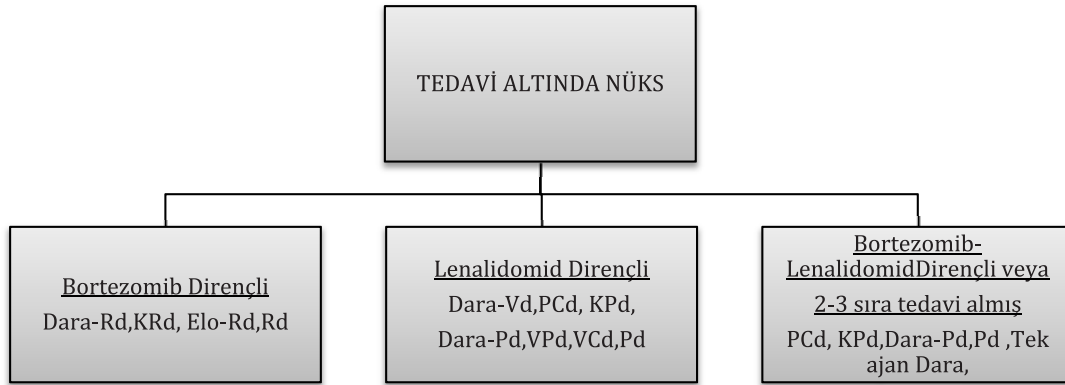
Lenalidomid veya bortezomib idamesi altında nüks gelişenlerde; yeni sınıf ilaçlardan en az birini içeren kombinasyonlarla tedaviye başlanması veya aynı sınıftan yeni nesil bir ajanla değiştirilmesi önerilir [60]. Performans durumu iyi, lenalidomid idamesi altında veya çok yakın zamanda tedavi sonlandırılmış hastalarda nüks durumunda yeni ajanlardan karfilzomib-pomalidomid [62] veya daratumumab-bortezomib [13] kombinasyonları önerilirken, bortezomib altında nüks gelişirse daratumumab-lenalidomid birlikte kullanımı faydalı görünmektedir [14, 63]. Öncesinde birkaç basamak tedavi almış nüks hastalarda daratumumab tek ajan olarak yanıt oranı %40 civarında kalırken, kombinasyon tedavilerin üstünlüğü CASTOR ve POLLUX çalışmalarında ortaya konmuştur [13-14]. Tedavinin bel kemiğini oluşturan iki temel ilaç lenalidomid ve bortezomib dirençli, yönetimi zor hastalarda kombinasyon tedavilere eklenmesi ile yanıt oranı daha da artmıştır [14, 63]. Çalışma kapsamında, Daratumumab eklenen kollarda yanıt oranı artmış, progresyon ve ölüm riski azalmış olduğu gösterilmiştir [14].

Algoritm 2. Tedavi kesildikten sonra nüks hastalık tedavisi



*Yüksek riskli hastalarda tercih edilebilir.

Algoritm 3. Tedavi Altında Nüks Hastalık Tedavisi



Kısaltmalar: VCd: Bortezomib-siklofosamid-deksametazon, VTd: Bortezomib-talidomid-deksametazon VMP: Bortezomib-Melfalan-prednisolon, VTP: Bortezomib-talidomid-prednisolon Rd: Lenalidomid-deksametazon, Pd: Pomalidomid-deksametazon Vd: Bortezomib-deksametazon Elo: elotuzumab, K: Karfilzomib, Ixa: iksazomib, Dara: Daratumumab, P: Pomalidomid, V: Bortezomib

Lenalidomid idamesi altında veya yakın zamanda kesilmiş hastalarda izlenen indolen nükslerde yada kırılğan hastalardaki nükslerinde iksazomib, daratumumabın; siklofosamid ve bortezomib ile kombine edilmesi uygun olabilir. Benzer şekilde bortezomib idamesi alan hastalarda ise iksazomib, daratumumabın lenalidomid ile birlikte uygulandığı tedaviler seçilebilir [14,63-64].

Önceki nakil tedavisine iyi yanıt vermiş, ikinci kez nüks gelişen hastalarda mevcut hali ile uygun ise kurtarma amaçlı OKHN yeniden yapılmalıdır. İki veya daha fazla nüks görülen hastaların bortezomib, ixazomib ve lenalidomid dirençli olmaları yüksek ihtimaldir. Bu hastalarda lenalidomid yerine pomalidomid veya bortezomib yerine karfilzomib gibi aynı sınıfın yeni nesil ajanları kullanmak faydalı olabilir. Ayrıca monoklonal antikor veya alkilleyici ajan gibi yeni bir sınıf eklemek yanıtı artırabilir. Daratumumab dirençli olduğu düşünülen durumlarda elotuzumab

ve immummodulör ajan tedavisi tercih edilebilir. Tüm proteozom inhibitörleri ve lenalidomid dirençli (üçlü refrakter) olgularda ise daratumumab, pomalidomid kombinasyonları denenebilir [65]. Bortezomib, ixazomib, lenalidomid ve pomalidomid dirençli ve daha önce alkilleyici ajan maruziyeti yoksa, karfilzomib-siklofosamid ya da panobinostat ile proteozom inhibitörü kombinasyonu seçenekler arasındadır [66]. Dört ilaç direnci (lenalidomid, pomalidomid, bortezomib ve karfilzomib) söz konusu olduğunda tedavi seçeneği oldukça kısıtlıdır. Hızlı hastalık kontrolü veya OKHN için köprü tedavisi olarak 1-2 siklus VDT-pace kurtarma tedavisi olarak seçilebilir [67].

Diğer seçenekler daratumumab kombinasyonları, bendamustin bazlı tedaviler, doksorubisin içeren tedavilerdir. Fakat bu tedavi önerileri küçük çapta faz 1-2 çalışmalara dayandırılmaktadır. Bu yüzden bu hastaları yürütülmekte olan çalışmalara dahil etmek mantıklı bir yaklaşım olabilir.

Sonuç olarak, multipl myelom relaps ve remisyonlarla seyreden, OKHN ve yeni geliştirilen ilaçlara rağmen halen inkürabl bir hastalıktır. İdeal indüksiyon tedavisi immünmodulator ajan (İMİD)-proteozom inhibitörü ve deksametazondan oluşan üçlü kombinasyon tedavisidir. İleri yaş, kırılğan hastalarda ikili kombinasyonlar kullanılabilir. Ortalama 4-6 siklus indüksiyon tedavisi aldıktan sonra uygun hastalar mutlaka OKHN'ne yönlendirilmelidir. Nüks durumunda hastanın performansı, yanıt süresi ve önceki aldığı tedaviler göz önünde bulundurularak yanıt alınan önceki tedaviler veya yeni ajanlarla tedaviler seçilebilir. Uygun hastalarda 2. OKHN yapılabilir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır

Conflict of Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

- 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.
- Mateos MV, Lopez JM, Rodriguez-Otero P, et al. Curative Strategy for High-Risk Smoldering Myeloma (GEM-CESAR): Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (KRd) As Induction Followed By HDT-ASCT, Consolidation with Krd and Maintenance with Rd. 2017 ASH Congress oral presentation
- 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.
- 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.
- 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.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma [published correction appears in *N Engl J Med.* 2000;342:64]. *N Engl J Med.* 1999;341:1565-71.
- 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.
- 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.
- 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;15:1503-12.
- 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.
- San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2015;16:e6]. *Lancet Oncol.* 2014; 15:1195–206.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mateos MV, Dimopoulos AM, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma *N Engl J Med* 2018; 378:518-28.
- 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.
- 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.
- Vij R, Savona M, Siegel DS, et al. Clinical profile of single-agent opazomib in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): updated results from a multicenter, open-label, dose escalation phase 1b/2 study. *Blood.* 2014;124: 34.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Martin TG , Baz R, Benson DM Jr, et al. A phase 1b 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)
- 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.
- Siegel DSD, Donk N, Sonneveld P, et al. A phase 1b study of durvalumab (MED14736) alone or in combination with pomalidomide (POM) with or without low dose-dexamethasone (LoDEX) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol* 2016;34:15 (NCT02616640.)
- Tolcher AW, Patnaik A, Papadopoulos KP, et al. Phase I study of the MEK inhibitor trametinib in combination with the AKT inhibitor afuresertib in patients with solid tumors and multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75:183–9 .

28. Yee AJ, Bensinger WI, Supko JG, et al. Ricolinostat plus lenalidomide, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: a multicentre phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1569-78.
29. 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.
30. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood. Cancer J.* 2015;5:e365.
31. Rajkumar SV. Treatment of Multiple Myeloma. *Nature Rev Clin Oncol.* 2011; 8:479-491.
32. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013;31:3279-87.
33. Sonneveld P, Schmidt IGH, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:2946-55.
34. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia.*2018;32:383-90.
35. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized phase 3 study. [published correction appears in *Lancet.* 2011 Nov 26;378:1846]. *Lancet.* 2010;376:2075-85.
36. Tacchetti P, Pantani L, De Stefano V, et al. Superior PFS2 with VTD vs TD for newly diagnosed, transplant eligible, multiple myeloma patients: update analysis of GIMEMA MMY-3006 study. *Blood.* 2014;124:abstract 196.
37. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016;127:2569-74.
38. Cavo M, Pantani L, Pezzi A, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia.* 2015;29:2429-31.
39. 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. *Lancet.* 2017;389:519-27.
40. Jakubowiak AJ, Chari A, Lonial S, et al. Daratumumab (DARA) in combination with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MMY1001): an open-label, phase 1b study. *J Clin Oncol.* 2017;35(Suppl):abstract 8000.
41. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patients in six randomized clinical trials. *Blood.* 2011;118:1239-47.
42. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *New Engl J Med.* 2008;359:906-17.
43. Morabito F, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: a retrospective case-matched study. *Am J Hematol.* 2014;89:355-62.
44. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371:906-17.
45. Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion.* 2015; 55: 1555-62.
46. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood.* 2014;124:63-9.
47. Bringhen S, D'Agostino M, De Paoli L, et al. Phase 1/2 study of weekly carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone in newly diagnosed transplant-ineligible myeloma. *Leukemia.* 2017 [Epub ahead of print]
48. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. Intergroupe Français du Myélome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1996;335:91-7.
49. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stemcell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348:1875-83.
50. Gertz MA, Ansell SM, Dingli D, et al. Autologous stem cell transplantation in 716 patients with multiple myeloma: low treatment-related mortality, feasibility of outpatient transplant, and impact of a multidisciplinary quality initiative. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1131-8.
51. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma (IFM/DFCI 2009 trial). *N Engl J Med.* 2017;376:1311-20.
52. Stadtmauer A, Pasquini C, Blackwell B, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with Len maintenance, tandem Autohct with len maintenance and Autohct with Len maintenance for upfront treatment of patients with multiple myeloma: primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). *Blood.* 2016;128(22):LBA-1.
53. Sonneveld P, Beksac M, Van der Holt B, et al. Consolidation Followed By Maintenance Therapy Versus Maintenance Alone in Newly Diagnosed, Transplant Eligible Patients with Multiple Myeloma (MM): A Randomized Phase 3 Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood.* 2016;128(22). Abstract 242.
54. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al; IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1782-91.
55. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1770-81.
56. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin RM, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens *J Clin Oncol* 2015;33:3921-9.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

61. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2012; 120:1067–76.
62. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood*. 2015; 126:2284–90.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.