

Standart Riskli Multipl Miyelom Hastalarında Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası Bortezomib ve Lenalidomid İdame Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi

Comparison of Bortezomib and Lenalidomide Maintenance Therapy Outcomes After Autologous Stem Cell Transplantation in Standard-Risk Multiple Myeloma Patients: A Single-Center Experience

Gülten KORKMAZ^{ID}, Funda CERAN^{ID}, Mürüvvet Seda AYDIN^{ID}, Sertan AKGÜN^{ID}, Kerim KIZILKAYA^{ID}, Ahmet CEYLAN^{ID}, Fahir ÖZTÜRK^{ID}, Simten DAĞDAŞ^{ID}, Gülsüm ÖZET^{ID}

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) sonrası idame tedavisi, multipl miyelomda (MM) ilerlemesiz sağkalımı (PFS) uzatan önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Standart riskli (SR) MM'de lenalidomid (LEN) standart idame tedavisi olarak önerilmekle birlikte, bortezomib (BOR) bazı hasta gruplarında alternatif olarak kullanılabilir. Bu çalışmada, SRMM hastalarında OHKHN sonrası uygulanan LEN ve BOR idame tedavilerinin etkinlik ve güvenlik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Mart 2017–Eylül 2023 tarihleri arasında merkezimizde IMWG kriterlerine göre SRMM tanısı alan ve OHKHN yapılan 45 hasta retrospektif olarak değerlendirildi, rutinde SRMM'de LEN idame tedavisi kullanılmaktadır. Ancak sekonder primer malignite riski yüksek olarak değerlendirilenler, LEN başlandıktan kısa süre sonra yan etki nedeniyle tedaviye devam edilemeyenler, kreatinin klirensi düşük olduğundan LEN dozu azaltılması gerekenler, kemik iliği hiposelüler olması nedeniyle sitopeni riski yüksek olan hastalar ve ciddi kateter trombozu olan bir hastaya BOR idame tedavisi seçilmiştir. Hastaların 24'ü LEN, 21'i BOR idame tedavisi aldı. Primer sonlanım noktası PFS, sekonder sonlanım noktaları genel sağkalım (OS) ve tedavi ilişkili toksisiteler olarak belirlendi. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemiyle yapıldı.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 61 (42–73) yıl idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ISS ve R-ISS evreleri, plazmositom varlığı ve nakil öncesi/sonrası yanıt oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Medyan takip süresi LEN grubunda 52.2 (24.2–99.6) ay, BOR grubunda 51.1 (23.4–73.9) ay idi. Kaplan–Meier analizine göre medyan PFS LEN grubunda 48.8 ay [%95 güven aralığı (GA): 38.6–57.0], BOR grubunda 46.1 ay (%95 GA: 36.8–53.4) olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p = 0.645$). Takip süresince yalnızca bir ölüm olayı gözlemlendi için medyan OS'ye ulaşılamadı. Tedavi ilişkili yan etki oranı LEN grubunda BOR grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%50'ye karşı %4; $p = 0.037$). LEN grubunda en sık nötropeni, trombositopeni ve dermatolojik toksisiteler; BOR grubunda ise periferik nöropati ve herpes zoster enfeksiyonu ön plandaydı.

Makale atfı: Korkmaz G, Ceran F, Aydın MS, Akgün S, Kızılkaya K, Ceylan A ve ark. Standart riskli multipl miyelom hastalarında otolog kök hücre nakli sonrası bortezomib ve lenalidomid idame tedavi sonuçlarının karşılaştırılması: Tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2026;10(2):29-36.

Yazışma Adresi

Gülten KORKMAZ

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Hematoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

Geliş: 06.05.2026 - **Kabul:** 24.07.2026

E-posta: drgulten@gmail.com

Sonuç: Standart riskli MM hastalarında OHKHN sonrası LEN ve BOR idame tedavileri benzer PFS sonuçları sağlamıştır. Bununla birlikte, LEN grubunda tedavi ilişkili toksisite daha sık izlenmiştir. İdame tedavi seçimi yapılırken yalnızca hastalık riski değil, toksisite profili, komorbiditeler ve hasta özellikleri de dikkate alınmalıdır. Bulguların daha büyük, prospektif ve randomize çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom; Lenalidomid; Bortezomib; İdame tedavi; Progresyonsuz sağkalım

ABSTRACT

Objective: Maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is an important treatment approach that prolongs progression-free survival (PFS) in multiple myeloma (MM). Although lenalidomide (LEN) is recommended as the standard maintenance therapy in standard-risk (SR) MM, bortezomib (BOR) may be used as an alternative in selected patient groups. In this study, we aimed to compare the efficacy and safety outcomes of LEN and BOR maintenance therapies administered after AHSCT in patients with SRMM.

Patients and Methods: Between March 2017 and September 2023, 45 patients who were diagnosed with standard-risk multiple myeloma (SRMM) according to the IMWG criteria and underwent AHSCT at our center were retrospectively evaluated. In routine clinical practice, LEN maintenance therapy is used for SRMM in our center. However, BOR maintenance therapy was selected for patients considered to have a high risk of second primary malignancy, those who could not continue LEN due to adverse events shortly after initiation, those requiring LEN dose reduction because of low creatinine clearance, those considered to be at high risk of cytopenia due to hypocellular bone marrow, and one patient with severe catheter-related thrombosis. 24 patients received LEN maintenance therapy, while 21 received BOR maintenance therapy. The primary endpoint was PFS, whereas secondary endpoints were overall survival (OS) and treatment-related toxicities. Survival analyses were performed using the Kaplan–Meier method.

Results: The median age of the patients was 61 (42–73) years. No significant differences were observed between the groups regarding age, sex, ISS and R-ISS stages, presence of plasmacytoma, or pre- and post-transplant response rates. The median follow-up duration was 52.2 (24.2–99.6) months in the LEN group and 51.1 (23.4–73.9) months in the BOR group. According to Kaplan–Meier analysis, the median PFS was 48.8 months (95% CI: 38.6–57.0) in the LEN group and 46.1 months (95% CI: 36.8–53.4) in the BOR group, with no statistically significant difference between the groups ($p=0.645$). Since only one death event occurred during follow-up, median OS could not be reached. The rate of treatment-related adverse events was significantly higher in the LEN group compared with the BOR group (50% vs. 4%, $p=0.037$). The most common adverse events in the LEN group were neutropenia, thrombocytopenia, and dermatologic toxicities, whereas peripheral neuropathy and herpes zoster infection were predominant in the BOR group.

Conclusion: LEN and BOR maintenance therapies provided similar PFS outcomes in patients with SRMM after AHSCT. However, treatment-related toxicity was more frequent in the LEN group. Maintenance treatment selection should be based not only on disease risk but also on toxicity profile, comorbidities, and patient-related factors. These findings should be confirmed in larger prospective randomized studies.

Key Words: Multiple myeloma; Lenalidomide; Bortezomib; Maintenance therapy; Progression-free survival

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde ≥ 10 klonal plazma hücresi varlığı veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmositom ile birlikte en az bir miyelom tanımlayıcı olayın bulunmasıyla karakterize klonal bir plazma hücre hastalığıdır (1). Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG), interfaz floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile malign plazma hücrelerinde saptanan sitogenetik anomalilere dayanarak risk sınıflaması yapmaktadır. Buna göre t(4;14), t(14;16), del(17p) ve 1q kazanımı/amplifikasyonu bulunanlar yüksek riskli, bulunmayanlar ise standart riskli MM (SRMM) olarak kabul edilir (2). Biyolojik heterojenite, MM'de sonuçları etkilemektedir, yüksek riskli hastalık daha düşük sağkalımla ilişkilidir (3). İmmünomodülatör ilaçlar (İMiD), proteazom inhibitörleri (PI) ve anti-CD38 monoklonal antikorlar gibi yeni ilaçların, özellikle indüksiyon tedavisinde üçlü ve dördü ilaç kombinasyonlarının kullanımı ve otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) sonrası idame tedavisinin rutin kullanımı sayesinde MM hastalarının sağkalımı iyileşmiştir (1,4-6). Yeni tanı MM'de standart riskli hastalarda OHKHN'nin geciktirilebileceği belirtilse de hem yüksek hem de standart riskli hastalar için erken uygulanan OH-

KHN standart tedavi olmaya devam etmektedir (1,7). Ancak hastaların çoğunda nüks ve tedaviye direnç gelişmesi nedeniyle halen kür sağlanamayan bir hastalıktır (8,9). Lenalidomidin (LEN) idame tedavide kullanımının sağladığı ilerlemesiz sağkalım (PFS) üstünlüğü çok sayıda randomize klinik çalışmada gösterilmiştir (5,6,10,11). Büyük bir meta-analize ($n=1208$) gözlem veya plaseboya kıyasla tahmini 2.5 yıllık genel sağkalım (OS) avantajı sağladığı bildirilmiştir (12). Böylece LEN idame tedavinin bir parçası haline gelmiştir. Yüksek riskli hastalarda sonuçların standart risklilere göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (1). Bu nedenle güncel kılavuzlar riske uyarlanmış idame tedavisini önermektedir. Buna göre; SRMM'de LEN, yüksek riskli hastalarda ise Pi+İMiD'lerin kombine kullanımı önerilmektedir (1,8,13). Hastaların %30'unun tedavi kaynaklı yan etkiler nedeniyle LEN idame tedavisini bıraktığı bildirilmiştir (12). Standart riskli hastalarda idame tedavide güncel öneri LEN olsa da kreatinin klirensi düşük olanlarda doz ayarı gerektirmesi, sitopeni ve diyare gibi yan etkileri ve sekonder primer malignite (SPM) riski gibi bazı durumlar kullanımını sınırlandırmaktadır (14-16). Bortezomib (BOR) ile LEN idame tedavisini karşılaştıran prospektif çalışma yoktur. Hem standart

hem yüksek riskli hastaları içeren retrospektif çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar mevcuttur (17-19). İki faz III çalışmanın (HOVON-65/GMMG-HD4 ve GMMG-MM5) verilerinin retrospektif olarak karşılaştırıldığı hem standart hem yüksek riskli hastaları içeren bir çalışmada LEN ve BOR idame tedavisi arasında PFS ve OS açısından fark görülmediği bildirilmiştir (4,19,20). Çalışmamızda merkezimizde MM tanısı ile OHKHN yapılmış olan standart riskli hastalarda LEN ve BOR idame tedavisi alan hastaların sonuçlarını sunuyoruz.

HASTALAR ve YÖNTEM

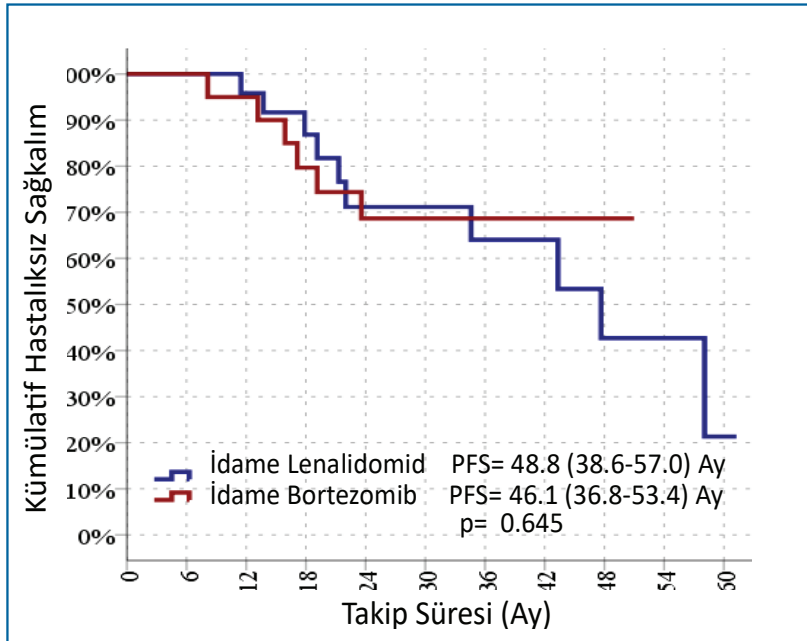
Bu çalışma için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 No'lu Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 1-25-1710, Tarih: 24.09.2025).

Hastanemizde Mart 2017 ile Eylül 2023 tarihleri arasında IMWG kriterlerine göre standart riskli MM tanısı alan, OHKHN için uygun 45 hasta retrospektif olarak incelendi. İndüksiyon tedavisi olarak haftalık BOR 1.3 mg/m², siklofosamid 300 mg/m², deksametazon 40 mg (VCD) tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. İki ile üç kür tedavi sonrası IMWG yanıt değerlendirme kriterlerine (21) göre kısmi yanıt (PR) daha kötü yanıt elde edilen hastalara 28 günlük döngüler halinde, BOR 1.3 mg/m²/hafta, LEN (kreatinin klirensine göre 5-25 mg/gün 1-21. günlerde), deksametazon 40 mg/hafta (VRD) 2-4 kür verildiği görüldü. En az kısmi yanıt elde edilen hastalara filgrastim ile kök hücre mobilizasyonu yapılmış olup melphalan hazırlama rejimi ile (kreatinin klirensine göre 140-200 mg/m²) OHKHN yapıldığı görüldü. Nakil sonrası üçüncü ayda idame tedavi olarak; LEN 10 mg/gün 1-21. günler arasında 28 günde bir veya BOR 1.3 mg/m² subkutan olarak iki haf-

tada bir uygulandığı görüldü. Merkezimizde standart riskli hastalar için idame tedavide rutin olarak LEN kullanılmaktadır. Ancak SPM riski yüksek olarak değerlendirilen (örneğin adenokarsinom öyküsü veya biyopsi ile saptanmış villöz veya displazili kolon adenomu olanlar), lenalidomid tedavisinin birinci küründe yan etki gelişmesi nedeniyle tedaviye devam edilemeyenler, kreatinin klirensi düşük olduğundan LEN dozu azaltılması gerekenler, kemik iliği sellülaritesi yaşa göre hiposelüler olması nedeniyle sitopeni riski yüksek olan hastalar ve ciddi kateter trombozu olan bir hastada; hastalarla da riskler konuşularak BOR idame tedavisi seçilmiştir. İdame tedavisine progresyon veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar devam edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım OHKHN'den hastalık progresyonuna veya herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre, OS ise OHKHN'den herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. Takip ve tedavi verileri tam olan, 18 yaşından büyük, SRMM hastaları çalışmaya dahil edildi. Takibe devam etmeyen, yüksek riskli olan, OHKHN için uygun olmayan, indüksiyon tedavisinde VCD veya VRD dışında farklı rejimler kullanılan, idame tedavi almayan veya tek ajan lenalidomid veya bortezomib dışında idame tedavisi almış olanlar veya ikili ilaçla idame tedavisi alan hastalar dışlanmıştır. En son Mart 2024 tarihinde OHKHN yapılmış olan ve nakil sonrası en az 24 aydır takibi devam eden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogo-



Şekil 1. Progresyonsuz sağkalım (PFS), Kaplan-Meier eğrisi.

rov-Smirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer'in kesin testi; sağkalım analizinde Kaplan-Meier kullanıldı. Analizlerde ise SPSS 28.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın medyan yaşı 61 (42-73) idi. Hastaların %46.7'si erkek, %53.3'ü kadındı. Tüm hastalar IMWG kriterlerine göre SRMM idi. Hastaların 24'ü

(%53.3) LEN, 21'i (%46.7) ise BOR idame tedavisi almıştı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. En sık MM tipi IgG Kappa (%24.4) olup, hastaların %24.4'ünde tanıda plazmositom saptanmıştır. Uluslararası evreleme sistemine (ISS) göre hastaların %40'ı evre III iken, revize edilmiş ISS (R-ISS)'ye göre hastaların çoğunluğunun (%57.8) evre II olduğu görüldü. İndüksiyon tedavisi olarak tüm hastalara VCD tedavisi başlanmış, iki kür tedavi sonrası en az kısmi yanıt (PR) elde edilemeyen hastalarda VRD tedavisine geçilmiş olduğu görüldü. Hastaların %68.9'u indüksiyon tedavisi olarak sadece VCD, %31.1'i VCD+VRD rejimi almıştır. OHKHN öncesi hastaların yanıtları değerlendirildiğinde %37.8'inin PR, %62.2'sinin tam yanıt (CR) veya

Tablo 1. Bortezomib veya lenalidomid idame tedavisi alanlarda demografik, klinik özellikler ve tedavi yanıtlarının karşılaştırılması

		İdame Lenalidomid Tedavi (n= 24)		İdame Bortezomib Tedavi (n= 21)		p	
		Ort±ss/n-%	Medyan	Ort±ss/n-%	Medyan		
Tanı Yaşı		60.5 ± 6.5	61.5	59.1 ± 8.7	61.0	0.565	t
Cinsiyet	Erkek	9	37.5	12	57.1	0.188	x ²
	Kadın	15	62.5	9	42.9		
Plazmositom	(-)	17	70.8	17	81.0	0.431	x ²
	(+)	7	29.2	4	19.0		
ISS Skoru	I	7	29.2	5	23.8	0.904	x ²
	II	8	33.3	7	33.3		
	III	9	37.5	9	42.9		
R-ISS Skoru	I	8	33.3	5	23.8	0.517	x ²
	II	14	58.3	12	57.1		
	III	2	8.3	4	19.0		
İndüksiyon Rejimi	VCD	13	54.2	18	85.7	0.057	x ²
	VCD+VRD	11	45.8	3	14.3	0.043	x ²
İndüksiyon rejimi kür sayısı		5.3 ± 1.5	4.0	4.4 ± 0.7	4.0	0.070	m
OHKHN öncesi yanıt	CR	5	20.8	10	47.6	0.057	
	VGPR	6	25.0	7	33.4		
	PR	13	54.2	4	19.0		
OHKHN sonrası yanıt	CR	10	41.7	13	61.9	0.398	
	VGPR	5	20.8	3	14.3		
	PR	9	37.5	5	23.8		
Yan Etki		12	50.0	4	0.0	0.037	
İdame tedavi altında nüks	var	10	41.7	6	28.6	0.360	
	yok	14	58.3	15	71.4		
Sekonder malignite		1	4.2	0	0.0	1.000	
Son yanıt durumu	CR	16	66.7	15	71.4	0.731	
	VGPR	1	4.2	2	9.5		
	PR	3	12.5	1	4.8		
	Progresyon	4	16.7	2	9.5		
	Eksitüs	0	0	1	4.8		
OHKHN sonrası takip Süresi		56.9 ± 18.4	52.2	54.9 ± 13.1	51.1	0.681	

^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test / ^{x²}Ki-kare test.

ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi; R-ISS: Revize-Uluslararası Evreleme Sistemi; VCD: Bortezomib 1.3 mg/m²/hafta, siklofosamid 300 mg/m²/hafta, deksametazon 40 mg/hafta, VRD: Bortezomib 1.3 mg/m²/hafta, lenalidomid (kreatinin klirensine göre 5-25 mg/gün 1-21. günlerde), deksametazon 40 mg/hafta, OHKHN: Otolog hematopoetik kök hücre nakli; CR: Tam yanıt; VGPR: Çok iyi kısmi yanıt; PR: Kısmi yanıt.

çok iyi kısmi yanıt (VGPR) olduğu görüldü. Nakil sonrası üçüncü ayda idame tedavisi başlanmadan önce ise CR veya VGPR oranının %82.2 olduğu görüldü.

Lenalidomid ve BOR idame tedavisi alan hastalar yaş, cinsiyet, ISS ve R-ISS evreleri, plazmositom varlığı, OHKHN öncesi ve sonrası yanıt oranları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). İndüksiyon rejimi açısından ise VCD+VRD kullanan hasta oranı LEN grubunda daha yüksek idi ($p = 0.043$).

İdame tedavi olarak BOR tercih edilme nedenleri Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre üç hastaya LEN idame tedavisi başlanmış ancak kısa süre içinde (birinci kür tedavinin 3-7. günleri arasında) cilt döküntüsü gelişmesi nedeniyle ilaç kesilmiş ve BOR idame tedavisine geçilmiştir. Dört hastada adenokarsinom öyküsü (iki meme, bir prostat, bir akciğer), iki hastada villöz ve üç hastada displazili kolon adenomu olduğundan dokuz hasta SPM riski yüksek olarak değerlendirilmiştir.

İdame tedavi altında nüks oranı LEN grubunda %41.7; BOR grubunda %28.6 olarak bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.360$). İki grup arasında OHKHN sonrası takip süresi açısından fark yoktur (Tablo 1).

Tablo 2. İdame tedavi olarak lenalidomid tercih edilmeme nedenleri

Neden	Hasta sayısı
Villöz adenom	2
Displazili tübüler adenom	3
Adenokarsinom öyküsü	4
Lenalidomid yan etkisi	3
Kreatinin klirensi düşüklüğü	5
Hiposellüler kemik iliği	3
Ciddi kateter trombozu	1

İdame tedavi sırasında yan etki gelişimi LEN grubunda anlamlı olarak daha yüksek idi. (%50'ye karşı %4; $p = 0.037$). Tedaviye bağlı toksisiteler, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0 kriterlerine göre tanımlandı ve derecelendirildi. Lenalidomid grubunda en sık görülen yan etkiler nötropeni, trombositopeni ve dermatolojik reaksiyonlar iken, bortezomib grubunda periferik nöropati ve herpes zoster enfeksiyonu ön planda izlenmiştir. Bir hasta LEN tedavisinin 59. ayında Hodgkin lenfoma tanısı aldı. Toksikite nedeniyle bu hasta dışında tedavisinin kesilmesi gereken hasta olmadı. Bortezomib tedavisi alan bir hasta da derece 1 ve bir hastada derece 2 periferik nöropati gelişti; doz azaltıldığında şikayetleri tamamen geriledi. Lenalidomid ilişkili nötropeni haftada bir veya iki kez uygulanan filgrastim ile aşıldı, bu nedenle ilaç kesilmesi gereken hasta olmadı (Tablo 3).

Ortanca takip süresi OHKHN sonrası LEN grubunda 52.2 (24.2-99.6) ay, bortezomib grubunda 51.1 (23.4-73.9) ay olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.681$). Kaplan-Meier analizine göre PFS LEN grubunda 48.8 ay [%95 güven aralığı (GA): 38.6-57.0], BOR grubunda 46.1 ay [%95 GA: 36.8-53.4] olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0.645$). Genel sağkalım analizinde, izlem süresi boyunca yalnızca bir ölüm olayı (hastalık progresyonu sonucu pnömo-sepsis nedeniyle) gözlenmiş olup bu olay BOR grubunda gerçekleşmiştir. Lenalidomid grubunda ölüm olayı izlenmemiştir. Düşük olay sayısı nedeniyle medyan OS süresine her iki grupta da ulaşılammıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada SRMM hastalarında OHKHN sonrası uygulanan LEN ve BOR idame tedavilerinin etkinlik ve güvenlilik sonuçları karşılaştırılmıştır. Bulgularımız, iki tedavi seçeneği arasında PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Takip süresinde sadece bir ölüm olayı meydana geldiğinden sağkalım analizinde

Tablo 3. İdame tedavi sırasında görülen yan etkiler

Yan etki	Lenalidomid (n= 24)		Bortezomib (n= 21)	
	1/2	3/4	1/2	3/4
Periferik nöropati	0	0	2	0
Nötropeni	4	3	0	0
Trombositopeni	2	0	0	0
Cilt döküntüsü	2	0	0	0
Diyare	2	0	0	0
Herpes zoster enfeksiyonu	1	0	2	0
HBV reaktivasyonu	1	0	0	0
Pnömoni	1	0	0	0
Sekonder malignite	0	1	0	0

HBV: Hepatit B virüsü.

OS değerlendirilememiştir. Bu durum, özellikle standart riskli ve iyi yanıt elde edilmiş hasta grubunda beklenen bir sonuç olup, daha uzun takip sürelerine ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Her iki grubun yaş, cinsiyet, ISS ve R-ISS evreleri, plazmositom varlığı açısından benzer olması ve tüm hastaların standart sitogenetik riske sahip olması iki grubu karşılaştırılabilir kılmıştır. Ancak indüksiyon tedavisi sonrası PR'den daha düşük yanıt nedeniyle VRD ile tedaviye devam edilmiş hasta oranı LEN idamesi alan grupta daha yüksektir. Her ne kadar istatistiksel fark saptanmasada OHKHN öncesi ve sonrası CR+VGPR oranlarının BOR grubuna kıyasla LEN idamesi alanlarda daha düşük olması, indüksiyon tedavisine verilen yanıtın PFS üzerindeki olası etkisi nedeniyle sonuçların yorumlanmasında dikkate alınmalıdır.

Lenalidomid idame tedavisinin PFS üzerindeki olumlu etkisi çok sayıda randomize çalışma ve metaanaliz ile gösterilmiş olup, günümüzde SRMM'de standart yaklaşım haline gelmiştir (5,6,10,11). Bununla birlikte, doğrudan LEN ile BOR'un karşılaştırıldığı prospektif çalışmaların eksikliği, klinik pratikte tedavi seçimini zorlaştırmaktadır. İki ilacın idamedeki etkinliğini karşılaştıran retrospektif çalışmalarda ise hem standart hem yüksek riskli sitogenetik özelliğe sahip hastaların dahil edildiği görülmüştür (17-19,22). Huang ve arkadaşlarının retrospektif analizinde, OHKHN sonrası LEN ve BOR idame tedavileri arasında hem PFS hem de OS açısından anlamlı fark saptanmamıştır (18). Benzer şekilde Baertsch ve arkadaşlarının iki faz III çalışmanın verilerini karşılaştırdığı analizde de LEN ve BOR arasında PFS ve OS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (19). Bizim çalışmamızda da PFS'nin her iki grup arasında benzer bulunması bu verileri desteklemektedir. Chakraborty ve arkadaşlarının Mayo klinik sonuçlarını sundukları LEN, BOR ve idamesiz izlemi karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, LEN idame tedavisi idamesiz izleme kıyasla belirgin PFS avantajı sağladığı, BOR'un tüm kohortta bu avantajı göstermediği, yalnızca yüksek riskli sitogenetik alt grupta fayda sağladığı bildirilmiştir (17). Bu bulgu, güncel kılavuzlarda yer alan riske uyarlanmış tedavi yaklaşımını desteklemektedir. Ancak bu çalışmada idame tedavi almayan grupta yüksek riskli sitogenetik hastalık oranı %8 iken, LEN idamesi alan grupta %31 ve BOR alan grupta ise %58'dir. Günümüzde yüksek riskli hastalarda PI içeren idame tedavileri önerilirken, standart riskli hastalarda LEN ön planda tutulmaktadır. Günümüzde indüksiyon tedavisinde BOR veya karfilzomib, LEN, deksametazon tedavileri kullanılmakta olup bu durum da idamede PI ve İMİD kullanımının etkinliğini etkileyebilir. Çalışmamızda indüksiyon tedavisi olarak VCD tedavisi kullanılmıştır, sadece PR'den daha kötü yanıt vermiş olan hastalara (%31.1) VRD tedavisi verilmiş, hastaların büyük kısmında İMİD ilk kez idame tedavide kullanılmıştır. Yakın zamanda yayımlanan, çok merkezli retrospektif bir çalışmada ise idame tedavi alan ve almayan hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada idame

tedavi olarak talidomid, LEN, BOR ve ixazomib kullanılan hastalar dahil edilmiş, BOR veya ixazomib kullanımı daha üstün PFS ile ilişkili bulunmuştur (22). Yazarlar bunu bortezomibin geleneksel dozdan daha yüksek dozda kullanılmış olmasına bağlamışlardır (1.3 mg/m² yerine 1.6 mg/m²).

Tedaviye bağlı toksisite oranları değerlendirildiğinde, LEN grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ve literatürle uyumludur (17-19). Tedavi ilişkili grade 3/4 yan etki olarak nötropeni lenalidomid alan hastalarda görülmüş ancak filgrastim tedavisi ile aşılmış olup tedavi kesilmesi gerekmemiştir. Nöropati ise bekleneceği üzere BOR grubunda görülmüş ancak doz düşülmesi ile gerilemiştir. Sadece LEN grubundaki bir hasta tedavinin 59. ayında Hodgkin lenfoma tanısı almış; SPM olarak değerlendirilmiştir. Hastanın idame tedavisi kesilmiştir. Nakil sonrası LEN idame tedavisini değerlendiren üç klinik çalışmada, toksisite nedeniyle hastaların %5-27'sinde ilaç kesilme oranları bildirilmiştir (5,6,11). Literatürde de LEN'in özellikle hematolojik toksisiteler ve SPM riski ile ilişkili olduğu, BOR grubunda ise periferik nöropati daha sık olarak bildirilmiştir (17-19,23).

Her ne kadar etkinlik açısından iki tedavi seçeneği arasında anlamlı fark saptanmamış olsa da hasta bazlı tedavi seçiminde toksisite profili, eşlik eden komorbiditeler ve hasta tercihleri önemli rol oynamaktadır. Huang ve arkadaşlarının çalışmasında da tedavi seçiminde sitogenetik riskten ziyade tolerabilite ve yan etki profilinin belirleyici olabileceği vurgulanmıştır (18). Bizim klinik pratiğimizde de benzer şekilde, özellikle SPM riski yüksek, sitopeni gelişme eğilimi olan veya böbrek fonksiyonları kısıtlı hastalarda BOR tercih edilmiştir.

Çalışmamızın önemli kısıtlılıkları retrospektif, tek merkezli olması ve hasta sayısının sınırlı olmasıdır. Ayrıca idame tedavi seçiminin klinik özellikler ve yan etki riskine göre yapılmış olması gruplar arasında gizli farklılıklara yol açmış olabilir. LEN grubunda indüksiyon tedavisi sonrası PR'den daha düşük elde edilmesi nedeniyle VRD ile tedaviye devam edilen hasta oranının yüksek olması, OHKHN öncesi ve sonrası CR+VGPR oranlarının BOR grubuna kıyasla daha düşük olması; hasta sayısı az olduğundan istatistiksel farka yol açmasa da sonuçların yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, ISS ve R-ISS evreleri, plazmositom varlığı ve homojen olarak SRMM hastaların değerlendirilmiş olması çalışmamızın güçlü yönlerindendir.

Sonuç olarak, çalışmamız SRMM hastalarında OHKHN sonrası LEN ve BOR idame tedavileri PFS açısından kıyaslanabilir sonuçlar sağlamıştır. Bu nedenle tedavi seçimi, yalnızca hastalık biyolojisine değil, aynı zamanda yan etki profili, hasta toleransı ve bireyselleştirilmiş klinik faktörlere göre yapılmalıdır. Bu bulguların daha büyük, prospektif ve randomize çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

YAPAY ZEKÂ DESTEĞİ BEYANI

Makale hazırlığı sırasında dil ve anlatımın gözden geçirilmesi amacıyla yapay zekâ destekli araçlardan yararlanılmıştır. Tüm içerik yazarlar tarafından denetlenmiş olup nihai metnin doğruluğu ve bütünlüğünden yazarlar sorumludur.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 No'lu Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 1-25-1710, Tarih: 24.09.2025).

HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dış bağımsız.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: GK, SD, FC, MSA; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: GK, SD, FC, GÖ, MSA; Verilerin toplanması: GK, KK, SA, AC, FÖ; Makalenin yazımı: GK; Onaylama: GK, FC, SD, GÖ.

KAYNAKLAR

- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2024;99(9):1802-24. <https://doi.org/10.1002/ajh.27422>
- Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2025;43(24):2739-51. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01893>
- Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: A consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127(24):2955-62. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-631200>
- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, 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 Aug 20;30(24):2946-55. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.6820>
- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al; IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1782-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114138>
- McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1770-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114083>
- Beksac M, Hayden P. Upfront autologous transplantation still improving outcomes in patients with multiple myeloma. *Lancet Haematol* 2023;10(2):e80-e2. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00360-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00360-X)
- Malard F, Neri P, Bahlis NJ, Terpos E, Moukalled N, Hungria VTM, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2024;10(1):45. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00529-7>
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, 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(10068):519-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X)
- Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al; UK NCRI Haemato-oncology Clinical Studies Group. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):57-73. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30687-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30687-9)
- Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;371(10):895-905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402888>
- McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(29):3279-89. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.6679>
- Zhang S, Kulkarni AA, Xu B, Chu H, Kourelis T, Go RS, et al. Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: A meta-analysis. *Blood Cancer J* 2020;10(3):33. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0298-1>
- Stansfield LC, Gonsalves WL, Buadi FK. The use of novel agents in multiple myeloma patients with hepatic impairment. *Future Oncol* 2015;11(3):501-10. <https://doi.org/10.2217/fon.14.270>
- Musto P, Anderson KC, Attal M, Richardson PG, Badros A, Hou J, et al; International Myeloma Working Group. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol* 2017;28(2):228-45. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw606>
- Saleem K, Franz J, Klem ML, Yabes JG, Boyiadzis M, Jones JR, et al. Second primary malignancies in patients with haematological cancers treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2022;9(12):e906-e18. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00289-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00289-7)
- Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2018;32(3):712-8. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.256>
- Huang J, Phillips S, Byrne M, Chinratanalab W, Engelhardt BG, Goodman SA, et al. Lenalidomide vs bortezomib maintenance choice post-autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(6):701-7. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0177-6>

19. Baertsch MA, Mai EK, Hielscher T, Bertsch U, Salwender HJ, Mun-der M, et al; German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG). Lenalidomide versus bortezomib maintenance af-ter frontline autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2021;11(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00390-3>
20. Goldschmidt H, Mai EK, Dürig J, Scheid C, Weisel KC, Kunz C, et al; German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG). Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diag-nosed myeloma: Results from the phase III GMMG-MM5 trial. *Leukemia* 2020;34(7):1853-65. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0724-1>
21. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in mul-tiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328-e46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)
22. Kang KW, Kim DS, Lee SR, Heo MH, Eom HS, Jung J, et al; Ko-rean Multiple Myeloma Working party [KMMWP]. Real-world outcomes of maintenance therapy post-autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer* 2025;25(1):204. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13518-0>
23. Takamatsu H, Matsuda T, Mizuno S, Takahashi T, Fuchida SI, Ha-namura I, et al; Multiple Myeloma Working Group in the Japa-nese Society for Transplantation and Cellular Therapy. Changing trends in the risk factors for second primary malignancies after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma be-fore and after the introduction of proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs. *Haematologica* 2023;108(12):3399-408. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283202>