

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MULTIPLE MYELOM TANISI İLE TAKİP EDİLEN
OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burcu AYDEMİR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2010

PDF Eraser Free

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MULTIPLE MYELOM TANISI İLE TAKİP EDİLEN
OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burcu AYDEMİR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. O. Meltem AKAY

ESKİŞEHİR
2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Burcu AYDEMİR'e ait "Multiple myelom tanısı ile takip edilen olguların retrospektif değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ Romatoloji Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. O. Meltem AKAY Hematoloji Anabilim Dalı
Üye	Yrd. Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ Hematoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanlarım Prof. Dr. Zafer GÜLBAŞ ve Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. O. Meltem AKAY'a, tez çalışmama destek veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet SOYDAN'a, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ'e ve Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Aydemir, B. Multiple myelom tanısı ile takip edilen olguların retrospektif değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. Multiple Myelom, plazma hücrelerinin başlıca kemik iliğinde, nadiren de diğer organ ve sistemlerde artışı ve anormal immünglobulin üretimi ile karakterli malign ve monoklonal bir plazma hücre hastalığıdır. Bu çalışmada, multiple myelom tanısı ile kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların epidemiyolojik özelliklerine, tanı anındaki laboratuvar bulgularına, Durie-Salmon ve yeni uluslararası evreleme sistemine göre evresine, radyolojik özelliklerine, klasik sitogenetik ve moleküler sitogenetik analizine, tedavi ve tedaviye alınan yanıtlara, progresyonsuz sağkalım sürelerine bakılması amaçlandı. 1990-2010 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'ne başvuran 160 MM tanılı hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların ortalama yaşı $62.9 \pm 11,1$; E/K oranı 1.1 olarak saptandı. Hastaların ortalama yaşam süresi 7 yıl; 5 yıllık sağkalım %54.3 ($\pm 0,07$) ve 10 yıllık sağkalım % 16.6 ($\pm 0,12$) olarak bulundu. 13. kromozomda delesyon olan ve olmayan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım süreleri yönünden yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmadaki 134 myelomlu hastanın Durie-Salmon evreleme sistemine göre; 28'i (%20,9) evre II A, 43'ü (%32,08) evre IIIA ve 63'ü (%47,01) evre IIIB, Uluslar arası evreleme sistemine (ISS) göre; 41'i (%30,5) evre 2, 93'ü (% 69,5) evre 3 olarak bulundu. Olgularda birinci basamakta kullanılan VAD, MP ve VCAP-VCMP tedavi rejimlerinin, tedaviye alınan yanıtlar yönünden karşılaştırılmasında, VAD protokolü MP'ye üstün bulundu. Çalışmada 7'si (%46,7) erkek, 8'i (%53,3) kadın; ortalama yaşı $57,86 \pm 8,48$ olan 15 hastaya otolog hematopoetik kök hücre nakli uygulandı. Tanı sonrası erken dönemde OHKHT uygulanan hastalar progresyonsuz sağkalım yönünden, otolog nakil uygulanmayıp kombine kemoterapi alan hastalara göre üstün bulundu ($p < 0,05$). İdame tedavide siklofosamid ya da talidomid alan hasta gruplarının, almayan gruba göre progresyonsuz sağkalımlar yönünden üstün olduğu saptandı ($p < 0,05$). Sonuç olarak, MM tedavisinde kombine tedavilerle ve yüksek doz tedavi desteğinde OHKHT ile yaşam sürelerinin daha da uzatılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Multiple myelom, başlangıç tedavisi, idame tedavi, otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu.

ABSTRACT

Aydemir, B. Retrospective evaluation of patients with multiple myelom. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Internal Medicine, Eskisehir, 2010. Multiple myelom is a malign and monoclonal plasma cell disorder characterized by plasma cell proliferation and abnormal immunoglobulin production mainly in bone marrow, and rarely in other organs and systems. In this study we aimed to evaluate patients with multiple myelom, followed in our clinic, in regard to epidemiologic features, laboratory findings at the time of diagnosis, stage of their diseases according to Durie-Salmon and new international staging system, radiographic findings, classical cytogenetic and molecular cytogenetic analysis, treatment and responses to treatment, and survival time without progression. 160 MM patients attended to Osmangazi University Medical Faculty Haematology Clinic between years 1990 and 2010 were evaluated retrospectively. Mean age was 62.9 ± 11.1 and male: female ratio was 1.1. Mean survival time was 7 years; 5 years survival rate was %54.3 ($\pm 0,07$) and 10.7 years survival rate was %16,6 ($\pm 0,12$). There were no significant differences when patients who have deletion on chromosome 13 and who do not have were compared in regard to survival time without progression ($p > 0,05$). With using Durie-Salmon staging system, of the 134 myeloma patients 28 (%20,9) were stage II A, 43 (%32,08) were stage IIIA and 63 (%47,01) were stage IIIB, whereas with International Staging System (ISS) 41 (%30,5) were stage 2 and 93 (%69,5) were stage 3. When first line therapies with VAD, MP and VCAP-VCMP treatment regimens were compared in regard to response to treatment, VAD protocol was found to be superior to MP. Autologous hematopoetic stem cell transformation was performed in 7 male (%46.7) and 8 (%53,3) female patients (total 15 patients), with mean age $57,86 \pm 8,48$. After diagnosis, early OHSCT performed patients were superior than patients received combined chemotherapy, in whom autologous transplantation was not performed, in regard to survival time without progression ($p < 0,05$). Survival time without progression in patient groups who did not receive cyclophosphamide or thalidomid as maintenance therapy was superior than who did not received this maintenance therapy ($p < 0,05$). In conclusion, we suggest that in MM treatment, survival time can be prolonged with combined treatments and OHSCT with the support of high dose therapy.

Key Words: Multiple myelom, initial treatment, maintenance treatment, autologous haematopoetic stem cell transplantation.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	3
2.2. Multiple Myelom Etiyolojisi	4
2.3. Multiple Myelom Genetiği	5
2.3.1. İmmünglobulin Gen Yeniden Düzenlenmeleri	7
2.3.2. Kromozom 13 Delesyonları	8
2.4. Multiple Myelomda Akım Sitometri	9
2.4.1. Plazma Hücre Sayımı	10
2.4.2. Klonalitenin Değerlendirilmesinde Ortak Görüş	10
2.5. Klinik Bulgular	11
2.5.1. Myelom Kemik Hastalığı	11
2.5.2. Multiple Myelomda Böbrek Hastalığı	12
2.5.3. Multiple Myelomada Nörolojik Sorunlar	14
2.5.4. Multiple Myelom ve Venöz Tromboemboli	15
2.6. Multiple Myelomun Tanısı	16
2.6.1. Tanıda Standart Laboratuar ve Görüntüleme Yöntemleri	18
2.6.2. Tanıda Serum FLC Tetkikinin Rolü	19
2.7. Multiple Myelomda Evreleme	19
2.8. Multiple Myelomda Başlangıç Tedavisi	22
2.8.1. Otolog Kök Hücre Nakli Desteğinde Transplanta Uygun Olmayan Hastalarda Başlangıç Tedavisi	23

2.8.2. Otolog Kök Hücre Nakli Desteğinde Transplant Planlanan Hastalarda Başlangıç Tedavisi	24
2.9. Multiple Myelomda Otolog Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	25
2.10. Multiple Myelom Tedavisinde Talidomid ve Türevleri	26
2.11. Multiple Myelomda Proteozom İnhibitörleri ve Kullanımı	27
2.12. Multiple Myelomda İdame Tedavi	28
2.13. Yanıt Kriterleri	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	86
KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR

CR	Tam Yanıt
DS	Durie-Salmon
DFS	Hastalıksız Sağkalım
EAPCR	Edinsel Aktive Protein C Rezistansı
EFS	Olaysız Sağkalım
FISH	Floresan in situ Hibridizasyonu
FLC	Serbest Hafif Zincir
IMWG	Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
ISS	Uluslararası evreleme sistemi
(İL)-6	İnterlökin-6
KKT	Kombine Kemoterapi
MGUS	Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati
MM	Multiple Myelom
MR	Minör Yanıt
MRD	Minimal Rezidüel Hastalık
nCR	Tama Yakın Tam Yanıt
OHKHT	Otolog Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
OKİT	Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
PR	(Parsiyel cevap) Kısmi Yanıt
PD	Progresif Hastalık
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
sCR	Sıkı Tam Yanıt
SD	Stabil Hastalık
SWOG	Southwest Onkoloji Grubu
TTP	Progresyon İçin Geçen Süre
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VGPR	Çok iyi Kısmi Yanıt
VLA-4	Çok geç Antijen (very late antigen)
VTE	Venöz Tromboemboli

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Multiple myelom için sitogenetik algoritm.	8
4.1. 13. kromozomda delesyon olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalımlar yönünden (Kaplan-Meier) yaşam eğrisi.	48
4.2. Hastaların Durie-Salmon evreleme sistemine göre PFS'leri gösteren Kaplan-Meier yaşam eğrileri.	50
4.3. Hastaların Durie-Salmon evreleme sistemine göre sağkalım yönünden Kaplan Meier Yaşam Eğrileri.	52
4.4. Hastaların ISS evreleme sistemine göre PFS'leri gösteren Kaplan-Meier yaşam eğrileri.	54
4.5. Hastaların ISS evreleme sistemine göre sağkalım yönünden Kaplan Meier Yaşam Eğrileri.	56
4.6. Otolog nakil uygulanan ve uygulanmayan hastaların progresyonsuz sağkalımlarını karşılaştıran Kaplan Meier yaşam eğrileri.	62
4.7. İdame tedavide talidomid ve siklofosfamid alan grupla idame tedavi almayan hastaların progresyonsuz sağkalım sürelerini karşılaştıran yaşam eğrileri.	65

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Multiple myeloma etyolojisinde suçlanan faktörler.	5
2.2. MGUS, asemptomatik ve semptomatik myelom tanı kriterleri.	17
2.3. Multiple myelomda Durie-Salmon evreleme sistemi.	20
2.4. Multiple myelomda uluslararası evreleme sistemi (ISS).	21
2.5. MM'da EBMT, IBMTR ve ABMTR'nin önerdiği yanıt kriterleri.	30
2.6. MM için IMWG uniform cevap kriterleri.	31
2.7. Spesifik hastalık evreleri için diğer cevap kriterleri.	34
2.8. Olay son noktalarına kadar geçen süre tanımları.	35
4.1. Multiple Myeloma'lı (MM) hastalarda ortalama yaş.	38.
4.2. Cinsiyete göre dağılım.	38
4.3. Multiple myeloma'lı (MM) Erkek ve kadın hastada yaş dağılımı.	38
4.4. Multiple Myelomada (MM) yerleşim alanları.	39
4.5. Multiple Myelomalı hastalarda meslek gruplarına göre dağılım.	39
4.6. Multiple Myelomada (MM) sigara kullanımı.	39
4.7. Multiple Myelomalı (MM) hastalarda özgeçmiş (eşlik eden kronik hastalık).	40
4.8. Multiple Myelomada (MM) operasyon öyküsü.	40
4.9. Multiple Myeloma'da (MM) aile öyküsü.	41
4.10. Multiple Myelomada (MM) ilaç kullanım öyküsü.	41
4.11. Multiple Myeloma'da (MM) ortalama ve ortanca yaşam süreleri.	42
4.12. Multiple Myeloma'daki (MM) 5 ve 10 yıllık sağkalım süreleri.	42
4.13. Multiple myeloma (MM) hastalarının alt gruplara göre dağılımı.	43
4.14. Multiple Myelomada (MM) ilk başvuru semptomlarının dağılımı.	43
4.15. Multiple myeloma'lı (MM) 160 hastada laboratuvar parametreleri.	44
4.16. Multiple Myeloma'da (MM) direk grafide litik lezyon görülme lokalizasyon ve sıklığı.	45
4.17. PET BT, BT, MR ile görüntüleme yapılan Multiple Myeloma (MM) hastalarında hastalıkla ilgili tutulum yüzdeleri.	45
4.18. Multiple myeloma'lı (MM) hastalarda bakılan CD 38 ⁺ 138 ⁺ yüzdesi.	46
4.19. Multiple Myeloma (MM) tanı FISH ile genetik anormallik bakılan hastaların dağılımı (n=33).	46

- 4.20. Multiple Myeloma'da (MM) delesyon 13 olan hasta grubu ile olmayan grubun progresyonsuz sağkalım (PFS) yönünden karşılaştırması. 47
- 4.21. Durie- Salmon evreleme sistemine göre hastaların dağılımı. 49
- 4.22. Hastaların Durie-Salmon (DS) evreleme sistemine göre ortalama ve ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri. 49
- 4.23. Hastaların Durie-Salmon (DS) evreleme sistemine göre ortalama ve ortanca yaşam süreleri. 51
- 4.24. Uluslararası evreleme sistemine (ISS) hastaların dağılımı. 53
- 4.25. Hastaların Uluslararası evreleme sistemine (ISS) göre ortalama ve ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri. 53
- 4.26. Hastaların Uluslararası evreleme sistemine (ISS) göre ortalama ve ortanca yaşam süreleri. 55
- 4.27. Birinci basamak tedavide kullanılan rejimler. 57
- 4.28. Birinci basamak tedaviye toplam yanıt yüzdeleri (%) nin VAD ve MP arasında yapılan karşılaştırması. 57
- 4.29. Birinci basamak tedavide VAD veya MP alan hastalar arasında tedaviye Tam yanıt (CR), Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR), Kısmi Yanıt (PR) Yüzdeleri. 58
- 4.30. Birinci basamak tedaviye toplam yanıt yüzdeleri (%) nin (VAD ve VCAP-VCMP arasında yapılan) karşılaştırması. 58
- 4.31. Birinci basamak tedavide VAD veya VCMP-VCAP alan hastalar arasında tedaviye CR (Tam Yanıt), VGPR (Çok İyi Kısmi Yanıt), PR (Kısmi Yanıt) Yüzdeleri. 59
- 4.32. Birinci basamak tedaviye toplam yanıt yüzdeleri (%) nin MP ve (VCAP-VCMP) arasında yapılan karşılaştırması. 60
- 4.33. Birinci basamak tedavide MP veya VCAP-VCMP alan hastalar arasında tedaviye CR (Tam Yanıt), VGPR (Çok İyi Kısmi Yanıt), PR (Kısmi Yanıt) yüzdeleri. 60
- 4.34. (a-b). Otolog nakil uygulanan hastalarda epidemiyolojik özellikler. 61
- 4.35. Otolog nakil uygulanan ve uygulanmayan iki grup arasında, progresyonsuz sağ kalım açısından yapılan değerlendirme. 62
- 4.36. Talidomid, siklofosfamid, idame tedavi almayan grup arasında progresyonsuz sağkalıma göre yapılan karşılaştırma. 64
- 4.37. Bortezomib ve Talidomid kullanımında sitopeni görülme oranı. 66

- 4.38. Bortezomib ve talidomid kullanımında görülen sitopeni derecesine göre dağılım. 66
- 4.39. Bortezomib ve Talidomid kullanımında periferik nöropati görülme oranı. 67
- 4.40. Çalışmadaki hastaların ölüm nedenleri. 67

1. GİRİŞ

Multiple myelom (MM), plazma hücrelerinin kemik iliğinde birikmesi, proliferasyonu ve monoklonal immunglobulin sekresyonu ile karakterize klonal bir hastalıktır. Plazma hücre artışı daha az sıklıkta ekstrameduller dokularda da olabilir (1). Hematolojik maligniteler içinde görülme oranı %10'un üzerindedir. Klinik olarak hastalar asemptomatik olabildiği gibi, anemi, renal tutulum, kemiklerde litik lezyonlar, sık enfeksiyon öyküsü ve hiperviskozite ile ilişkili sorunlarla karşımıza gelebilirler (2). Plazma hücrelerinin klonal hastalıkları MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance) gibi premalign olduğu kabul edilen bir süreci kapsayabileceği gibi plazma hücreli lösemi gibi çok daha agresif ve progresif davranış özelliği gösteren tabloları da içerebilir. MM'lu hastaların tanısında ana yaklaşım hastalarda önemi bilinmeyen monoklonal gamopati, asemptomatik ve semptomatik myelom arasında ayırımın yapılmasına dayanmaktadır (3).

Hastalara yaklaşımda görüntüleme, başlangıç anında hastalığın şiddetini, olası komplikasyonların özelliklerini ve daha sonraki dönemde hastalığın seyrini takipte yararlıdır. Bu amaçla direk grafi, tomografi, manyetik rezonans görüntüleme kullanılan tetkiklerdir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve teknesyum sestamibi görüntüleme umut verici diğer görüntüleme teknikleridir (4).

MM'lu hastalarda en önemli prognostik parametreler arasında sitogenetik anomaliler sayılmaktadır (5, 6). MM'da sitogenetik bulgular lösemi ve lenfoma kadar karakteristik değildir (7). Myelom hücrelerinin düşük in vitro mitoz aktivitesi ve malign plazma hücrelerinin farklı infiltrasyon derecesi nedeni ile MM olgularında kemik iliğinden yeterli sayı ve kalitede kromozom elde etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle anomaliye spesifik FISH (floresan in situ hibridizasyon) analizi tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. MM'da prognostik önemi olduğu bilinen çok sayıda parametre söz konusudur. Bunların bir kısmı iyi bilinen klasik parametrelerken, bir kısmı ise yeni tanımlanmıştır ve giderek yenileri eklenmektedir. Hastaları pratik olarak prognostik açıdan gruplamak için bunların tamamına bakılması zor olacağı için birkaç parametreyi içeren evreleme sistemleri önem taşımaktadır. Durie-Salmon (DS) evrelemesi MM'lu olgularda en sık kullanılan evrelemedir. Bu evrelemede monoklonal proteinin tipi, düzeyi, hemoglobin, kalsiyum düzeyi ve kemik lezyonlarının sayısı dikkate alınır. Buna ek olarak DS

PDF Eraser Free

evrelemesi, serum kreatinin düzeyleri temel alınarak kendi içinde alt evrelere ayrılır. 2003 yılında Southwest Oncology Group (SWOG) ve 2005'de Uluslararası Myelom Çalışma Grubu kolay kullanılabilir değişkenlere dayalı (serum B2 mikroglobulin ve serum albumin) yeni evreleme sistemleri geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu son evreleme sistemleri ile myelom hastalarının, uygun tedavi yaklaşımları için özgül gruplara basitçe ayrılabilceği umut edilmektedir. MM'da asemptomatik ve evre 1 olgularda sistemik tedavi önerilmemektedir. Hastaların 2-3 aylık aralıklarla izlenmesi, ilerleme belirtisi olduğunda hemen tedaviye başlanması gerekmektedir (8). Günümüzde 65 yaş altında, performans durumu uygun olan tüm hastalarda standart tedavi bir veya ardışık iki kez yapılan otolog kök hücre transplantasyonudur. İleri yaşta (65-70 yaş ve üzeri), performans durumu kötü olan, birlikte başka ciddi sorunları olan hastalara otolog transplant önerilmemektedir (9).

Çalışmanın amacı; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na 1990-2010 yılları arasında başvuran multiple myelom tanılı yüz altmış hastanın yaş, cinsiyet, semptom gibi epidemiyolojik özellikleri, klinik bulguları, tanı esnasındaki laboratuvar bulgularının, görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilmesi, eşlik eden genetik anormallikler ve hastaların tanı esnasındaki evreleri ile evrelerin sağkalımla ilişkisinin saptanması, uygulanan tedaviler, tedavi yanıtlarının karşılaştırılması, idame tedaviler ve tedavilerin progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırmasının yapılması ile son dönemde sık kullanılan ilaçların yan etkilerinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Multipl Myelom (MM), plazma hücrelerinin başlıca kemik iliğinde, nadiren de diğer organ ve sistemlerde artışı ve anormal immunoglobulin (Ig) üretimi ile karakterli malign ve monoklonal bir plazma hücre hastalığıdır. Hastalığın karakteristiğini oluşturan klinik bulgular: (i) anemi, (ii) serum veya idrarda veya her ikisinde görülen monoklonal protein, (iii) anormal kemik grafileri ve kemik ağrıları, (iv) hiperkalsemi, ve (v) renal fonksiyon bozukluğudur. MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) hariç tutulduğunda plazma hücre diskrazileri arasında en sık karşılaşılandır. Soliter plazmositom ve plazma hücre lösemisi ayrı antiteler olarak değerlendirilir ve MM'ya göre daha az sıklıkta karşılaşılmaktadır (11).

MGUS, smoldering myelom, semptomatik ve ağır myelom olguları aslında kesintisiz bir klinik spektrum oluşturur. MGUS'lu olgular genellikle iyi bir klinik seyir gösterir. Bu olgularda yıllık klinik myelom gelişme olasılığı % 1.5 kadardır. Smoldering myelomlu olgularda ise genellikle 2-3 yıl içinde klinik olarak aşikar myelom ortaya çıkar. Semptomatik myelomlu olgularda uzun yıllar boyunca konvansiyonel tedavilerle median yaşam 3-4 yıl olup hastaların %35'i 10 yıl sağ kalmaktadır. Son 10-15 yıl içinde nispeten genç hastalarda uygulanan periferik kök hücre destekli yüksek doz melphalan tedavisi ile ortalama sağkalım genel olarak 5-6 yıla çıkmıştır. Otolog kök hücre transplantasyonunun yaygınlaşmasına ek olarak günümüzde thalidomid, bortezomib, lenalidomid gibi yeni ajanların kullanılmaya başlaması ve destek tedavi olanaklarındaki artışta myelomlu olgulardaki prognozu olumlu etkilemeye başlamıştır (12).

2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Yıllık multipl myelom insidansı 4.5/100.000 tür. Amerika'da 2008 yılındaki yeni kanser vakalarının, 19.920'si olan Multiple Myelom'un; 11,190'ını erkekler ve 8730'unu kadınlar oluşturmaktadır. Multiple miyelom erkeklerde, kadınlardan hafif derecede daha yaygındır. Yine Amerikada 2008 yılı yeni kanser vakalarındaki ölümlerin, tahmini 10.690'ı Multiple Myelom nedeniyledir. ABD'de Multiple Myelom hematolojik malignitelerin %10'dan biraz fazlasını ve tüm malign

PDF Eraser Free

hastalıkların % 1'ini oluşturur. Uluslararası mortalite oranlarına bakıldığı zaman yüksek oranlara Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda da rastlanılmaktayken, düşük mortalite oranlarına Japonya, Yugoslavya ve Yunanistan'da rastlanılmaktadır (13).

Coğrafik özellikler ve birinci derece akrabalarında hastalık olanlarda muhtemel artmış insidans tanımlanmıştır. Multiple miyelomun zencilerdeki insidansı beyazların iki katı kadardır. Tanı konduğunda hastaların medyan yaşı 65 civarındadır; hastaların yalnızca % 2' si 40 yaşından gençtir (14).

2.2. Multiple Myelom Etiyolojisi

Multiple Myelomun nedeni açık değildir. Radyasyon, benzen ve diğer organik solventler, herbisitler ve insektisitlerle temas rol oynayabilir (Tablo 2.1). Multiple myelomun 2 veya daha fazla birinci derece akrabalarından oluşan ailelerde ve tek yumurta ikizlerinde görüldüğü bildirilmiştir (15).

Tablo 2.1. Multiple myeloma etyolojisinde suçlanan faktörler.

<i>Etyolojik faktör</i>
Radyasyona maruziyet
Atom bombası maruziyeti
Radyasyon-ilişkili işte çalışma
Tanısal ve terapötik X-ray
İşyeri maruziyeti
Tarımsal işte çalışma
Metal endüstrisi
Benzen
Yaşam tarzı faktörleri
Sigara-alkol kullanımı
Diyet alışkanlığı
Sosyo ekonomik durum
Saç boyaları
Önceki medikal durumlar
MGUS
Kronik antijenik uyarı
Viral enfeksiyonlar

2.3. Multiple Myelom Genetiği

İlk kez 1985 yılında yeni tanı MM hastasında konvansiyonel sitogenetik analiz sonucu anormal metafaz bulgusu saptanmış, aktif hastalık ve kısa yaşam süresi ile bağlantısı bildirilmiştir. MM'da yapılan klasik sitogenetik ve moleküler sitogenetik çalışmalarda pek çok tekrarlayan genetik anomali bildirilmiştir. MM'da söz konusu olan genetik instabilite sayısal ve yapısal kromozom anomalilerinin

görüldüğü kompleks karyotip ile karakterizedir. 1995 yılında sitogenetik analiz sonucu, metafazlarında monozomi 13 ve/veya 13q yeniden düzenlenmesi olan MM olgularında daha da kısalmış yaşam süresi rapor edilmiştir. Takip eden çalışmalarda MM olgularında anormal metafaz bulgusu ile kısa yaşam süresi arasındaki anlamlı bağlantı gösterilmiştir (16, 17). Belirlenmesi oldukça zor olan bu sayısal ve/veya yapısal kromozom anomalileri olguların ancak %20-50'sinde gösterilebilmektedir (18).

Myelom hücrelerinin spontan mitoz aktivitesinin çok düşük olması kromozom eldesi ve sitogenetik analiz başarısını azaltmakta ve moleküler sitogenetik analiz seçeneği olan FISH analizini gündeme getirmektedir (19). MM olgularında sitogenetik analiz sonrası anomali insidansı %20-50 saptanırken FISH yöntemi ile yapılan analizlerde %80'in üzerinde saptanmıştır (20).

MM'da kromozom aberasyonlarının sıklıkları hastalık patogenezinde önemli bir etken ve prognostik faktördür (21). En önemli kromozom anomalileri hipo ve hiperdiploid karyotipler, kromozom 1 anomalileri, kromozom 13 anomalileri ve kromozom 14 q 32'deki immünglobulin zincir lokusu yeniden düzenlenmeleridir (16).

Günümüzde MM olgularında konvansiyonel sitogenetik sonrası klonal kromozom anomalisi insidansı % 40 olarak bildirilmekle birlikte çeşitli çalışma gruplarında bu oran % 20 ile %50 arasında değişim göstermektedir (17). En sık görülen anomaliler kırılma noktası 1 numaralı kromozomun uzun kol sayısal ve yapısal yeniden düzenlenmeleri, immünglobulin ağır zincir genlerinin bulunduğu 14q32 bandında yer alan yeniden düzenlenmeler ve 13 numaralı kromozomun delesyon ve total kayıpları olarak karşımıza çıkmaktadır.

Olguların %9-11'inde karyotipte izole yapısal anomaliler saptanmakla birlikte bugüne kadar spesifik bir anomali tanımlanamamıştır. Yapısal kromozom anomalileri görülme sıklıklarına göre; kromozom 14q, 16 p, 16q, 1p, 1q, 11q13, 19q13, 19p13, 6q17, 2p12, 22q11 ve 7q şeklinde sıralanmaktadır (18, 19).

MM'da yapısal anomalilerin yanında sayısal anomaliler gözlenmektedir. MM olgularında sayısal kromozom anomalileri 2 büyük gruba ayrılmaktadır. Birinci grup kromozom sayısı 48 – 72 arasında değişen hiperdiploidilerdir. Hiperdiploid karyotipe sahip olgular iyi prognostik gruba dahil edilmekle birlikte oldukça heterojendirler.

İyi prognostik sınıfta bulunan hiperdiploid olgularda anomaliler arasında 13q delesyonu ve/veya 1q amplifikasyonu, daha az sıklıkla IgH translokasyonları görülüyorsa kötü prognostik sınıfa dahil olmaktadır. İkinci grubu kromozom sayısı <48 veya >74 olan nonhiperdiploid olgular oluşturmaktadır. Tüm MM olguların %9-20'sinde psödohipodiploid ve %10-30'unda hipodiplid karyotip saptanabilmektedir (22). Görülme sıklıklarına göre kısmi ya da total monozomiler; 13q, 14, 6q, 8, 16, X (kadınlarda), Y kromozom kayıpları olarak bildirilmiştir.

2.3.1 İmmünglobulin Gen Yeniden Düzenlenmeleri

Son yıllarda yapılan çalışmalarda 14q32 yeniden düzenlenmelerinin yer aldığı ve MM patogenezinin sorumlu olabilecek farklı partner kromozomlar üzerindeki genler araştırılmaktadır. MGUS olgularının % 50'sinde, intramedüller MM olgularının %60-65'inde, ekstramedüller olguların %70-80'inde, MM hücre dizilerinin % 90'ında immünglobulin ağır zincir lokusu (IgH)'nın yer aldığı 14q32 yeniden düzenlenmeleri saptanmıştır (18, 22, 23).

t(11;14) (q13;q32)

Olguların %10-20'sinde olmak üzere en sık görülen IgH translokasyonudur. Birçok olguda iyi prognostik olarak bildirilmiştir (17, 24).

t(4;14) (p16;q32)

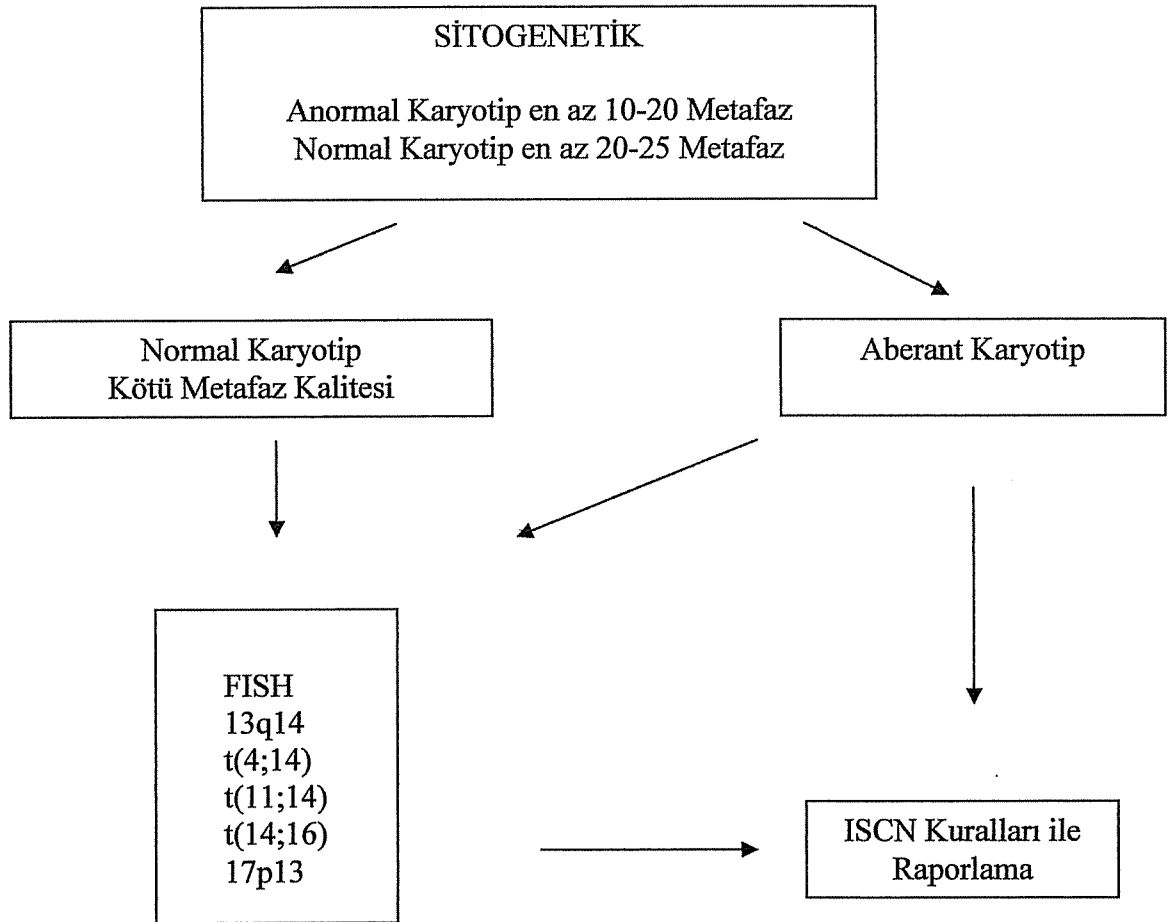
t(4;14) sitogenetik olarak oldukça zor tanımlanır. Olguların yaklaşık %15-20 sinde saptanmaktadır. Kötü prognostik olup kemoterapi direnci ve kısa yaşam süresi bildirilmektedir (16, 19, 20).

t(14; 16) (q32;q23)

Yaklaşık MM olgularının %5 inde bu translokasyon bildirilmektedir. Bir çok olguda kötü prognostik olarak bildirilmiştir. (19, 20, 22).

2.3.2 Kromozom 13 Delesyonları

Yapılan FISH (floresan in situ hibridizasyon) analizleri MM olgularında 13q14 delesyon oranının %40-50 olduğunu göstermektedir. Bu bölgedeki delesyonlar yüksek bir prognostik korelasyon göstermekte ve birçok literatürde kötü prognostik olarak değerlendirilmektedir. Ancak yapılan son çalışmalarda izole 13q14 delesyonlarının tek başına ortalama prognostik bir değere sahip olduğu bildirilmektedir. 13q14 delesyonu gözlenen olguların %85-90'ında t(4;14) ya da t(14;16) gözlenmektedir. Delesyona nonhiperploid karyotip veya bir translokasyon eşlik ediyorsa hastanın prognozu oldukça kötü olarak bildirilmektedir (19, 20, 22, 24).



Şekil 2.1. Multiple myelom için sitogenetik algoritim.

Yukarıda yer alan algoritm Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Kanser Sitogenetiği Laboratuvarında kullanılmaktadır (25).

2.4. Multiple Myelomda Akım Sitometri

Monoklonal gammopatilerin tanısı ve takibinde akım sitometrinin avantajları 3 ana başlıkta incelenebilir: (i) kemik iliğinde plazma hücrelerinin sayılması ve bir kısmının fenotipik olarak anormal, monoklonal veya reaktif olmadığını gösterilmesine dayanan primer myelom ve eşlik eden hastalık tanısında kullanımı. Multiple markerlar ile birlikte klonalitenin değerlendirilebilmesi immunohistokimya gibi diğer tanı yöntemleriyle elde edilenden daha spesifik bilgiler vermektedir; (ii) anormal ve normal plazma hücrelerinin relatif oranlarına dayanılarak MGUS ve asemptomatik myelom hastalarında progresyon riskinin tahmin edilmesi önde gelmek üzere prognostik markerların belirlenebilmesi; (iii) tedavi etkinliğini değerlendirme ve tedavi sonucunu tahmin etme açısından minimal rezidüel hastalık (MRD) düzeyinin kantitatif değerlendirilmesi ve ayrıca IMWG (*International Myeloma Working Group*) tarafından tanımlanan komplet remisyona belirlenmesi (26).

Şu anda akut lösemilerin ve kronik lenfoproliferatif hastalıkların tanısı ve takibi için immunfenotipleme şarttır. Oysa multipl myelomada multiparametrik akım sitometri kullanımı klinik araştırmalar ve olağan dışı vakaların ayırıcı tanısı ile kısıtlı kalmaktadır. Ancak diğer hematopoetik hücreler arasında plazma hücrelerinin belirlenebilmesini sağlayan markerların (CD138 gibi) geliştirilmesi ve saptanması ile normal ve neoplastik plazma hücrelerini ayırt edebilmemizi sağlayan anormal plazma hücre fenotiplerinin belirlenmiş olması bizim çok az hücre bile bulursa neoplastik plazma hücrelerinin sayısını belirleyebileceğimiz ve karakterize edebileceğimiz anlamına gelmektedir (27,28).

Bu; diğer tekniklere göre önemli avantajlar sağlamaktadır ve literatürde myelom ve/veya diğer plazma hücre bozuklukları tanısı konan ve/veya şüphesi olan hastalarda akım sitometri ile plazma hücrelerinin immunfenotiplenmesinin olumlu yönlerine dair kanıtlar gitgide artmaktadır.

2.4.1 Plazma Hücre Sayımı

Myelom tanısı için kemik iliğinde plazma hücre yükünün doğru belirlenmesi gereklidir. Çoğu laboratuvar boyalı kemik iliği aspiratı örneğinde ve trefin kesitlerinde morfolojik inceleme ile plazma hücre infiltrasyonunun boyutunu değerlendirir. Myelom tanısında akım sitometrinin kısıtlı kullanılmasının nedeni myelom hastalarında kemik iliği örneklerinde toplam plazma hücre sayısı açısından akım sitometri ile konvansiyonel mikroskopi arasında farklılık bulunması olabilir. Bu farklılık; sitogenetik/FISH ve moleküler çalışmalar dahil tüm laboratuvar incelemelerini etkilemektedir.

Farklılığın ana nedeni; laboratuvar çalışmalarında sekonder bir aspirat kullanılmasıdır ve bu aspirat genelde morfolojik inceleme için alınan primer aspirata göre daha düşük kalitededir. Hataların hesaplanması ve bazı adezyon moleküllerinin ekspresyonu da etkili olabilir. Son çalışmalar akım sitometri ile plazma hücre sayımının myeloma hastalarında morfolojik bir plazma hücre sayımına göre daha büyük prognostik öneme sahip olduğunu göstermiştir (29). Akım sitometri ile plazma hücre sayımı myelomda morfolojik değerlendirmeye göre daha tekrarlanabilir ve tedavi sonucunu tahmin etmede daha güvenilir olabilir, çünkü daha fazla sayıda hücre incelenecek ve daha az operatör yanlılığı olacaktır. Ancak bunu doğrulayacak başka çalışmalar gerekmektedir.

2.4.2 Klonalitenin Değerlendirilmesinde Ortak Görüş

Prezentasyonda klonalitenin değerlendirilmesinde akım sitometri ile sitoplazmik κ/λ ekspresyonunun belirlenmesi önemlidir ve IMWG kriterlerine göre sıkı tam remisyonun değerlendirmesi için uygundur.

Rezidüel hastalığın saptanmasında immunohistokimya ve/veya flow sitometri ile klonalite değerlendirmesine nazaran fenotipik olarak anormal plazma hücrelerinin gösterilmesi daha sensitif ve spesifiktir. Tanı ve takipte tarama için temel immunofenotipleme ile klonalite değerlendirmesinin kombine edilmesi kullanışlı olabilir (26).

2.5. Klinik Bulgular

Hastalar başvuruda asemptomatik olabilecekleri gibi hastalığa spesifik klinikle de başvurabilirler. Halsizlik, yorgunluk, kemik ağrısı, sık enfeksiyon öyküsü, anemi semptomları, vücutta kolay morarma ve kanama bulguları, hiperkalsemiye bağlı semptomlar, kilo kaybı hastalarda gözlenen semptomlar arasındadır.

Anemi, hastalığın sık görülen bulgulardan birisidir. Kyle ve ark.nın yaptığı çalışmada ılımlı anemi (hemoglobin<12 g/dL) yeni tanı myelomlu hastaların % 73'ünde görülürken, hastaların sadece % 7'sinde hemoglobin değeri 8 g/dL'nin altındadır (45).

Hiperkalsemi myelomlu hastaların %18-30'unda görülür. Son yıllarda hastaların daha erken dönemde teşhisine bağlı olarak görülme sıklığı azalmıştır. Hiperkalsemiye bağlı olarak hastalarda poliüri, polidipsi, somnolans, yorgunluk, konstipasyon, bulantı ve konfüzyon görülebilir.

Myelom hastalarında gözlenen diğer klinik bulgu immunsuprese olmalarından kaynaklanan özellikle bakteriyel enfeksiyon duyarlılığına bağlı komplikasyonlardır. İmmunitede kusur, anormal immunglobulin yapımı ve primer immun yanıtta yetmezlik nedeniyledir. Pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonları sık görülür.

2.5.1 Myelom Kemik Hastalığı

MM'un en sık belirtisi osteolozise bağlı kemik kaybı ile alakalıdır, bu durum hastanın yaşam kalitesini kötü yönde etkiler. Daha tanı aşamasında yaklaşık %75 myelom hastasında yaygın osteoporoz veya tümöral tutulum nedeniyle iskelet olayları vardır.

Bu da patolojik kırıklar, spinal kord basısı, hiperkalsemi ve ağrıya yol açarak myelom hastalarında morbidite ve mortalitenin asıl sebebi olarak karşımıza çıkar. Komplikasyonların sebebi, osteoklastik kemik kaybını karşılayacak yeterli kemik oluşumunda artışın olmamasıdır.

İskelet tutulumunu belirlemede altın standart; kafatası, kaburgalar, omurlar, pelvis, üst ve alt ekstremitenin uzun kemiklerinin düz grafileridir. Böylece kırığa

veya spinal basıya yol açabilecek lezyonların erken olarak belirlenebilmesi ve profilaktik cerrahi veya radyoterapi ile girişimin yapılması mümkün olur (30).

Histomorfometrik çalışmalara göre, anormal kemik yıkımı direk grafilerde daha osteolitik lezyonlar gözlenmeden de ortaya çıkabilir. Bu da erken myelomda konvansiyonel grafilerin myelom kemik hastalığının tanımlanmasındaki düşük hassasiyetini ortaya koyar (31). Bu nedenle, non invaziv bir teknik olan magnetik rezonans görüntülemesinin erken myelom hastalarında kemik lezyonlarının ortaya çıkarılmasında konvansiyonel grafilere ve kemik dansitometresine üstünlüğü tartışılmaz (32).

Myelom kemik hastalığının patogeneğinde asıl mekanizma, myelom hücrelerinin osteoklast aktivitesini artırırken osteoblast fonksiyonunu baskılamasıdır.

Plazma hücreleri ve stroma hücreleri arasındaki etkileşimler neticesi birçok sitokin açığa çıkar. Malign plazma hücreleri üzerinde bulunan VLA-4 (very late antigen), stroma hücreleri üzerindeki VCAM-1'e (Vascular cell adhesion molecule) bağlanır. Bu bağlanma neticesi karşılıklı olarak osteoklast aktivitesini artıracak ve osteoblast fonksiyonunu baskılayacak birçok sitokin salınır (33).

2.5.2 Multiple Myelomda Böbrek Hastalığı

MM'da böbrek bozukluğu, çeşitlerine göre farklı sıklık oranları göstermesine karşın genellikle %22-43 arasında değişmekte ve belirgin prognostik önem arz etmektedir. Kreatinin düzeyi 2.3 mg/dl nin üzerinde olan hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı %50'ye kadar düşebilmektedir (34, 35).

Myeloma özgü hafif zincir ile ilgili olan 4 temel böbrek hastalığı:

- Myeloma böbreği (*Myeloma Cast Nephropathy*, %65)
- Primer amiloidoz (%79)
- Hafif zincir depozisyon hastalığı (%5)
- Renal tübüler disfonksiyondur

PDF Eraser Free

Myeloma özgü olmayan ve böbrek fonksiyon bozukluğu yapan diğer sık nedenler :

- Volüm depleasyonu
- Hiperkalsemi
- Tubulointersiyel nefrit
- Böbreğin plazma hücrelerince infiltrasyonu
- Hipervizkozite sendromu

Hangi tür böbrek bozukluğu olacağı hafif zincirin biyokimyasal özellikleri ile yakından ilgilidir. Böbreğe ulaşan hafif zincirler özellikle proksimal tubulus olmak üzere agregatlar halinde çökerler (36). Bu aşamada bu tubuluslardan fizyolojik olarak salgılanan Tomm-Harsfall mukoproteini ile birleşme ve agregat oluşturma kritik önem arz eder (37). Hafif zincirlerin mezenkimal ve makrofaj hücrelerince fagositozu ve metabolize edilen ürünlerin tubuluslarda Kongo kırmızı ile pozitif boyanan fibrin ağları oluşturarak (primer amiloidoz) veya ağlar oluşturmadan (Kongo kırmızı ile negatif-hafif zincir hastalığı) böbrekte çökmesiyle de nefrotik sendrom şeklinde ağırlıklı olmak üzere böbrek bozukluğu oluşmaktadır (36). Tubulus hücrelerince rezorbe edilen ancak lizozomlarda proteazlarca parçalanmayan hafif zincirler, hücre içinde birikerek kristalize olurlar ve tubul hücre fonksiyonları bozarak fosfat kaybı ile giden Fanconi sendromlu renal tubuler asidoz tablosu geliştirebilmektedirler (37, 38).

Silindir nefropati (cast nefropati, miyelom böbreği) daha çok böbrek yetersizliği oluştururken, amiloidoz ve hafif zincir depozisyon hastalığı nefrotik sendrom kliniği ile kendini gösterir ve daha az sıklıkla böbrek yetersizliği yapmaktadır.

2.5.3 Multiple Myelomada Nörolojik Sorunlar

Myelomalı hastalarda çok değişik nedenlerle nörolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Bunların bir kısmı bizzat hastalığın kendisine bağlı olarak tümör dokusunun değişik anatomik bölgelerde oluşturduğu basılar veya infiltrasyon sonucu oluşabileceği gibi, hastalığın hiperkalsemi ve hiperviskozite gibi metabolik komplikasyonlarına bağlı olarak da gelişebilir. Bir diğer önemli nörolojik sorun kaynağı da tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilen nöropatilerdir. Hastalığın kendisine bağlı olarak gelişen nörolojik sorunlar dört ana başlık altında toplanabilir.

- a) Sinir basısına bağlı nörolojik sorunlar (radikülopati, spinal kord basısı, serebral bası ve kranial sinir basısı)
- b) Santral sinir sistemi tutuluşuna bağlı nörolojik sorunlar (intraserebral plazmositom, meningeal myelomatozis)
- c) Metabolik nedenli nörolojik sorunlar (hiperkalsemi, hiperviskozite)
- d) Hastalığa bağlı periferik nöropati

Tedavide Kullanılan İlaçlara Bağlı Nörolojik Sorunlar

Myeloma tedavisinde kullanılan birçok ilaç nöropatiye yol açar. Vincristin ve sisplatin kalıcı nöropati yapar. Yeni ilaçlardan talidomid ve bortezomibin en önemli yan etkilerinden birisi nöropatidir. Talidomide bağlı nöropatinin etkili bir tedavisi ve profilaksisi olmadığı için, periferik nöropatiye ait semptom ve bulguların ortaya çıktığı hastalarda tedavi kesilmelidir. Bortezomib tedavisine bağlı olarak duyuşal nöropati gelişir ve ayaklarda daha fazla olmak üzere ekstremitelerde ağrı, parestezi ve yanma duyusu ortaya çıkar. Bortezomib tedavisine bağlı olarak gelişen nöropatinin doza bağımlı olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi ile %71 oranında nöropatide düzelme görülmüştür (39, 40).

2.5.4 Multiple Myelom ve Venöz Tromboemboli

Kanser ve tromboz arasındaki ilişki ilk olarak günümüzden 142 yıl önce Armand Trousseau tarafından üç olguda tanımlanmıştır (41). Bilinen genel yatkınlık sağlayan faktörlere ek olarak MM da tromboz yatkınlığı; a-hipofibrinoliz, b-monoklonal proteinin otoantikor gibi etki göstermesi c- sitokinlerin etkisi ve d-edinsel aktive protein C rezistansı (eAPCR) olmak üzere başlıca dört başlık altında toplanabilir (42).

Hipofibrinoliz

Yüksek immunglobulin düzeyleri fibrinojen yapısında değişikliklere neden olarak fibrinolizi zayıflatabilir.

Monoklonal proteinin oto antikor olarak etki göstermesi

Lupus antikoagulan aktivitesi gösteren monoklonal proteinler tromboza neden olabilirler. MM'da gerek immunoglobulinin kendisinin gerekse hafif zincirlerin lupus antikoagulan etki gösterebildikleri bildirilmiştir (43).

Sitokinlerin etkisi

Arteriyel tromboz ile inflamasyon arasındaki ilişki son yıllarda net bir şekilde ortaya konmuştur. Benzer ilişki VTE (Venöz Tromboemboli)'de rol oynayabilir. Trombin çeşitli inflamatuvar yolları uyarabilirken, interlökin (İL)-6 gibi inflamatuvar sitokinler de koagülasyon sistemini aktif duruma getirebilir.

Edinsel aktive protein C rezistansı (eAPCR)

Zangari ve ark. 2002 yılında 62 yeni tanı MM hastasında prospektif olarak yaptıkları çalışmada %23 eAPCR pozitifliği saptadılar ve bu grupta VTE gelişme olasılığının eAPCR izlenmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdiler (44).

2.6. Multiple Myelomun Tanısı

Hastalardan alınan öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri tanı için gereklidir. MM tanısında laboratuvar çalışmaları temeli oluşturmaktadır. MM tanısı ile ilişkili olarak ilk kez 1972 yılında Kronik Lösemi-Myeloma Grubu tanı için gerekli 4 kriterin varlığını ortaya koymuştur. 1992 yılında ise Greipp, idrar veya serumda M protein varlığı, direk grafide litik lezyonların varlığı ve kemik iliğinde artmış plazma hücresinin varlığı ile myelom tanısının konulmasını önermiş ve yakın zamanlara kadar da bu kriterler kullanılmıştır (46).

Günümüzde bu kriterler değişikliğe uğramıştır. Myelomlu hastaların tanısında ana yaklaşım hastalarda önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS), asemptomatik ve semptomatik myelom arasında ayırım yapılmasına dayanmaktadır. Yakın zamanlara kadar önerilen kemik iliğinde plazma hücre oranı $>30\%$ ve immunglobulin düzeyindeki oranlar ortadan kaldırılmıştır. Myelomlu hastaların tanısı İskandinav Myelom Çalışma Grubu ve İngiliz Hematolojide Standartlar Cemiyetinin önerdiği kriterler baz alınarak kılavuz halinde yayınlanmıştır. Günümüzde bu kriterler göz önüne alınarak myelomlu hastalara tanısal yaklaşım yapılır (34, 36, 47).

Tablo 2.2. MGUS, asemptomatik ve semptomatik myelom tanı kriterleri.

MGUS	ASEMPTOMATİK MYELOM	SEMPTOMATİK MYELOM
<ul style="list-style-type: none"> • M protein<3gr/dl • Kemik iliği plazma hücresi <%10 • Trefin biyopside düşük oranda plazma hücresi • Myelom ilişkili organ ve doku hasarının olmaması (kemik dahil) • Diğer B hücre proliferatif hastalıkları veya hafif ya da ağır zincir hastalığı veya immunglobulin ilişkili doku hasarı olmaması 	<ul style="list-style-type: none"> • M protein>3 gr/dl • Kemik iliği plazma hücresi>%10 • Myelom ilişkili organ ve doku hasarının olmaması (kemik dahil) 	<ul style="list-style-type: none"> • İdrar/serumda M protein* • Kemik iliğinde klonal plazma hücresi varlığı • Biyopsi ile plazmositoma • Myelom ilişkili organ ve doku hasarı varlığı (kemik dahil)**

*Tanı için bir düzey gerekli değildir.Nadiren hastalarda idrar veya serumda M protein saptanamayabilir ancak myelom ilişkili organ-doku hasarı mevcuttur ve kemik iliğinde plazma hücre oranı artmıştır (non-sekretuar myelom).

**Myelom ilişkili organ/doku hasarı

- Serum Ca²⁺ artışı: düzeltilmiş Ca²⁺ artışının normal düzeyden > 0.25mmol/L veya Ca²⁺ >2.75 mmol/L olması
- Myelom ile ilgili böbrek yetmezliği
- Anemi:Hb<10 gr/dl veya alt limit değerinden <2 gr/dl olması
- Kemik lezyonları:litik lezyonlar veya CT ya da MR ile ispatlanmış kompresyon fraktürü
- Diğer:semptomatik hiperviskosite,amiloidoz,tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon(2 > kez/yıl)

2.6.1 Tanıda Standart Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

Tam kan sayımı, periferik kan yayması, kalsiyum ve kreatinin düzeylerini içeren kimyasal tarama, β_2 -mikroglobulin (β_2M), laktat dehidrogenaz ve rutin idrar analizi şarttır. Ayrıca serum protein elektroforezi, immunofiksasyon, immunoglobulinlerin nefelometrik miktar tayini ve serbest hafif zincirlerin (FLC) ölçülmesi gerekir. Tanı ve risk gruplandırması için tüm hastalarda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsiyle immunofenotipleme, konvensiyonel sitogenetik ve floresans in situ hibridizasyon (FISH) gerekir; mümkünse kemik iliği plazma hücresi işaretleme indeksi (labeling index) daha da fayda sağlayacaktır. Vertebralar, pelvis, kafatası, humerus ve femurları içeren radyolojik bir kemik çalışması gerekir. Kemik çalışması negatif olsa bile semptomatik kemik bölgelerini değerlendirmek için MR veya CT gerekebilir. Ayrıca spinal kord basısından şüphelenildiğinde her ikisi de gereklidir.

Direk grafi:

Yaygın olarak kullanılan iskelet sisteminde geniş alanları göstermede yararlıdır ve uzun kemiklerde fraktür riskini gösterebilir. Ancak düşük duyarlılığa sahiptir, trabeküler kemikte %30 oranında kayıp olduğu zaman litik lezyonları gösterir (37).

Bilgisayarlı tomografi:

Duyarlılığı küçük litik lezyonları saptamada direk grafiden fazladır. Yumuşak doku hastalığının varlığı ve büyüklüğünü doğru olarak gösterebilir. Direk grafideki şüpheli lezyonları ve skapula, kotsalar ve sternum gibi alanlarda grafide görülemeyen semptomatik alanları göstermede yararlıdır (48).

MR görüntüleme:

Yumuşak dokudaki hastalığın yapı ve hacmini göstermede önemlidir. Özellikle nörolojik belirtiler ile kord basısını işaret eden durumda etkin bir yöntemdir. Bu durumda kord basısının seviyesi, sinir kökü basısı, tümör hacmi ve epidural mesafeye yayılımını doğru değerlendirmede yararlıdır (34). Özellikle soliter plazmositom ve myelom ayırımında önem taşır.

PET:

PET'in yeri myelomda yeni yeni açığa kavuşmaktadır. Myelomlu hastalarda küçük lezyonları gösterebilir. Özellikle PET-BT olarak kullanılmasında yarar vardır. Subsantimetrik lezyonlarda yalancı negatif sonuç verebilir. Bilhassa fokal lezyonları göstermede değerlidir. Diffüz hastalıkta başarı azalmaktadır.

2.6.2 Tanıda Serum FLC Tetkikinin Rolü

Serum FLC tetkikinin 3 ana kullanım alanı vardır. Birincisi, MM, önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS), sessiz MM (SMM) ve kemiğin soliter plazmositomunda prognostik önemi vardır. İkincisi, serum protein elektroforezi ve immunofiksasyonla birlikte myeloma gibi bir monoklonal plazma hücre bozukluğunun varlığını veya yokluğunu belirlemek için 24 saatlik idrar protein çalışmasının yerine kullanılabilir. Ancak bir plazma hücresi proliferatif bozukluğu tanısı konduğunda 24 saatlik idrar protein elektroforezi ve immunofiksasyon gereklidir ve serum FLC tetkiki idrar çalışmalarının yerine kullanılamaz. Son olarak da protein elektroforezi ve serumda ölçülebilir hastalığı olmayan hastalarda (non-sekretuar myelom dahil) hastalık gidişatının ve tedaviye cevabın izlenmesinde serum FLC testi kullanılabilir. Ölçülebilir hastalık; serum M proteininin ≥ 1 g/100 ml veya idrar M proteininin ≥ 200 mg/24 saat olması olarak tanımlanır. Ölçülebilir hastalığı olmayan hastalarda takip için çok az seçenek vardır ve FLC düzeyleri yararlıdır (49).

2.7. Multiple Myelomda Evreleme*Durie-Salmon evreleme sistemi(DS)*

Durie-Salmon evreleme sistemi yaklaşık 30 yıl önce MM tümör yükünü ölçmek için pratik bir yöntem olarak geliştirilmiştir (50). Her bir plazma hücresi tarafından immunoglobulin üretimi ve dolaşımdaki immunoglobulinin yarı ömrü bilirse matematiksel olarak total myeloma hücre sayısının ve tümör yükünün hesaplanması mümkün olmuştur. Daha sonra da klinik evreleme sistemi için tümör yükü; hemoglobin, serum kalsiyum ve kreatinin, serum ve idrar M protein düzeyleri ve kemik lezyonlarının sayısı ve boyutu gibi bireysel klinik, laboratuvar ve X-ray sonuçları ile bağdaştırılmıştır. Bu da tümör yükü için basit ve pratik bir hesap

PDF Eraser Free

sağlamıştır. Hastalar; anemi, hiperkalsemi, serum ve idrarda M proteini ve kemik lezyonlarının derecesine göre evre I, II veya III olarak kategorilere ayrılmıştır. Ayrıca 2 mg/100 ml ve üzeri serum kreatinin olan ve olmayan hastalar A ve B olarak ayrılmıştır. MM'da bu amaçla en sık kullanılan prognostik sistem 1975 yılında ortaya konulmuş olan Duri-Salmon evreleme sistemidir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Multiple myelomda Durie-Salmon evreleme sistemi.

Evre-I

Aşağıda tanımlananların hepsi;

- Hemoglobin > 10 gr/dl
 - Normal kalsiyum düzeyi (normal veya < 12 mg/dl)
 - Normal kemik grafipleri veya soliter kemik plazmasitomu veya sadece osteoporoz varlığı
 - Düşük M komponent üretim hızı (IgG < 5gr/dl, IgA < 3gr/dl, idrar hafif zincir M komponenti < 4 gr/24h)
-

Evre-II

Bulgular evre I.dekiler kadar düşük ve evre III. teki kadar yüksek değil

Evre-III

Aşağıda tanımlananlardan bir veya daha fazlasının varlığı

- Hemoglobin < 8.5 gr/dl
 - Serum kalsiyum > 12 mg/dl
 - İlerlemiş litik kemik lezyonu, 3 veya daha fazla
 - Artmış M komponent varlığı
 - IgG > 7 gr/dl
 - IgA > 5 gr/dl
 - Elektroforezde idrar hafif zincir M komponenti >12gr/24 h
-

Alt sınıflandırma

- A= relatif olarak normal böbrek fonksiyonları
- B= anormal böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin > 2 mg/dl)

Uluslararası myelom çalışma grubu 2005 yılında Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki 15 kurum ve gruptaki 10.750 hastayı analiz etti (51). Tek değişkenli analizde serum β_2 mikroglobulin ve serum albumin sağkalım süresi ile en sabit ve en kuvvetli ilişkiyi gösteren parametreler olarak bulundu.

Araştırmacılar daha sonra en kuvvetli bağımsız parametreler olan β_2 mikroglobulin ve serum albümin değerlerini kullanarak uluslararası evreleme sistemi (ISS) adını verdikleri, sağkalım ile ileri derecede istatistik anlamlılık gösteren ($p < 0.0001$) bir evreleme sistemi geliştirdiler (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Multiple myelomda uluslararası evreleme sistemi (ISS).

<i>Evre</i>	<i>Hasta Oranı</i>	<i>Kriter</i>	<i>Sağkalım (Ay)</i>
I	%28.5	$S\beta_2M < 3.5 \text{ mg/l}$ ve albumin $\geq 3.5 \text{ g/dl}$	62
II	%37.5	$S\beta_2M < 3.5 \text{ mg/l}$ ve albumin $< 3.5 \text{ g/dl}$ veya serum albumine bakılmaksızın $S\beta_2M < 5.5 \text{ mg/l}$	44
III	%33.6	$S\beta_2M \geq 5.5 \text{ mg/l}$	29

Araştırmacılar bu evrelemeyi validasyonunu gösterdikten sonra Durie Salmon evreleme sistemi ile de karşılaştırdılar. ISS evre I hastalar tam olarak DS evre I A hastalara karşılık gelmektedir. Her iki evrelemeye göre de bu grup hastalar da median sağkalım 62 aydır. İlginç olarak DS evre II A hastalar 58 aylık ortanca genel sağkalımla benzer bir popülasyonu oluşturmaktadır. ISS II hastalar, DS IIIA hastalara karşılık gelmektedir (ortanca genel sağkalım sırasıyla 44 ve 45 ay). ISS evre III hastaların DS evrelemesinde, tümör yükünden bağımsız olarak DS sistemindeki her üç evre içinde B alt evresine (serum kreatinin $\geq 2 \text{ mg/dl}$) denk gelmektedir. Dolayısıyla, DS-B alt evrelerini ISS'ye göre evre III'e koymak mümkündür (12).

2.8. Multiple Myelomda Başlangıç Tedavisi

Asemptomatik ve evre I olgularda sistematik tedavi önerilmemektedir. Hastaların 2-3 aylık aralıklarla izlenmesi, en küçük bir ilerleme belirtisi ortaya çıktığında hemen tedaviye başlanması gerekmektedir. Erken tedavinin hastalık ilerlemesini geciktirdiği ve vertebral çökme şeklindeki kemik lezyonlarını azaltabileceğini ve akut lösemi riskinin ise artmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Yanıt oranı ve sağkalım üzerine ise bir etkisi bulunmamıştır (52).

Semptomatik veya evre II-III olan olgularda ise beklenilmeden tedaviye başlanmalıdır. Tedavi almayanlarda yaşam süresi 1 yıldan az olup, kemoterapi yaşam süresini belirgin olarak uzatmaktadır.

MM'nin standart tedavisi olarak kabul edilen MP, VAD, VBMCP/VBA, C-VAMP veya ABCM'nin meta analiz sonuçlarında birbirine eşdeğer olduğu ve tam şifa oranının %10' u aşmadığı artık bilinen bir gerçektir.

Günümüzde 65 yaş altında, performans durumu uygun olan tüm hastalarda standart tedavi bir veya ardışık iki kez yapılan otolog kök hücre transplantasyonudur. İleri yaşta (genellikle 65-70 ve üzeri), performans durumu kötü olan, birlikte başka ciddi sorunları bulunan hastalara yüksek risk nedeniyle otolog transplant önerilmemektedir. MM'ın yaklaşık 2/3'ü 65 yaş üzerindedir. Epidemiyolojik yönden yapılan bir değerlendirmede ise sağkalım üzerine en önemli etkenin yaş olduğu ve 65 yaş üzerinde hangi tedavi uygulanırsa uygulansın, sağkalım süresinin ortalama 18 ay, 65 yaş altında 42 ay olduğu belirtilmiştir. Hastalığın yaşa göre farklı biyolojik davranışından çok birlikte bulunan diğer hastalıklar, performans durumunun düşüklüğü, yetersiz tedavi uygulamaları ve sosyal şartların bunda rolü olabileceği öne sürülmektedir (53).

Kök hücre desteğinde yüksek doz tedavinin yanıt oranını, hastalığın ilerlemesine kadar geçen süreyi ve tüm sağkalım süresini anlamlı olarak iyileştirdiğini gösteren çalışma sonuçları halen yerini korumaktadır (54).

İyi prognostik ve kemoterapiye yanıt veren, otolog nakil öncesi remisyon giren olgular bir otolog nakille uzun süre hastalıksız yaşayabilirken otolog nakil sonrası çok iyi kısmi yanıt elde edilemeyen olgular çift nakilden tek nakile oranla daha çok yararlanmaktadır. Bu durumlarda ikinci naklin otolog mu yoksa allojeneik mi olması gerektiği henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Son yıllarda myelomun standart kombinasyon kemoterapilerine Talidomid, Lenalinomid(Revlimid), Bortezomib (Velcade) gibi yeni ilaçların girmesi ile nakil öncesi remisyon oranlarında %10 lerden %30-40' a yükselen önemli bir ilerleme sağlanmıştır. Bu koşullarda yüksek doz kemoterapinin üstünlüğü hala geçerli olacak mıdır sorusuna şu an erken sonuçları yayınlanmaya başlayan ve devam eden çalışmalar yanıt verecektir. Ancak şu andaki mevcut veriler bile nakil öncesi yeni ajanların kullanımı ile elde edilen yanıtlara otolog periferik kök hücre naklinin (OPKHN) katkısı eklendiğinde tam yanıt oranlarının %50-90'a kadar yükseldiğini göstermektedir.

Yeni ilaçların (talidomid, lenalidomid ve bortezomib) günümüzde başlangıç tedavisinde kullanımının otolog transplant gereksinimini ortadan kaldırıp kaldıramayacağı, ya da transplant ile birlikte mi kullanılmalılarının gerektiğini belirlemek için daha fazla randomize çalışmalara gereksinim vardır.

2.8.1 Otolog Kök Hücre Nakli Desteğinde Transplanta Uygun Olmayan Hastalarda Başlangıç Tedavisi

Yaklaşık 40 yıldan beri uygulanmakta olan melfalan/prednison (MP)tedavisi ile hastaların %50-60'ında serum monoklonal (M) protein düzeyi %50 den fazla azalmakta ancak yalnızca %5 inden az hastada geçici olarak tamamen kaybolmaktadır. MP tedavisine en az 1 yıl olmak üzere plato faza ulaşıncaya kadar devam edilmelidir. Plato faza ulaştıktan sonra MP tedavisine devam edilmesi yaşam süresi üzerine olumlu bir etki yapmadığı gibi sekonder lösemi riskini de artırmaktadır. Bu nedenle plato faza giren hastalarda kemoterapinin devamı önerilmemektedir (55). MP ye yanıt alınan hastalarda ortalama yaşam süresi 30-36 aydır. İki yılsonunda hastaların %90'dan fazlasında direnç gelişmektedir (56). Deneysel çalışmalarda melfalana dirençli hücrelerin diğer ilaçlara duyarlı olabileceğinin gösterilmesinden sonra myeloma karşı çeşitli kemoterapi protokolleri geliştirilmiştir.

Birkaç pilot çalışma kombine kemoterapi (KKT) ile yaşam süresinin uzadığını bildirirse de 27 randomize çalışmadaki 6633 hastanın değerlendirildiği meta analiz sonuçları KKT'nin MP tedavisine karşı yaşam süresi açısından avantaj sağlamadığını

göstermiştir. Bugün için KKT'nin yanıt oranını artırabileceği ancak yaşam süresini uzatmadığı kabul edilmektedir (55).

2.8.2 Otolog Kök Hücre Nakli Desteğinde Transplant Planlanan Hastalarda Başlangıç Tedavisi

Kök hücre toplanmasına olumsuz etkileri belirlenmiş olduğundan yüksek doz planlanan hastaların başlangıç tedavisinde alkilleyici ajan kullanılmamalıdır. Bu hastalarda otolog öncesi 3 veya 4 kür VAD protokolü uzun yıllardan beri standart tedavi olarak kullanılmaktadır (57). Bu tedavi ile tümör yükü azaltılmakta, hastanın genel performans durumu, böbrek fonksiyonları düzelmekte ve kök hücre ürününün tümör hücresi ile kontaminasyon riski azalmaktadır. Otolog transplant yapılmayan hastalarda primer VAD tedavisi ile %60-70 yanıt alınmasına karşın tüm sağkalım üzerine ek yararı bulunamamıştır. İçerdiği yüksek doz deksametazonun hızlı etkin olması nedeniyle hiperkalsemi, ilerleyici böbrek yetmezliği, ağrılı kemik lezyonları, medulla basısı gibi durumlarda özellikle yararlıdır. Kök hücre toplanmasına olumsuz etkisinin olmaması ve böbrek yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması gerektirmemesi de diğer olumlu yönleridir.

Yalnız deksametazon ile %45 objektif yanıt alındığının gösterilmesinden sonra özellikle Kuzey Amerika ülkelerinde otolog öncesi standart tedavi tek başına yüksek doz deksametazon olmuştur. Yanıt oranı VAD'dan %15 daha düşüktür. İyi tolere edilmesine karşın daha sonra otolog transplant yapılmayanlarda yalnız deksametazon ile uzun dönem sonuçlar standart tedavilere göre yetersizdir (58).

Bugün için transplant öncesi herhangi bir rejimin yanıt oranını arttırması dışında ilerlemeye kadar geçen süreyi veya tüm sağkalımı uzattığını gösteren bir çalışma yoktur (59).

İtalyan ve İngiliz myelom rehberleri otolog transplant planlanan 65 yaş altındaki hastalarda başlangıç olarak VAD veya benzeri bir rejim önermektedir. VAD'ın uygun olmadığı hastalarda tek başına deksametazon veya talidomid/deksametazon kombinasyonu alternatif olabilir (60, 61).

Mayo klinik uzmanlar kurulunun önerisi ise lenalidomid ile düşük doz deksametazon kombinasyonudur (62). Transplant planlanan tüm hastalara indüksiyon tedavisi başlandıktan sonra 4-6 ay içinde ardışık 2 transplantaya yetecek

kadar kök hücre toplanmalıdır. Standart riskli hastalar da birinci otolog sonrası tam veya tama yakın yanıt elde edilmez ise ikinci otolog yapılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda kök hücre toplandıktan sonra bortezomib içeren bir rejime geçilebilir veya birinci otolog sonrası uygun donör varsa allojeneik transplant düşünülmelidir.

2.9. Multiple Myelomda Otolog Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

MM'un güncel önerilen tedavisi, performans durumu uygun hastalarda kombinasyon kemoterapileri ile tümör yükünü azalttıktan sonra erken dönemde otolog hematopoetik kök hücre desteğinde yüksek doz kemoterapi uygulamasıdır. Klasik melfalan/prednisolon veya VAD ve benzeri kombinasyon kemoterapi rejimleri ile MM de %40-60 yanıt oranları eşliğinde ortalama yaşam süresi yaklaşık 3 yıl olup, tam remisyon elde edilmesi nadirdir (63).

Meta-analitik değerlendirmelerde kombinasyon kemoterapilerinin geleneksel melfalan/prednisolon protokolüne yaşam süreleri açısından bir üstünlüğü gösterilememiştir (64).

Son 10 yılda otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (OHKHT) MM'da yeni tanı uygun hastaların başlangıç tedavisinin standart bir parçası haline gelmiştir. OHKHT'nun hem tam ve toplam yanıt oranları, hem de progresyonsuz ve toplam yaşam süreleri üzerine olumlu etkileri prospektif randomize çalışmalar ile gösterilmiştir (54, 65).

Otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) ile kombinasyon kemoterapisini karşılaştıran ilk prospektif, randomize ve çok merkezli çalışma Attal ve ark. nın IFM 90 çalışmasıdır (65). 1996 yılında yayınlanan çalışmanın sonuçları, yeni tanı, 65 yaş altı, DS evre 2-3 ,WHO performans durumu ≤ 3 ve serum kreatinin <150 mmol/L olan MM hastalarında otolog transplantasyonun, kombinasyon kemoterapisine yanıt oranları ve yaşam süreleri yönünden üstün olduğunu göstermiştir.

OHKHT nin kemoterapiye üstünlüğünü destekleyen diğer geniş çaplı bir çalışma historik kontrollü Barlogie ve ark. nın 1997 yılında yayınlanan çalışmalarıdır (66). Transplant kolunda toplam yanıt oranı %85 iken, kemoterapi kolunda %52 olmuştur ($p<0.0001$). 31 aylık ortalama izlem süresinde olaysız yaşam süresi transplant grubunda ortalama 49 ay iken, kemoterapi kolunda 22 ay ($p=0.0001$) ve toplam yaşam süresi ise 62 aya karşılık 48 ay ($p=0.01$) olarak saptanmıştır.

MM'de otolog transplantasyonun tanı anında mı, relaps/progresyon döneminde kurtarma tedavisi olarak mı uygulanmasının daha uygun olacağı da sorgulanmıştır. Hastalıkta erken veya relaps/refrakter dönemde yapılan otolog transplantasyonda toplam yaşam süreleri açısından bir farklılık olmamasına karşın, tanı da uygulanan hastalarda "semptomsuz, tedavisiz ve tedavi ilişkili toksistesiz" geçen dönemin geç dönemde uygulanan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun olması nedeniyle, erken dönemde uygulanması önerilir (67).

2.10. Multiple Myelom Tedavisinde Talidomid ve Türevleri

Talidomid ilk kez 1956 yılında gebe kadınlarda sedatif hipnotik bir ilaç olarak kullanılmaya başlanmış ve yaklaşık 4 yıl sonra '*phocomelia*' denilen kolların yokluğu veya hipoplazisi, femur veya tibia defektleri, kulak defektleri ve sağırılık, kalp ve barsaklarda malformasyonlar gibi çeşitli doğumsal anomalilere neden olduğu için piyasadan çekilmiştir. Ardından talidomidin fetal dokuların büyümesini engelleyici özelliğinin anlaşılması nedeni ile ilacın kanser tedavisinde yeri olabileceği düşünülmüş ve bu amaçla çeşitli çalışmalar başlatılmıştır.

Etki mekanizmaları

1-Direk sitotoksik etkileri

Talidomid ve türevleri myelom hücreleri üzerine direk toksik etki göstermekte, apoptozu tetiklemekte, myelom hücre serileri ve hastalardan elde edilen myelom hücrelerinde büyümeyi in vitro çalışmalarda duraklatmaktadır (68).

2- Mikroçevre üzerine etkileri

Talidomid ve türevleri, myelom hücrelerinde kemik iliği stromal hücreleri ile temas haline geçince izlenen IL-6 ve VEGF artışını baskılamaktadır (69).

3- Anti-anjiyojenik etki

Talidomidin anti-anjiyojenik etkisi olduğu ve bu etkiyi başlıca FGF ve VEGF baskılanması yoluyla yaptığı, hayvan kornea ve granülasyon doku vaskülarizasyonu modellerinde gösterilmiştir (70).

4- Antiinflamatuvar etki

Talidomidin antiTNF- α aktivitesi olduğu ve TNF- α mRNA parçalanmasında artmaya yol açarak TNF- α üretimini azalttığı gösterilmiştir (71). Ek olarak

intrensek antiTNF- α aktivitesine sahip α_1 -asit-glukoprotein etkisini artırmak yoluyla da antiTNF- α etkisi taşıdığı bilinmektedir.

5- İmmünomodulatör etki

Talidomid sitotoksik T-lenfositlerin proliferasyonunu direkt olarak uyarmakta ve interferon- γ ve IL-2 sekresyonunu arttırmaktadır. Talidomid ve türevlerinin sağlıklı kişilerde ve myelomlu hastalarda CD4 ve CD8 hücre proliferasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca doğal öldürücü hücreler üzerine etkileri olduğu da bilinmektedir.

6 -Adezyon molekülleri üzerine etkisi

Talidomidin endotel hücreleri ve lökositlerde TNF- α , ICAM-1 (CD54), VCAM-1 (CD106), E-selektin ve L-selektin ekspresyonlarını arttırdığı gösterilmiştir.

Yan etkiler

Talidomid kullanımı sırasında en sık izlenen yan etkiler konsitipasyon, baş dönmesi, somnolans ve periferik nöropati olarak karşımıza çıkmaktadır. Talidomid, deksametazon kombinasyonu alan hastalarda izlenen grade 3 ve üzeri ciddi yan etkiler arasında periferik nöropati, derin ven trombozu ve halsizlik yer almaktadır.

Venöz tromboembolik olayların kanserli hastalarda sık olduğu bilinmektedir ve bu hastalarda talidomid tedavisinin tromboz riskini artıran ek bir faktör olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (72). Bu riskin azaltılması amacıyla varfarin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı önerilmektedir.

Lenalidomid

Lenalidomid bir yandan myelom üzerine olumlu etkisi korunurken diğer yandan talidomid tedavisi ile izlenen bu tür ciddi ve rahatsız edici yan etkilerin en aza indirilmesi amacıyla üretilmiş bir türevidir. Somnolans, konsitipasyon ve nöropati görülme sıklığı oldukça düşüktür. Myelosüpresyon ise daha sık izlenmektedir.

2.11. Multiple Myelomda Proteozom İnhibitörleri ve Kullanımı

Proteozomlar hücre siklusu düzenlenmesi, apoptozisin önlenmesi, kanser hücresi gelişimi gibi önemli mekanizmalardaki farklı birçok proteinin yıkımında önemli rol oynar. Bortezomib, MM tedavisinde FDA'den onay alan ilk proteozom inhibitörüdür.

PDF Eraser Free

Protoeozom inhibitörleri birkaç mekanizma ile proapopitotik ve/veya düzenleyici proteinleri yıkarak anti-tümör etki gösterirler (73).

- NFκB inhibe edilmesi
- p53'ün stabilizasyonu ve birikimi
- IL6 salgılanmasının engellenmesi
- VEGF yanıtta myelom hücrelerinin migrasyonunu azaltma
- Bcl2 ailesi proteinlerindeki proapopitozis ve apopitozis arasındaki dengeyi değiştirme
- Endoplazmik retikulum stres indüklenmesine protein yanıtının bozulması
- Hücre içi reaktif oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin azalması

Bortezomib en az iki sıra tedavi almış ve mevcut tedaviler ile progresif seyreden MM'lu hastalarda Mayıs 2003 yılında FDA tarafından MM'de kullanım onayı almıştır. Bu onay Faz II SUMMIT çalışması sonrası verilmiştir.

Son çalışmalar göstermektedir ki, yeni tanı MM'da deksametazon ile kombinasyon ilk indüksiyon tedavisi olarak önemli aktivite gösterir (74).

Yan etkiler

Periferik nöropati, halsizlik, bulantı, kusma, ishal, konstipasyon, iştahsızlık, trombositopeni, ateş, anemi, baş ağrısı, uykusuzluk, nötropeni, nefes darlığı, deri döküntüsü görülebilir.

2.12. Multiple Myelomda İdame Tedavi

MM'de ilk tedavinin (M protein düzeyinde %50'den çok azalma olacak şekilde) yanıt elde edildikten sonra, kararlı bir remisyon elde edilene kadar sürdürülmesi genellikle kabul görmektedir (75). Bu da maksimum yanıt ulaşıldıktan sonra en azından 2-3 kez aylık kontrol yapılması anlamına gelmektedir. Kararlı bir plato elde edilmesi önemli bir hedefdir ve "kararlılığın" ölçütü 4-6 ay sürmesidir. Bu noktadan sonra hastalar ya tedavisiz olarak izlenmeye devam edilmekte ya da herhangi bir idame tedavisi uygulanabilmektedir.

İdame tedavisi, önceki tedavi ile yok edilememiş malign hücrelerin çoğalmalarını önleyip apoptoza uğramalarını uyararak, remisyon süresini ve

PDF Eraser Free

sağkalımı uzatabilir. Bu amaca yönelik olarak uygulana gelmiş idame tedavisi stratejileri iki grupta toplanabilir:1-indüksiyon tedavisinin sürdürülmesi 2-indüksiyon tedavisinden sonra yeni ilaçlar uygulanması.1980'lerde yapılan çalışmalar alkilleyicileri temel alan tedavilerin idamesinin sağkalım yararı sağlamadığını ve hatta dezavantajlı olabileceğini göstermiştir (76). Alkilleyicilere ikincil myelodisplazi ve akut lösemi riski ilk yaklaşımdan vazgeçilmesine neden olmuştur. Daha çok kabul gören ikinci yaklaşımdaki grupta immunmodulatör ilaçlar, steroid, alfa interferon ve hücresel uygulamalar yer alır.

Sonuç olarak, ilk tedavi ya da kök hücre destekli yüksek dozda kemoterapi sonrası idame tedavisinin yeri hala belirsizliğini korumaktadır. Tedavide kullanılacak olan ajanların genel ve olaysız sağkalım üzerine olan etkileri çok önemlidir. Bu amaca yönelik olarak, talidomid, lenalidomid ve bortezomib gibi yeni ilaçların sınırdığı çalışmalar devam etmektedir.

2.13. Yanıt Kriterleri

EBMT/IBMTR/ABMTR; genelde Blade kriterleri veya EBMT kriterleri olarak adlandırılan ve kök hücre transplantasyonu ile tedavi edilen MM'un cevabı ve progresyonu için kriterler yayınlamıştır (77). Ayrıca sıklıkla kullanılan diğer cevap kriterleri de SWOG ve ECOG tarafından geliştirilenlerdir. Bunların hepsi büyük oranda terk edilmiştir. 2006'da IMWG (uluslararası myeloma çalışma grubu); bir uniformluk gerektiğini ve gelecekteki klinik çalışmalarda kullanılacak uniform bir cevap kriterleri gerektiğini fark etmiştir (78). MM'lu hastalarda tedaviye yanıtı belirlemek amaçlı Avrupa (EBMT), Amerika (ABMTR) ve uluslararası (IBMTR) kemik iliği nakli merkezlerinin önerdiği tam yanıt, kısmi yanıt, minimal yanıt, stabil hastalık, plato dönemi, progresif hastalık ve rölaps ifadeleri kullanılmaktadır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. MM'da EBMT, IBMTR ve ABMTR'nin önerdiği yanıt kriterleri.

<u>Tam Yanıt</u>	En az 6 hafta serum veya idrar immunoelektroforezde M protein yokluğu ve kemik iliğinde plazma hücresi <%5 olması
<u>Kısmi Yanıt</u>	M protein düzeyinde % 50'den fazla azalma ve / veya idrar serbest hafif zincir düzeyinde %90'dan fazla azalma veya 6 hafta süre ile 24 saatlik idrarda 200 mg'dan daha az azalma *
<u>Minimal yanıt</u>	Serum M protein düzeyinde %25-49 azalma ve /veya 6 hafta süreyle 24 saatlik idrarda 200mg'ı aşan idrar hafif zincir ekskresyonunda %50-89 oranında azalma**
<u>Stabil Hastalık</u>	Minimal yanıt ve progresif hastalık kriterlerinin içermemesi
<u>Plato Fazı</u>	Myelom ile ilişkili organ veya doku hasarına ait belirti olmaması, 3 ayda M proteini ve hafif zincir ekskresyonunda %25'den az artış olması
<u>Progresif Hastalık</u>	-Tedaviye rağmen myelom ile ilişkili doku veya organ hasarı -Serum M protein düzeyinde (>5 g/l) artma ve /veya > %25 -İdrar M protein düzeyinde (>200 mg/24 saat) artma ve /veya > %25 -Kemik iliği plazma hücresinde artma >%25
<u>Rölaps</u>	İmmünfiksasyonda paraprotein varlığı ve daha evvel tam yanıtta olan hastada hastalığın yeniden belirmesi

*Sadece non-sekretuar plazma hücresi için geçerlidir, başlangıçta kemik iliği plazma hücresinde azalma > %50 veya kemik iliği plazma hücresi sayısının tedavi öncesi sayının %25-49'u olması

** Nonsekretuar miyelomda kemik iliği plazma hücresi %25'den daha fazla artmalıdır.

IMWG'nin uniform cevap kriterleri bazı büyük istisnalar hariç EBMT kriterlerine benzer şekilde geliştirilmiştir. Bu istisnalar: ölçülebilir hastalığı olmayan

hastalarda FLC (*serbest hafif zincir*) cevabı ve progresyon kriterlerinin eklenmesi, tam yanıt (CR) olan hastalarda hastalık progresyonu tanımının değiştirilmesi, çok iyi kısmi yanıt (VGPR) ve sıkı cevap kriterlerinin eklenmesi, minör cevap kategorisinin çıkarılması, cevabı doğrulamak için gerekli 6 haftalık bekleme süresinin çıkarılması ve bazı diğer açıklamalar ve hataların düzeltilmesi şeklindedir. Cevap ve progresyon için IMWG kriterleri Tablo 2.6' da listelenmiştir.

Tablo 2.6. MM için IMWG uniform cevap kriterleri.

Cevap Kategorisi	Cevap Kriteri
Komplet cevap (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • Serum ve idrarda negatif immunofiksasyon • Yumuşak doku plazmositomlarının kaybolması • Kemik iliğinde <5% plazma hücreleri
Sıkı komplet cevap (sCR)	<p>Yukarıda tanımlanan CR'a ilaveten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal FLC oranı • İmmunohistokimya veya immunofloresan ile kemik iliğinde klonal hücrelerin bulunmaması
Çok iyi parsiyel cevap (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> • Serum ve idrar M-komponentinin immunofiksasyonda görülmesi ama elektroforezde görülmemesi • Serum M-komponentinde $\geq 90\%$ veya daha fazla azalma ve idrar M-komponenti < 100 mg/24 saat
Parsiyel cevap (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • Serum M proteininde $\geq 50\%$ düşme ve 24 saatlik idrar M proteininde $\geq 90\%$ veya < 200 mg/24 saat'e düşme • Serum ve idrar M proteini ölçülemiyorsa M proteini kriteri yerine ilişkili ve ilişkisiz FLC düzeyleri arasındaki farkta $\geq 50\%$ düşme • Serum ve idrar M proteini ölçülemiyorsa serum serbest zinciri de ölçülemez, M proteini yerine kemik iliği plazma hücrelerinde $\geq 50\%$ düşme, bazal yüzdenin $\geq 30\%$ olması şartıyla • Yukarıdakilere ilaveten eğer bazalde mevcutsa yumuşak doku plazmositomlarının boyutunda $\geq 50\%$ düşme
Stabil hastalık (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • CR, VGPR, PR veya progresif hastalık kriterlerine uymayanlar

Tabo 2.6. (devam)

Relaps Altgrupları

Relaps Kriterleri

Progresif hastalık (PD)	<p>Aşağıdakilerin en az birinde en alt cevap değerinden 25% artış:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum M-komponenti (mutlak artış ≥ 0.5 g/100 ml olmalı) • İdrar M-komponenti (mutlak artış ≥ 200 mg/24 saat olmalı) • Sadece serum ve idrar M-proteini ölçülemeyen hastalarda: ilişkili ve ilişkisiz FLC düzeyleri arasındaki fark (mutlak artış >100 mg/l olmalı) • Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak yüzde $\geq 10\%$ olmalı) • Yeni kemik lezyonları veya yumuşak doku plazmositomları gelişmesi veya mevcut kemik lezyonları veya yumuşak doku plazmositomlarının boyutunda artış • Sadece plazma hücresi proliferatif bozukluğuna bağlanabilecek hiperkalsemi gelişmesi (düzeltilmiş serum kalsiyum >11.5 mg/100 ml)
Klinik Relaps	<p>Aşağıdakilerden bir ya da daha fazlası :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artmış hastalığın direk indikatörleri ve/veya uç organ hasarı bulguları (CRAB) • Yeni yumuşak doku plazmositomlarının veya kemik lezyonlarının ortaya çıkması • Mevcut plazmositom ve kemik lezyonlarının boyutunda artış olması. Artış ölçülebilir lezyonlarda yaklaşık %50 (en az 1 cm.) olmalı • Hiperkalsemi (>11.5 mg./dl.) • Hemoglobinde >2 g/dl düşme olması • Serum kreatinin düzeyinde 2 mg./dl ve üzeri artış olması
Komple Remisyondan Relaps	<p>Aşağıdakilerden herhangi biri ya da birden fazlası:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İmmüfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteininde yeniden belirme • Kemik iliği plazma hücresinde $\geq 5\%$ artış olması • Diğer Progresyon bulgularının yeniden ortaya çıkması Örneğin; yeni plazmastom, litik kemik lezyonları veya hiperkalsemi

Cevap kriterleri üzerine öneriler

IMWG, EBMT kriterleriyle yaşanan bazı problemleri netleştirmiştir ve bu kriterleri bütünleştirmiştir ve şu anda gelecekteki klinik çalışmalarda kullanılması gereken standart kriterlerdir. CR elde edilen hastalardaki progresif hastalık tanımı gibi EBMT kriterlerindeki bazı önemli eksikliklerin üstesinden gelmektedir. Ancak relaps/refrakter myeloma hastaları için minör cevap kategorisinin de bildirilmesi önerilmektedir.

Serum FLC(serbest hafif zincir) tetkiki kullanılarak cevap değerlendirilmesi

Serum FLC tetkiki kriteri sadece ölçülebilir hastalık bulgusu olmayan hastalarda sahneye çıkmaktadır. Daha önceden de tartışıldığı gibi, ölçülebilir hastalık serum M proteini ≥ 1 g/100 ml veya idrar M proteini ≥ 200 mg/24 saat olarak tanımlanmaktadır. FLC tetkiki serum veya idrarında ölçülebilir hastalık bulgusu olan hastalarda cevap değerlendirilmesinde kullanılmaz. Ayrıca bazal FLC düzeyi en azından ≥ 100 mg/l olmalıdır ve FLC tetkikinde anormal bir oran bulunmalıdır (klonal).

Serum FLC tetkiki iki farklı testten oluşmaktadır, biri serbest-K (normal aralığı 3.3-19.4 mg/l) ve diğeri de serbest- λ (normal aralığı 5.7-26.3 mg/l) hafif zincirlerini ölçmek içindir. Bu test; K/ λ hafif zincir düzeyleri oranına göre klonaliteyi değerlendirir (normal referans aralığı 0.26-1.65). K/ λ FLC oranı < 0.26 olan hastalar monoklonal λ FLC'ye sahip ve > 1.65 olanlar ise monoklonal K FLC'ye sahip olarak tanımlanır. Monoklonal hafif zincir izotipine "ilişkili" FLC izotipi ve diğeri hafif zincir tipine de "ilişkisiz" FLC izotipi denir.

FLC düzeyleri; böbrek fonksiyonundaki değişikliklere göre büyük değişkenlik gösterir ve sadece monoklonal yükselmeleri temsil etmez. Bu nedenle cevabı değerlendirirken hem ilişkili hem de ilişkisiz FLC izotipleri (ilişkili-ilişkisiz farkı) göz önünde bulundurulmalıdır.

Minör cevap

IMWG cevap kriterleri; minör cevap grubunu ortadan kaldırmıştır, çünkü güvenilir bulunmamıştır. Ancak ASH-FDA panelinde EBMT'de tanımlanmış olan minör cevap kategorisinin (Tablo 1.5) yeni ajanların faz IV çalışmalarında bir aktivite sinyali elde edebilmek için relaps/refrakter myeloma hastalarında kullanılması önerilmiştir. Tablo 1.7; ASH-FDA panelinde önerilen relaps myeloma ve refrakter myelomayı da tanımlamaktadır (70).

Tablo 2.7. Spesifik hastalık evreleri için diğer cevap kriterleri.

Kategori	Kriter
Relaps myelom ve relaps ve refrakter myelom tanımı	<ul style="list-style-type: none"> • Relaps myelom: önceden en az bir rejim alan hastada ve relaps/refrakter myelom kriterlerine uymama durumunda • Relaps ve refrakter myelom: kurtarma tedavisindeyken hastalık relapsı veya en son tedaviden sonraki 60 gün içinde progresyon
Relaps refrakter myelom hastalarında minör cevap (MR)	<ul style="list-style-type: none"> • Serum M proteininde $\geq 25\%$ ama $< 49\%$ düşme ve 24 saatlik idrar M proteininde 50-89% düşme olması ama yine de 200 mg/24 saat üzerinde olması • Yukarıdakilere ilaveten eğer bazalde mevcutsa yumuşak doku plazmositomlarının boyutunda 25-49% düşme de gereklidir • Litik kemik lezyonlarının sayısında veya boyutunda artış olmaması (kompresyon kırıklarının olması cevabı ekarte ettirmez)
Sessiz myelom hastalarında aktif myeloma progresyon	<p>Myelomada progresif hastalık için IMWG kriterlerine (Tablo 1.6) göre progresyon bulgusu ve altta yatan klonal plazma hücre proliferatif bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülen aşağıdakilerden biri veya daha fazlası:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yeni yumuşak doku plazmositomu veya kemik lezyonlarının gelişmesi • Hiperkalsemi (> 11 mg/100 ml) • Hemoglobinde ≥ 2 g/100 ml düşme • Serum kreatinin düzeyi ≥ 2 mg/100 ml

Sağkalım hesaplamaları

Toplam sağkalım, hastalısız sağkalım, progresyonsuz sağkalım, progresyon için geçen süre ve olaysız sağkalım gibi bazı sağkalım hesaplamaları vardır. Bu terimlerin tanımları ve myelomadaki rolleri Tablo 1.8'dedir (70).

Tablo 2.8. Olay son noktalarına kadar geçen süre tanımları.

Son Nokta	Tanım	Yorum
Progresyon için geçen süre (TTP)	Progresyon dışındaki nedenlere bağlı ölümlerin sansürlenmesiyle birlikte tedavi başlaması ile hastalık progresyonu arasındaki süre	Bir ilacın aktivitesini ve tedavinin faydalarının devamını değerlendirmede TTP kullanışlıdır, ama bir tedavide tedaviye-bağlı ölümlerin artabileceği gerçeğini hesaba katmaz ve bu nedenle progresyonsuz sağkalımla birlikte değerlendirilmelidir.
Progresyonsuz sağkalım (PFS)	Tedavinin başlaması ile hastalık progresyonu veya ölüm (ölüm nedeni ne olursa olsun) arasındaki süre (hangisi önce olursa)	TTP ile birlikte değerlendirilmeli
Olaysız sağkalım (EFS)	EFS tanımı "olayın" nasıl tanımlandığına bağlıdır. Çoğu çalışmada EFS; PFS ile aynı kullanılır. EFS; ciddi ilaç toksisiteleri gibi ölüm ve progresyonun yanı sıra önemli kabul edilebilecek "olayları" da içerebilir.	Genelde myelomada EFS bildiren çalışmaların çoğu aslında PFS'den bahsetmektedir. PFS daha spesifik bir terimdir ve EFS tanımı göz önünde bulundurulması gereken progresyon ve ölüm harici başka önemli "olayları" içermediği sürece tercih edilecek olan PFS kullanılmasıdır.
Hastaliksız sağkalım (DFS)	CR başlangıcı ile CR'den relaps arasındaki süre. DFS sadece CR hastalarında geçerlidir.	TTP ve PFS'nin aksine DFS sadece CR hastalarında geçerlidir ve şu anda myelomadaki değeri sınırlıdır.
Cevap süresi (DOR)	Progresyon dışındaki nedenlere bağlı ölümlerin sansürlenmesiyle birlikte ilk parsiyel cevap gözlenmesi ile hastalık progresyonu gözlenmesi arasındaki süre. CR ve PR sürelerinin her biri bildirilmelidir.	TTP ve PFS'nin aksine DOR sadece en azından parsiyel cevaba ulaşmış hastalarda geçerlidir. Cevabın devamlılığı anlamına gelir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na 1990-2010 yılları arasında başvurup MM (Multiple Myelom) tanısı konulan toplam 160 hasta çalışmaya alındı. Hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Dosya incelemesinde hastalarda epidemiyolojik faktörlerden yaş, cinsiyet özellikleri, etiyolojide yerleşim yeri ve meslek durumu, özgeçmişlerinde eşlik eden kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, operasyon öyküsü, sigara kullanımı ve hastaların aile öyküleri araştırıldı. Hastaların ortalama ve ortanca yaşam süreleri ile 5 ve 10 yıllık sağkalım sürelerine, ilk başvuruda MGUS tanısı alıp takipte myeloma ilerleyen hastalarda takipte myeloma ilerleme süresinin literatürle uyumlu olup olmadığına bakıldı.

Çalışmadaki hastaların ilk başvuru esnasındaki laboratuvar bulguları, floresan in situ (FISH) ve klasik sitogenetik ile genetik analizleri ve myelomda sık rastlanan kromozom anomalileri ile del 13 gözlenen ve gözlenmeyen 2 hasta grubu arasında hastaların progresyonsuz sağkalımları arasında anlamlı fark olup olmadığına, CD38/CD138 pozitif hücre miktarları ve bunun progresyonsuz sağkalımla ilişkisine bakıldı. İlaveten hastalarda direk grafi, PET BT, MR, BT ile ne kadar hastada hastalığın kendisi ile ilgili tutulum olduğuna, direk grafide litik lezyonların tutulum lokalizasyonlarına bakıldı.

Hastaların iki evreleme sistemine göre (Durie-salmon ve Uluslararası Evreleme Sistemi) evreleri ve bu evrelerin progresyonsuz sağkalımla ilişkisi araştırıldı.

Hastaların birinci basamak tedavide hangi medikasyonları aldıkları, birinci basamak tedavi sonrası bu tedaviye alınan yanıtlara, bu yanıtların tam yanıt (CR), çok iyi kısmi yanıt (VGPR), kısmi yanıt (PR) ve hepsi toplam yanıt olarak değerlendirilerek bakıldı. Ayrıca birinci basamak tedavide verilen medikasyonların yanıtlar yönünden birbirlerine üstünlükleri karşılaştırıldı. Takipte otolog nakil yapılan ve yapılmayan hastalar arasında oluşturulan iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri karşılaştırılarak otolog nakil yapılan hastaların yapılmayanlara progresyonsuz yaşam yönünden üstün olup olmadığı araştırıldı. Birinci basamak tedavi sonrası yanıtı toplam yanıt sınıfına giren hastalardan takipte idame tedavide talidomid, siklofosfamid alanlar ve idame tedavi almayanlar arasında oluşturulan üç grubun progresyonsuz sağkalım süreleri yönünden birbirlerine üstünlüklerine bakıldı.

PDF Eraser Free

Ayrıca hastalarda takipte kullanılan kemoterapotik ilaçların sık görülen yan etkileri araştırıldı.

Dosyalardan takip dışı hastalar belirlendi ve hastalardan hastalıklarının son durumu hakkında telefonla bilgi edinilmeye çalışıldı. Takipte ne kadar hastanın ex olduğuna, kaybedilen hastaların ölüm nedenlerine bakıldı.

İstatistiki verilerin hesaplanmasında tüm analizler SPSS 15.0 ve Mini tab 15.1 paket programlar yardımıyla gerçekleştirildi. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi, $p < 0.05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasındaki farklılık, Kaplan-Meier yaşam analizi, Pearson's ki-kare testi, Fisher exact test, Yates' ki-kare, oranlar testi (iki oran testi) ile istatistiksel olarak analiz edildi. Eskişehir Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.11.2009 tarih ve PR-09-10-15-28 kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 1990-2010 yılları arasında tedavi gören 160 Multiple Myeloma (MM) hastası dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşı $62,9 \pm 11,1$ olup yaş dağılımı 28-89 idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Multiple Myeloma'lı (MM) hastalarda ortalama yaş.

Ortalama Yaş	62,9 ±11,1
Min-Max Yaş	28-89

Çalışmaya alınan 160 hastanın %53,8'i erkek (n=86), %46,3'i (n=74) kadındı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Cinsiyete göre dağılım.

Erkek (%)	Kadın (%)	Toplam (%)
53,8 (n=86)	46,3 (n=74)	100 (n=160)

Erkek olguların yaş ortalaması 62,4 olup yaş dağılımı 28-85 iken, kadın olguların yaş ortalaması 63,6 olup yaş dağılımı 43-89 arasındaydı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Multiple myeloma'lı (MM) Erkek ve kadın hastada yaş dağılımı.

	Minimum	Maksimum	Ortalama=Median
Erkek	28	85	62,4±10,8
Kadın	43	89	63,6±11,4

Olguların %51,2'si (n=82) kırsal alanda, %48,8'i (n=78) şehirde yaşamaktaydı (Tablo 4.4). Yaşanılan yerler bakımından hastalar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (p=0,8).

Tablo 4.4. Multiple Myelomada (MM) yerleşim alanları.

	MM
Şehir	n=78 %48,8
Kırsal	n=82 %51,2

Hastaların meslek grupları incelendiğinde %40,6'sı (n=65) ev hanımı, %21,3'ü (n=34) çiftçi, %5,6'sı (n=9) mobilya sektörü ve %32,5'u (n=52) diğer iş grubundan olacak şekilde dağılım göstermekte idi (Tablo 4.5) (p=0,00).

Tablo 4.5. Multiple Myelomalı hastalarda meslek gruplarına göre dağılım.

Ev Hanımı (%)	Çiftçi (%)	Mobilya(%)	Diğer (%)	Toplam (%)
40,6 (n=65)	21,3 (n=34)	5,6 (n=9)	32,5 (n=52)	100 (n=100)

160 hastanın %55,7'sinde (n=89) sigara kullanımı mevcut iken, %44,3'ünde (n=71) sigara kullanımı yoktu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Multiple Myelomada (MM) sigara kullanımı.

	(%, N)
Sigara kullanan	55,7 (n=89)
Sigara kullanmayan	44,3 (n=71)

Çalışmaya alınan hastalar eşlik eden sistemik hastalık yönünden değerlendirildiğinde %71,9'unda (n=115) ek kronik hastalık öyküsü mevcut idi. Çalışmadaki hastaların %55,6'inde (n=89) hipertansiyon, %33,1'sinde (n=53) osteoporoz öyküsü %23,8'ünde (n=38) koroner arter hastalığı, %19,4'ünde (n=31) Diabetes Mellitus mevcut iken, %5'ini (n=8) tanı esnasında hemodiyalize alınmakta olan kronik renal yetmezlikli hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların 5'inde (%3,1) ise ek solid malignite saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Multiple Myelomalı (MM) hastalarda özgeçmiş (eşlik eden kronik hastalık).

HT (%)	Osteoporoz (%)	KAH (%)	DM (%)	KRY (%)	Solid Malignansi (%)
55,6 (n=89)	33,1 (n=53)	23,8 (n=38)	19,4 (n=31)	5 (n=8)	3,1 (n=5)

Çalışmadaki 160 hastanın %38,3'ünde (n=61) appendektomi, %12'sinde (n=19) tonsillektomi, %49,7 sinde (n=80) ise diğer bir operasyon öyküsü mevcut idi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Multiple Myelomada (MM) operasyon öyküsü.

Apendektomi (%)	Tonsillektomi (%)	Diğer (%)
38,3 (n=61)	12 (n=19)	49,7 (n=80)

Çalışmadaki 160 hastanın % 14,4'ünün (n=23) ailesinde malignite öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü pozitif olan 23 hastanın % 91,3'sinde (n=21) solid malignansi, % 8,7'sinde (n=2) MM saptandı. 160 hastanın hiçbirinin ailesinde diğer bir hematolojik malignansiye rastlanmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Multiple Myeloma'da (MM) aile öyküsü.

Solid Malignansi (%)	Multiple Myeloma (%)	Diğer Hematolojik Malignansi (%)	Toplam (%)
91,3 (n=21)	8,7 (n=2)	- -	14,4 (n=23)

Olguların tamamında aile öyküsünde MM görülme oranı ise %1,2 (n=2) olarak saptandı.

Çalışmadaki 160 hastanın %79'unda (n=126) ilaç kullanım öyküsü mevcut idi. İlaç kullanımı olan hastalardan %91,7'sinde (n=115) NSAI, %68,2' sinde (n=86) antihipertansif, %39,4'ünde (n=50) osteoporoz, %24,2'sinde (n=30) diyabet için medikasyon kullanımı mevcut idi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Multiple Myelomada (MM) İlaç kullanım öyküsü.

NSAI (%)	Anti Hipertansif (%)	Anti Osteoporotik (%)	OAD (%)
91,7 (n=115)	68,2 (n=86)	39,4 (n=50)	24,2 (n=30)

PDF Eraser Free

MM'lu hastaların ortalama yaşam süresi 7 yıl olarak bulundu ve %95 olasılıkla güven aralığı 5,4 yıl ile 8,6 yıl arasındaydı. MM'lu hastaların ortanca yaşam süresi 6,5 yıl ve %95 olasılıkla güven aralığı 4,6 yıl ile 8,4 yıl arasında olarak bulundu (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Multiple Myeloma'da (MM) ortalama ve ortanca yaşam süreleri.

ortalama yaşam süresi	standart hata	%95 CI
7,0	0,8	5,4-8,6
ortanca yaşam süresi	standart hata	%95 CI
6,5	0,9	4,6-8,4

Takip edilen MM'lu hastalarda 5 yıllık sağkalım, %54,3 ($\pm 0,1$) iken, 10,7 yıllık sağkalım % 16,6 ($\pm 0,1$) idi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Multiple Myeloma'daki (MM) 5 ve 10 yıllık sağkalım süreleri.

5 Yıllık sağkalım (%)	10 Yıllık sağkalım (%)
54,3 \pm 0,1	16,6 \pm 0,1

5/160 hasta ilk tanı aşamasında MGUS olarak değerlendirildi ve takipte MM'a ilerledi.

Bu 5 hasta için MGUS-MM ilerleme süresi ortalama 14 \pm 5,9 ay olarak saptandı. (%95 CI : 6,7-21,4).

Olguların 91'i (%56,9) IgG tipi, 37'si (%23,1) IgA tipi, 29'u (%18,1) hafif zincir, 3'ü (%1,9) non sekretuar MM idi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Multiple myeloma (MM) hastalarının alt gruplara göre dağılımı.

IgG (%)	IgA(%)	Hafif Zincir(%)	Non-Sekretuar(%)	Toplam (%)
56,9 (n=91)	23,1 (n=37)	18,1 (n=29)	1,9 (n=3)	100 (n=160)

İlk başvuruda hastaların %87,5'i (n=140) anemi semptomları taşırken, %85,6'sı (n=137) kemik ağrısı, %59,4 (n= 95) enfeksiyon bulguları, %48,8'i (n=78) kilo kaybı, %31,3'ü (n= 50) renal yetmezlik bulguları, %20' si (n=32) kanama bulguları,%6,3'ü (n=10) nörolojik semptomlar ile başvurdu. Olguların %4,4'ü (n=7) asemptomatik idi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Multiple Myelomada (MM) ilk başvuru semptomlarının dağılımı.

Anemi semptomları (%)	Kemik ağrısı (%)	Enfeksiyon bulguları (%)	Kilo kaybı (%)	Renal yetmezlik bulguları (%)	Kanama bulguları (%)	Nörolojik semptomlar (%)	Asemptomatik (%)
87,5 (n=140)	85,6 (n=137)	59,4 (n=95)	48,8 (n=78)	31,3 (n=50)	20 (n=32)	6,3 (n=10)	4,4 (n=7)

Hastaların kan sayımı parametreleri; ortalama Hb(hemoglobin) değeri 9,2±2,0g/dl ve minimum 4,6g/dl ile maksimum 16,5 g/dl arasında, ortalama beyaz küre sayısı 6049,3±3085,7 10³/uL ve minimum 1400 10³/uL ile maksimum 23000 10³/uL arasında, ortalama trombosit sayısı 197±102 10³/uL ve minimum 20 10³/uL ile maksimum 550 10³/uL arasında saptandı.

Hastaların 91'i (%56,9) IgG myelomu idi. IgG myelomu olan hastaların ortalama serum IgG düzeyi 7215,8±245,07 olarak bulundu. IgA myelomu olan 37 (%23,1) hastanın ise ortalama serum IgA düzeyi 5886,7±448,7 olarak saptandı. Hastaların ortalama sedimentasyon düzeyleri 111,1±29,4 mm/hr ve minimum 20 mm/hr ile maksimum 185 mm/hr, ortalama CRP değeri 2,8±4,3 mg/dl ve minimum

0,04 mg/dl ile maksimum 34,9 mg/dl arasında, ortalama β_2 MG düzeyi 8,8±5,0 mg/dl ve minimum 2,8 mg/dl ile maksimum 21 mg/dl olarak saptandı (Tablo

4.15). MM'lı 80 hastada bakılan ortalama serum κ değeri $2813,3 \pm 3423,3$ ve ortalama serum λ değeri $2128,4 \pm 3590,3$ iken; hastaların 45'inde bakılan ortalama İdrar κ $750,06 \pm 2117,2$ ve ortalama İdrar λ $1041,1 \pm 2360,3$ olarak saptandı. MM lı 43 hastada ortalama BJ proteinürisi $4,4 \pm 2,9$ olarak bulundu.

Tablo 4.15. Multiple myeloma'lı (MM) 160 hastada laboratuvar parametreleri.

	Minimum	Maksimum	Ortalama
HB(g/dl) (n=160)	4,6	16,5	9,2 \pm 2,0
BK(10^3 /uL)(n=160)	1400	23000	6049,3 \pm 3085,7
PLT(10^3 /uL)(n=160)	20	550	197 \pm 102
ESH(mm/hr)(n=160)	20	185	111,1 \pm 29,4
CRP(mg/dl) (n=160)	0,04	34,9	2,8 \pm 4,3
β_2 MG(mg/dl) (n=160)	2,8	21	8,8 \pm 5,0
Ca(mg/dl) (n=160)	7,1	15,5	10,8 \pm 2,2
P(mg/dl) (n=160)	1,6	9	3,7 \pm 1,1
Cr(mg/dl) (n=160)	0,1	11,6	1,9 \pm 2,0
AST(U/L) (n=160)	7	246	30,9 \pm 28,3
ALT(U/L) (n=160)	8	207	30,2 \pm 24,1
ALP(U/L) (n=160)	40	883	261,9 \pm 156,3
GGT(U/L) (n=160)	6	221	48,6 \pm 35,6
T.protein(g/dl) (n=160)	5,2	20,5	9,7 \pm 2,2
Albumin(g/dl) (n=160)	1,5	4,5	3,1 \pm 0,6
Ürik asit(mg/dl) (n=160)	1,6	15,1	6,6 \pm 2,0
LDH(U/L) (n=160)	123	4550	587,8 \pm 533,6
IgG(mg/dl) (n=160)	3842	15300	7215,8 \pm 245,0
IgA(mg/dl) (n=160)	917	12900	5886,7 \pm 448,7
IgM(mg/dl) (n=160)	4,1	376	32,3 \pm 41,4
Serum κ (n=80)	6	13800	2813,3 \pm 3423,3
Serum λ (n=80)	5	21800	2128,4 \pm 3590,3
İdrar κ (n=45)	1,8	9990	750,06 \pm 2117,2
İdrar λ (n=45)	5	13000	1041,1 \pm 2360,3
BJ (n=43)	0,1	12,4	4,4 \pm 2,9

PDF Eraser Free

160 myelomalı hastanın %88,8'inde (n=142) direk grafi ile litik lezyon saptandı. Direk grafi ile iskelet sistemindeki tutulum lokalizasyonları, omurlar %72,5 (n=116), kaburga %64,4 (n=103), kafatası %59,4 (n=95), pelvis %56,3 (n=90), üst ekstremité %39,4 (n=63), alt ekstremité (femur) %30,6 (n=49) olarak dağılım gösterdi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Multiple Myeloma'da (MM) direk grafide litik lezyon görülme lokalizasyon ve sıklığı.

Omurlar (%)	Kaburga (%)	Kafatası (%)	Pelvis (%)	üst ekstremité (%)	alt ekstremité (%)
72,5 (n=116)	%64,4 (n=103)	%59,4 (n=95)	%56,3 (n=90)	%39,4 (n=63)	%30,6 (n=49)

Çalışmaya alınan 160 hastanın 48'ine tanı anında PET BT uygulandı. PET BT uygulanan 48 hastanın 40'ında (%83,3) Myelomla ilgili tutulum saptandı, BT çekilen 30 hastanın 26'sında (%86,7) ve MR'la görüntüleme yapılan 40 hastanın 37'sinde (%92,5) Myelomla ilgili patolojik görünüm alanları saptandı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. PET BT, BT, MR ile görüntüleme yapılan Multiple Myeloma (MM) hastalarında hastalıkla ilgili tutulum yüzdeleri.

	PET BT(%)	BT(%)	MR(%)
Myelomla ilgili tutulumu olan	%83,3 (n=40)	%86,7 (n=26)	92,5 (n=37)
Radyolojik görüntüleme yapılan toplam sayı	(n=48)	(n=30)	(n=40)

Çalışmadaki 160 Myelomlu hastanın 127'sinde akım sitometrisi ile CD 38⁺ ve CD 138⁺ çalışıldı (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Multiple myeloma'lı (MM) hastalarda bakılan CD 38⁺ 138⁺ yüzdesi.

	n	Ortalama Yüzde (%)	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
CD 38 ⁺ 138 ⁺	127	17,1	14,9	0,20	63,9

Çalışmadaki hastalarda bakılan; CD 38⁺, 138⁺ hücre miktarı ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki anlamsız bulundu (p=0.9).

Çalışmadaki 160 Multiple Myeloma (MM) hastasının 55'inde kemik iliği örneğinden klasik sitogenetik (KS) analiz yapıldı. 55 hastanın %7,3'ünde (n=4) sitogenetik anomali saptandı. 2 hastada hiperdiploidi, 1 hastada hipoploidi, 1 hastada kompleks karyotip saptandı.

Çalışmaya alınan hastaların 78'inde FISH (floresan in situ hibridizasyon) ile genetik inceleme yapıldı. 78 hastanın %42,3'ünde (n=33) genetik anomali saptandı. Genetik anomali saptanan 33 hastanın 27'sinde (%81,8) 13q14, 18'inde (%54,5) 13q34, 4'ünde (%12,1) t(4;14), 1'inde (%3) trizomi, 2'sinde (%6,1) monozomi 13 saptandı. FISH ile genetik anomali bakılan 33 kişinin hiçbirinde t(11;14), y kaybı, x kaybı, tetrazomi görülmedi (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Multiple Myeloma (MM) tanılı FISH ile genetik anormallik bakılan hastaların dağılımı (n=33).

13q14 (%)	13q34 (%)	t(4;14) (%)	Trizomi (%)	monozomi 13 (%)
81,8 (n= 27)	54,5 (n=18)	12,1 (n=4)	3 (n=1)	6,1 (n=2)

13q14 ve/veya 13q34 olan 26 hastanın 14'ünde takipte hastalıkta progresyon olduğu görüldü. 13q14 ve/veya 13q34 olmayan 45 hastanın takipte 21'inde hastalıkta

PDF Eraser Free

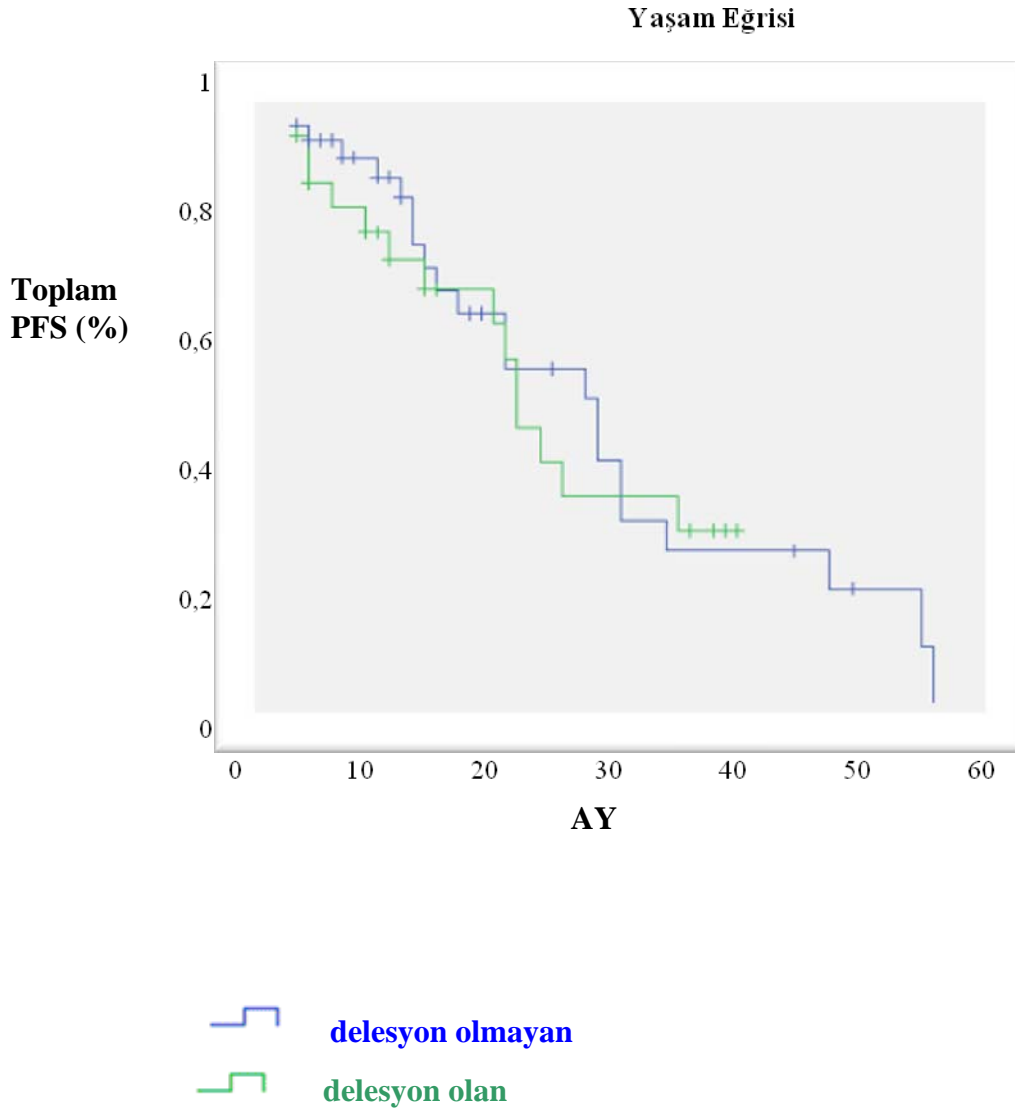
progresyon olduğu görüldü. 13. kromozomda delesyon olan hastaların 6 tanesi takipte bortezomib kullanılmaktaydı.

13q14 ve/veya 13q34 olmayan 45 hasta ile olan 26 hastanın Progresyonsuz sağkalımlarının (PFS) karşılaştırıldığı çalışmada: 13. kromozomda delesyon olmayanlarda ortalama PFS $28,6 \pm 3,6$ ay iken, 13. kromozomda delesyon olan grupta ortalama PFS $23,2 \pm 2,9$ ay olarak bulundu. 13.kromozomda delesyon olmayanlarda ortalama PFS $28 \pm 5,4$ ay iken, 13.kromozomda delesyon olanlarda ortalama PFS $21 \pm 1,9$ ay olarak bulundu. İki grubun karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,7$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Multiple Myeloma'da (MM) delesyon 13 olan hasta grubu ile olmayan grubun progresyonsuz sağkalım (PFS) yönünden karşılaştırması.

	Ortalama PFS (ay)	% 95 CI (güven aralığı)	Ortanca PFS (ay)	% 95 CI (güven aralığı)	P (anlamlılık)
Del 13 olan hasta grubu (n=26)	$23,2 \pm 2,9$	17,5-28,9	$21 \pm 1,7$	17,1-24,8	0,7*
Delesyon olmayan hasta grubu (n=45)	$28,6 \pm 3,6$	21,5-35,6	$28 \pm 5,4$	17,4-38,6	

*Log Rank (Mantel-Cox) test.



Şekil 4.1. 13. kromozomda delesyon olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalımlar yönünden (Kaplan-Meier) yaşam eğrisi.

Çalışmadaki 134 Myelomlu hastanın Durie-Salmon evreleme sistemine göre evresi; 28 hasta (%20,9) evre II A, 43 hasta (%32,1) evre IIIA ve 63 hasta (%47,0) evre IIIB idi (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Durie- Salmon evreleme sistemine göre hastaların dağılımı.

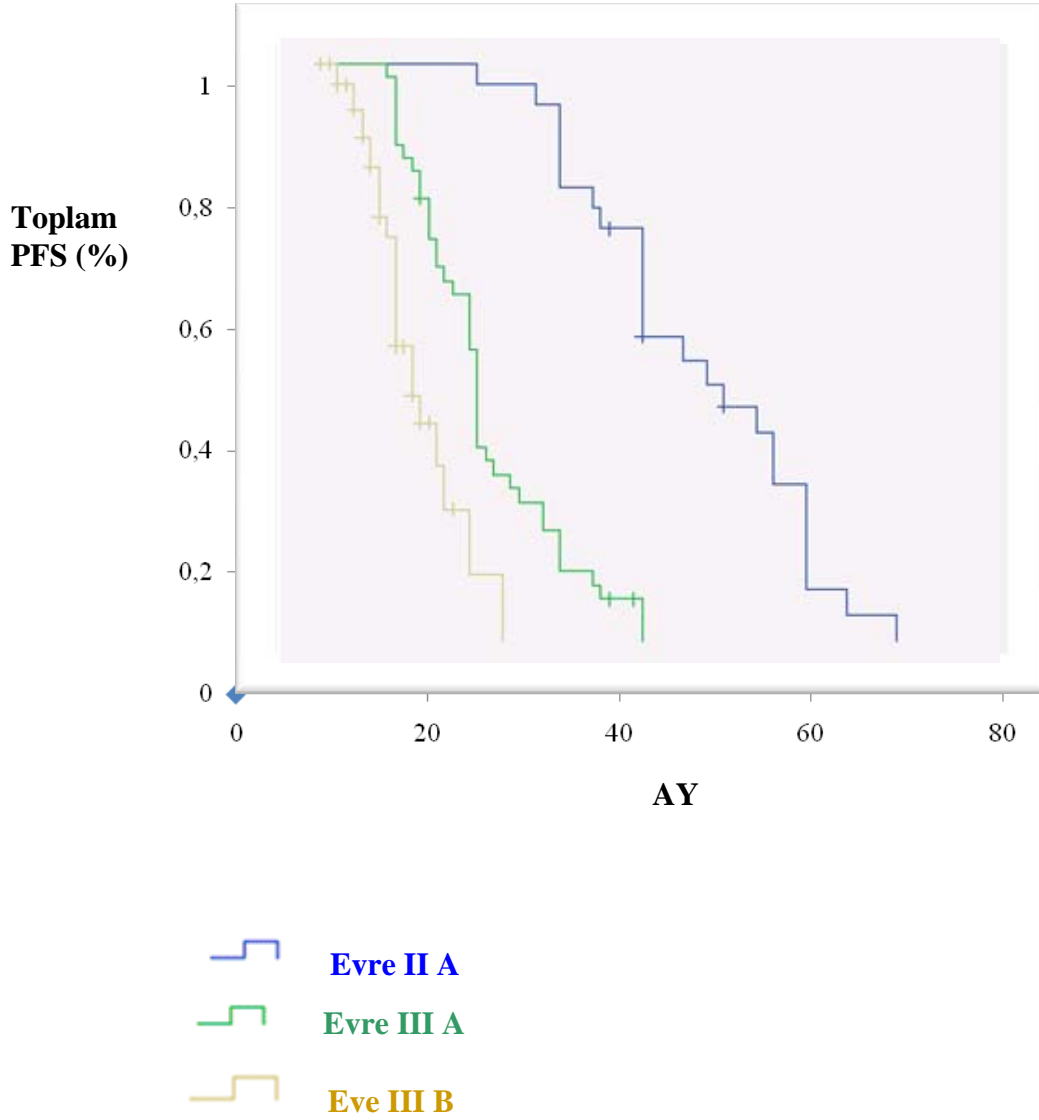
<i>Evre (DS)</i>	<i>Sayı(n)</i>	<i>yüzde(%)</i>
IIA	28	20,9
IIIA	43	32,1
IIIB	63	47,0

Durie-salmon(DS) evreleme sistemine göre evre 2A olan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi $46,1 \pm 2,7$ ay, evre 3A olan hastaların $20,2 \pm 1,3$ ay ve evre 3B olan hastaların $12,6 \pm 1,1$ ay olarak saptandı. Hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri ise evre 2A da $45 \pm 4,6$ ay, evre 3A da $20 \pm 0,8$ ay ve evre 3B de $12 \pm 0,9$ ay olarak saptandı. Hastaların DS evreleme sistemine göre evrelerinin progresyonsuz sağkalımlar yönünden yapılan karşılaştırması Kaplan Meier analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0$).

Tablo 4.22. Hastaların Durie-Salmon (DS) evreleme sistemine göre ortalama ve ortanca Progresyonsuz sağkalım süreleri.

Evre	Ortalama Progresyonsuz sağkalım Süresi (ay)	Standart Hata	%95 CI (Güvenlik aralığı)	Ortanca Progresyonsuz sağkalım Süresi (ay)	Standart Hata	%95 CI (Güvenlik aralığı)	P (anlamlılık)
IIA	46,1	$\pm 2,7$	40,9-51,3	45	$\pm 4,6$	35,9-54,1	0,0*
IIIA	20,2	$\pm 1,3$	17,8-23,1	20	$\pm 0,8$	18,3-21,6	
IIIB	12,6	$\pm 1,1$	10,5-14,7	12	$\pm 0,9$	10,1-13,9	

* Log Rank (Mantel-Cox) test.



Şekil 4.2. Hastaların Durie-Salmon evreleme sistemine göre PFS'leri gösteren Kaplan-Meier yaşam eğrileri.

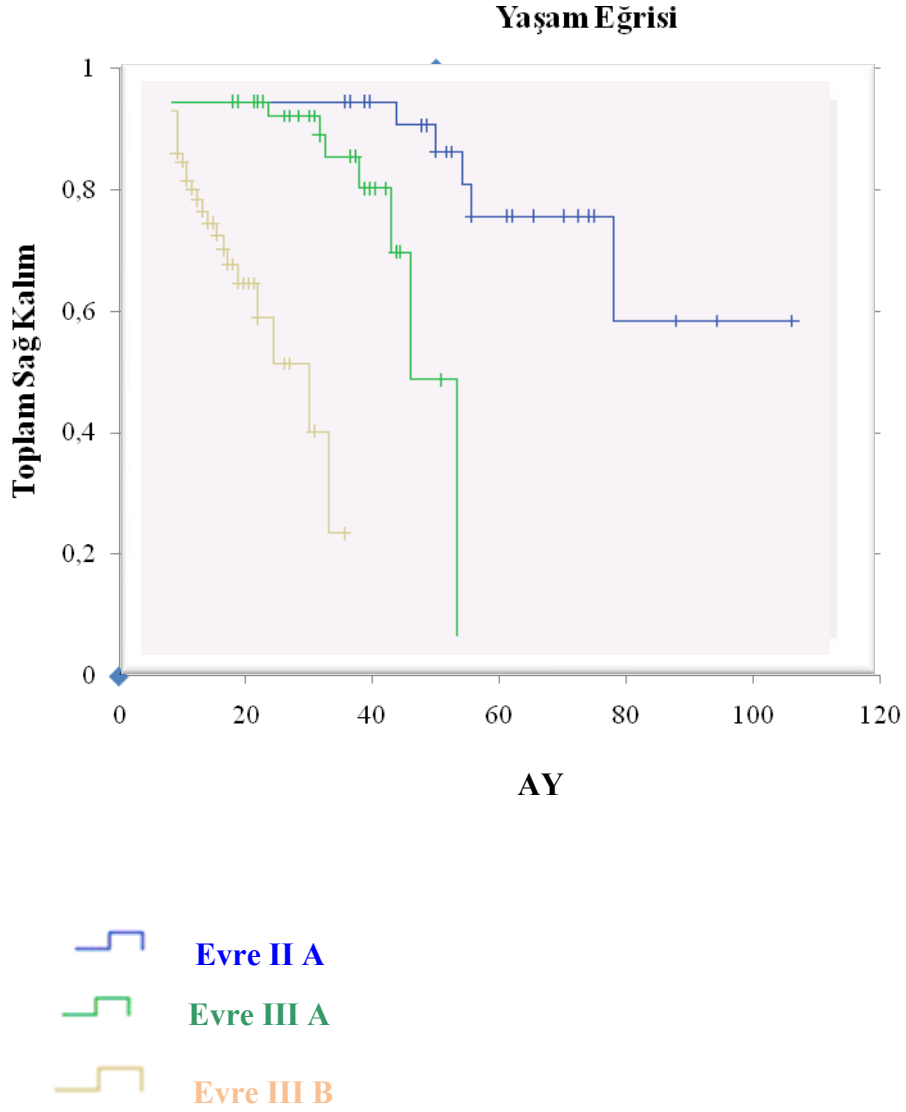
Hastaların Durie-Salmon evreleme sistemine göre ortalama yaşam süreleri evre 2A da $101,5 \pm 8,2$ ay, evre 3A da $49,2 \pm 2,8$ ay ve evre 3B de $21,6 \pm 2,1$ ay olarak saptandı. Ortanca yaşam süreleri ise evre 3A da $48,0 \pm 3,9$ ay iken evre 3B de $28,0 \pm 6,5$ ay olarak saptandı. DS evreleme sistemine göre hastaların evreleri arasında ortalama ve ortanca yaşam süreleri bakımından yapılan karşılaştırma Kaplan-Meier analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.23) ($p=0,0$).

PDF Eraser Free

Tablo 4.23. Hastaların Durie-Salmon (DS) evreleme sistemine göre ortalama ve ortanca yaşam süreleri.

Evre	Ortalama Yaşam Süresi (ay)	Standart Hata	%95 CI (Güvenlik aralığı)	Ortanca yaşam süresi (ay)	Standart Hata	%95 CI (Güvenlik aralığı)	P anlamlılık
IIA	101,5	±8,2	85,3-117,6	-	-	-	0,0*
IIIA	49,2	±2,8	43,6-54,7	48,0	±3,9	40,4-55,6	
IIIB	21,6	±2,1	17,5-25,7	28,0	±6,5	15,3-40,7	

*Log-Rank (Mantel-Cox) test.



Şekil 4.3. Hastaların Durie-Salmon evreleme sistemine göre sağkalım yönünden Kaplan Meier Yaşam Eğrileri.

134 myelomalı hastanın uluslararası evreleme sistemine (ISS) göre dağılımında, hastaların 41' i (%30,5) evre 2 iken 93'ü (%69,5) evre 3 olarak bulundu.

Tablo 4.24. Uluslararası evreleme sistemine (ISS) göre evreleme sistemine göre hastaların dağılımı.

Evre (ISS)	Şayı(n)	yüzde(%)
II	41,0	30,5
III	93,0	69,5

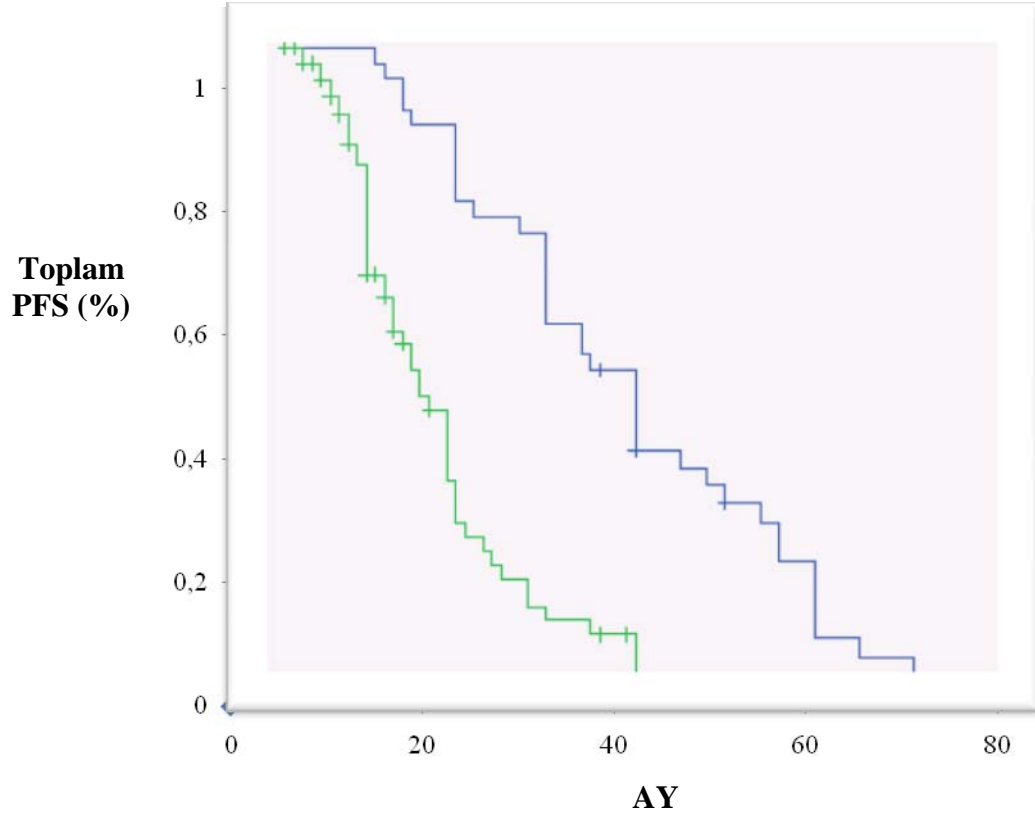
Hastaların uluslararası evreleme sistemine göre ortalama progresyonsuz sağkalım süresi evre 2 de $37,9 \pm 2,7$ ay iken evre 3 de $16,9 \pm 1,3$ ay olarak saptandı. Ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri ise evre 2 de $35,0 \pm 3,9$ ay iken evre 3 de $15,0 \pm 1,6$ ay olarak saptandı. Hastaların evreleri arasında ortalama ve ortanca progresyonsuz sağkalımlar yönünden yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0$) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Hastaların Uluslararası evreleme sistemine (ISS) göre ortalama ve ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri.

Evre	Ortalama progresyonsuz sağkalım Süresi (ay)	Standart Hata	%95 CI (Güvenlik aralığı)	Ortanca progresyonsuz sağkalım süresi (ay)	Standart Hata	%95 CI (Güvenlik aralığı)	P (anlamlılık)
II	37,9	$\pm 2,7$	32,59- 43,17	35,0	$\pm 3,9$	27,40- 42,59	0,0*
III	16,9	$\pm 1,3$	14,49- 19,46	15,0	$\pm 1,6$	11,77- 18,23	

*Log Rank (Mantel-Cox) test.

Yaşam Eğrisi



— Evre II
— Evre III

Şekil 4.4. Hastaların ISS evreleme sistemine göre PFS'leri gösteren Kaplan-Meier yaşam eğrileri.

PDF Eraser Free

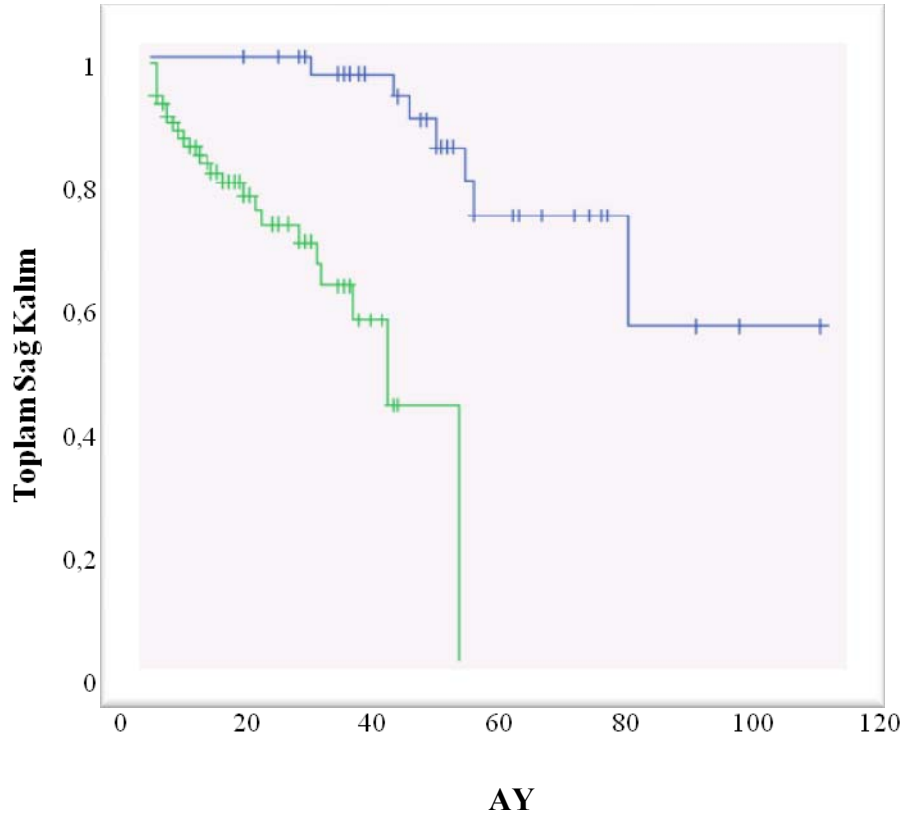
Uluslararası evreleme sistemine göre hastaların ortalama yaşam süresi evre 2 de $97,7 \pm 8,1$ ay iken evre 3 de $38,2 \pm 3,1$ ay olarak bulundu. Ortanca yaşam süresi ise evre 3 de $44 \pm 5,9$ ay olarak saptandı. Ortalama ve ortanca yaşam sürelerine göre yapılan karşılaştırmanın analizi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Hastaların Uluslararası evreleme sistemine (ISS) göre ortalama ve ortanca yaşam süreleri.

Evre	Ortalama Yaşam Süresi (ay)	Standart Hata	%95 CI (Güvenlik aralığı)	Ortanca yaşam süresi (ay)	Standart Hata	%95 CI (Güvenlik aralığı)	p (anlamlılık)
II	97,7	$\pm 8,1$	81,7- 113,6	-	-	-	0,0*
III	38,2	$\pm 3,1$	32,1- 44,3	44,0	$\pm 5,9$	32,5- 55,5	

*Log Rank (Mantel-Cox) test.

Yaşam Eğrisi



— Evre II
— Evre III

Şekil 4.5. Hastaların ISS evreleme sistemine göre sağkalım yönünden Kaplan Meier Yaşam Eğrileri.

Olguların birinci basamakta kullanılan tedavi rejimleri değerlendirildiğinde, çalışmaya alınan 160 hastanın 95'sinde (%59,4) VAD, 49'unda (%30,6) MP, 8'inde (%5,0) VCMP, 3'ünde (%1,9) VCAP, 1 inde (%0,6) bortezomib deksametazon, 1'inde (%0,6) MPT, 1'sinde (%0,6) bortezomib-siklofosfamid-deksametazon kullanıldığı saptandı. (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Birinci basamak tedavide kullanılan rejimler.

	n	Yüzde(%)
VAD	95	59,4
MP	49	30,6
VCMP	8	5
VCAP	3	1,9
Bortezomib-Deksametazon	1	0,6
MPT	1	0,6
Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon	1	0,6

Çalışmaya alınan hastalara verilen birinci basamak tedavilere, alınan yanıtlara göre yapılan karşılaştırmada VAD ve MP arasında yanıtın toplam yanıt olması bakımından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,02$). Birinci basamak tedavide VAD alanlarda toplam yanıt oranı %75 iken, MP alan grupta toplam yanıt oranı %57 olarak değerlendirildi. VAD alan 95 hastanın 72'sinde toplam yanıt oranı saptanırken, MP alan 49 hastanın 28 inde saptandı (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Birinci basamak tedaviye toplam yanıt yüzdeleri (%) nin VAD ve MP arasında yapılan karşılaştırması.

	Yüzde (%)	p(anlamlılık)
VAD	75 (n=72)	0,02
MP	57 (n=28)	

Birinci basamak tedavide VAD alan 72 hastanın 4'ünde (%4,2) tam yanıt (CR), 16'sinde (%16,8) çok iyi kısmi yanıt (VGPR) saptanırken, 52'si (%54,7) kısmi yanıt (PR) olarak değerlendirildi. Birinci basamak tedavide MP alan 28 hastanın 3'ünde (%10,7) tam yanıt (CR), 4'ünde (%14,3) çok iyi kısmi yanıt (VGPR) ve 21'i (%75) kısmi yanıt (PR) olarak değerlendirildi. Bu iki tedavi rejimi ile birinci basamakta tedavi yanıtlarının CR, VGPR ve PR olarak yapıldığı karşılaştırmada, pearson-ki-kare test ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p=0,009$) (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Birinci basamak tedavide VAD veya MP alan hastalar arasında tedaviye Tam yanıt (CR), Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR), Kısmi Yanıt (PR) Yüzdeleri.

	CR (Tam Yanıt) (%)	VGPR (Çok iyi kısmi Yanıt) (%)	PR (Kısmi Yanıt) (%)	Toplam (%)
VAD	4,2 (n=4)	16,8 (n=16)	54,7 (n=52)	100,0 (n=72)
MP	10,7 (n=3)	14,3 (n=4)	75 (n=21)	100,0 (n=28)

Birinci basamak tedavide VAD alan hastalarla VCAP-VCMP alan hastalar arasında yanıtın toplam yanıt olması bakımından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,4$). Birinci basamak tedavide VAD alanlarda toplam yanıt oranı %75 iken, VCAP-VCMP alan grupta %63 olarak saptandı. VAD alan 95 hastanın 72'sinde toplam yanıt oranı saptanırken, VCAP-VCMP alan 11 hastanın 7'sinde saptandı (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Birinci basamak tedaviye toplam yanıt yüzdeleri (%) nin (VAD ve VCAP-VCMP arasında yapılan) karşılaştırma.

	Yüzde (%)	p(anlamlılık)
VAD	75	0,4
VCAP-VCMP	63	

Birinci basamak tedavide VAD alan 72 hastanın 4'ünde tam yanıt (CR), 16'sında (%27,8) çok iyi kısmi yanıt (VGPR) saptanırken, 52'si (%72,2) kısmi yanıt (PR) olarak değerlendirildi. Birinci basamak tedavide VCAP-VCMP alan 7 hastanın 3'ünde (%27,2) çok iyi kısmi yanıt (VGPR) saptanırken, 4'ü (%36,3) kısmi yanıt (PR) olarak değerlendirildi. Bu grupta tam yanıt alınan hasta saptanmadı. Bu iki tedavi rejimi ile birinci basamakta tedavi yanıtlarının CR, VGPR ve PR olmasına göre yapılan karşılaştırmada, pearson-ki-kare exact test ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,3$) (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Birinci basamak tedavide VAD veya VCMP-VCAP alan hastalar arasında tedaviye CR (Tam Yanıt), VGPR (Çok İyi Kısmi Yanıt), PR (Kısmi Yanıt) Yüzdeleri.

	CR (Tam Yanıt) (%)	VGPR (Çok iyi kısmi Yanıt) (%)	PR (Kısmi Yanıt) (%)	Toplam (%)
VAD	n=4 %4,2	n=16 %16,8	n=52 %54,7	n=72 %100,0
VCAP- VCMP	n=0 %0,00	n=3 %27,2	n=4 %36,3	n=7 %100,0

Birinci basamak tedavide MP alan hastalarla VCAP-VCMP alan hastalar arasında yanıtın toplam yanıt olması bakımından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,6$). Birinci basamak tedavide MP alanlarda toplam yanıt oranı %57 iken, VCAP-VCMP alan grupta %63 olarak saptandı. MP alan 49 hastanın 28'inde toplam yanıt oranı saptanırken, VCAP-VCMP alan 11 hastanın 7'sinde saptandı (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. Birinci basamak tedaviye toplam yanıt yüzdeleri (%) nin MP ve (VCAP-VCMP) arasında yapılan karşılaştırması.

	Yüzde (%)	p(anlamlılık)
MP	57	0,6
VCAP-VCMP	63	

Birinci basamak tedavide MP alan 28 hastanın 3'ünde (%10,7) tam yanıt (CR), 4'ünde (%14,3) çok iyi kısmi yanıt (VGPR) saptanırken, 21'i (%75) kısmi yanıt (PR) olarak değerlendirildi. Birinci basamak tedavide VCAP-VCMP alan 7 hastanın 3'ünde (%42,9) çok iyi kısmi yanıt (VGPR) gözlenirken, 4'ü (%57,1) kısmi yanıt (PR) olarak değerlendirildi. Bu tedavi grubunda tam yanıt (CR) gözlenmedi. Bu iki tedavi rejimi ile birinci basamakta tedavi yanıtlarının CR, VGPR ve PR olarak yapıldığı karşılaştırmada, pearson-ki-kare exact test ile anlamlı fark saptanmadı. (p=0,2) (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Birinci basamak tedavide MP veya VCAP-VCMP alan hastalar arasında tedaviye CR (Tam Yanıt), VGPR (Çok İyi Kısmi Yanıt), PR (Kısmi Yanıt) Yüzdeleri.

	CR (Tam Yanıt) (%)	VGPR (Çok iyi kısmi Yanıt) (%)	PR (Kısmi Yanıt) (%)	Toplam (%)
MP	10,7 (n=3)	14,3 (n=4)	75 (n=21)	100,0 (n=72)
VCAP-VCMP	0,0 (n=0)	42,9 (n=3)	57,1 (n=4)	100,0 (n=28)

Çalışmada 7'si (%46,7) erkek, 8'i (%53,3) bayan 15 hastaya otolog kök hücre nakli uygulandı. Otolog kök hücre nakli yapılan hastaların yaş dağılımı 43 ile 71 arasında değişmekteydi. Ortalama yaşı $57,8 \pm 8,4$ idi (Tablo 4.34).

Tablo 4.34 (a-b). Otolog nakil uygulanan hastalarda epidemiyolojik özellikler.

(a)

Erkek (%)	Bayan
46,7	53,3
(n=7)	(n=8)

(b)

Minimum Maksimum Yaş	Ortalama Yaş
43-71	$57,8 \pm 8,4$

Takipte otolog nakil uygulanan 15 hasta ile uygulanmayan 105 hastanın progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırıldığı çalışmada; otolog kök hücre nakli uygulanan 15 hastanın 10'unda hastalıkta progresyon gözlenirken uygulanmayan 105 hastanın 51'inde progresyon gelişti

Tedavide otolog nakil uygulanan hastalarda ortalama PFS $30,2 \pm 6,3$ ay (%95 CI: 17,9-42,5) iken ortanca PFS $27,0 \pm 11,3$ ay (%95 CI: 4,8-49,1) olarak değerlendirildi. Tedavide otolog nakil uygulanmayan 105 hastanın 51'inde progresyon gelişti. Bu grupta ortalama PFS $16,9 \pm 1,1$ ay (%95 CI: 14,8 – 19,1) iken, ortanca PFS $17 \pm 1,9$ ay (%95 CI: 13,2 -20,7) olarak değerlendirildi.

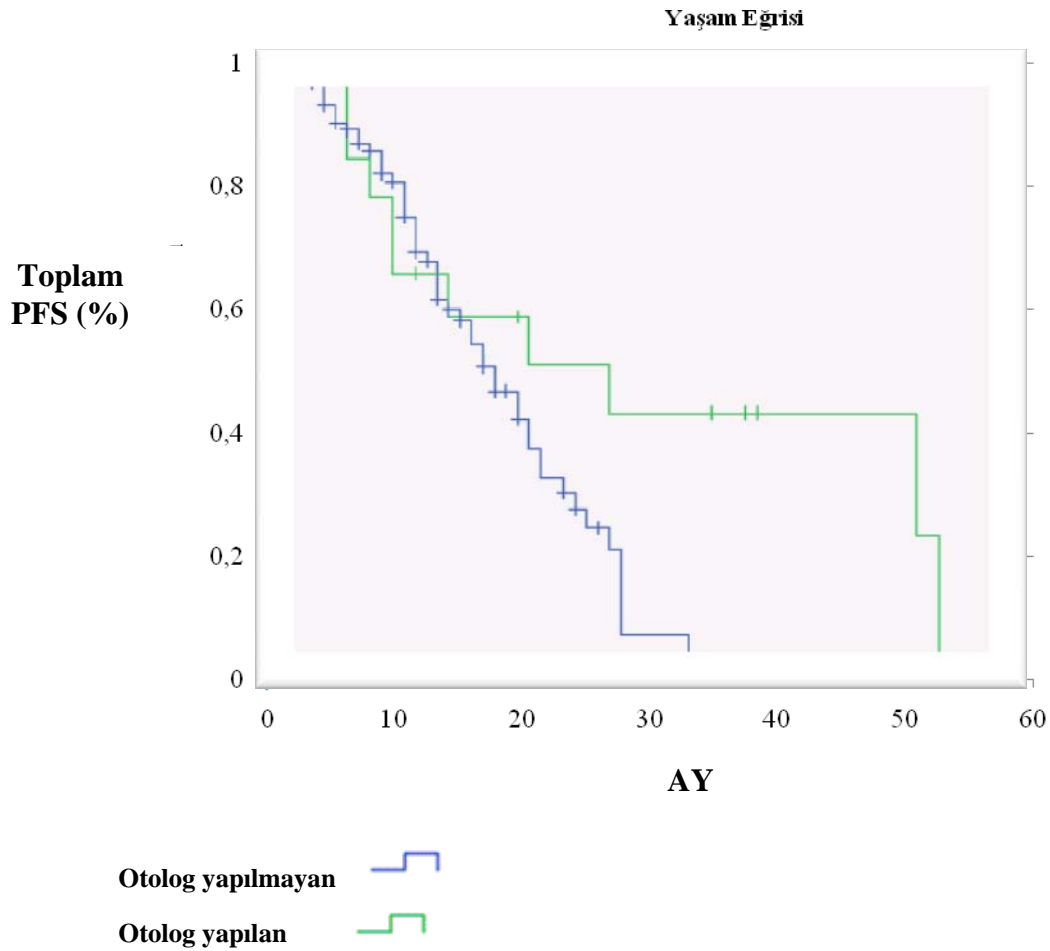
Tedavide otolog nakil uygulanan ve uygulanmayan iki hasta grubu arasında, progresyonsuz sağkalım açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark saptandı. ($p=0,04$) (Tablo 4.35).

PDF Eraser Free

Tablo 4.35. Otolog nakil uygulanan ve uygulanmayan iki grup arasında, progresyonsuz sağkalım açısından yapılan değerlendirme.

	Ortalama PFS	%95 CI	Ortanca PFS	% 95 CI	P (anlamlılık)
Otolog yapılan	30,2 ± 6,3	17,9-42,5	27,0 ± 11,3	4,8-49,1	0,04 ^a
Otolog yapılmayan	16,9± 1,1	14,8-19,1	17 ± 1,9	13,2 - 20,7	

*Log Rank (Mantel Cox) test.



Şekil 4.6. Otolog nakil uygulanan ve uygulanmayan hastaların progresyonsuz sağkalımlarını karşılaştıran Kaplan Meier yaşam eğrileri.

PDF Eraser Free

Birinci basamak tedavi sonrası tam yanıt (CR), çok iyi kısmi yanıt (VGPR), kısmi yanıt (PR) elde edilen hasta grubunda idame tedavide talidomid veya siklofosfamid verilenler ile idame tedavisi verilmeyen hasta gruplarının progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırıldığı çalışmada talidomid için çalışmadaki 13 hastanın 11'inde, siklofosfamid için çalışmadaki 8 hastanın 7'sinde progresyon gözlenirken; 21 ilaç kullanmayan hastanın 6'sında progresyon gözlemedi.

- 10 aylık progresyonsuz sağkalım talidomid uygulanan hastalarda %67
- 20 aylık progresyonsuz sağkalım talidomid kullanan hastalarda %10,6 iken siklofosfamid kullanan hastalarda % 87,5
- 35 aylık progresyonsuz sağkalım talidomid uygulanan hastalarda % 0 iken, siklofosfamid uygulanan hastalarda % 25
- 45 aylık progresyonsuz sağkalım siklofosfamid kullanan hastalarda % 0 olarak saptandı.

Progresyonsuz sağkalım değerleri talidomid kullanan hastalarda 11. aydan sonra, siklofosfamid kullanan hastalarda 30. aydan sonra %50'nin altına düşme göstermekteydi.

İdame tedavisi verilmeyen hasta grubunda progresyonsuz sağkalım 5. aydan sonra % 75 in altına düşerken, 7. aydan sonra %50 nin altına düştü. Bu grupta 9. aydan sonra ise progresyonsuz sağkalım görülmedi.

Progresyonsuz ortalama yaşam süreleri talidomid uygulanan hasta grubunda $13,8 \pm 1,6$ ay (10,6–17,0); siklofosfamid uygulanan hasta grubunda $33,4 \pm 3,0$ ay (27,4–39,3) iken idame tedavisi verilmeyen grupta $7,2 \pm 0,7$ ay (5,8–8,6) olarak saptandı.

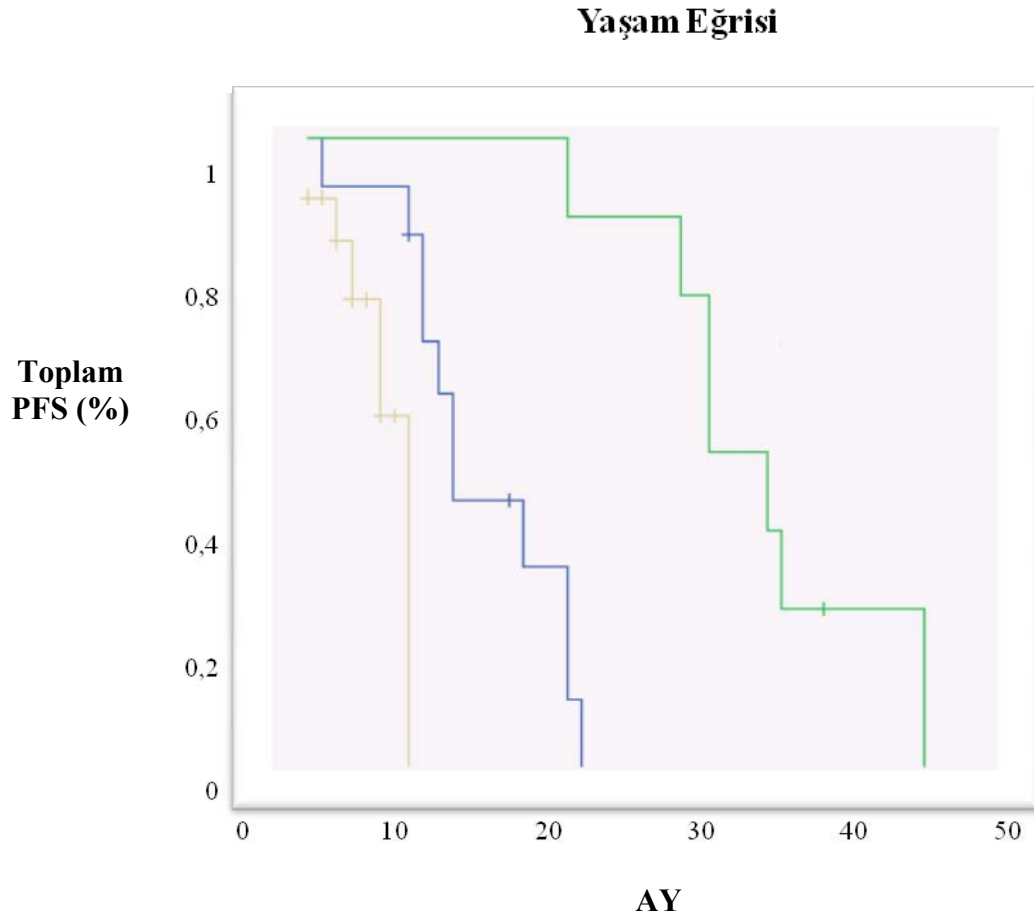
Progresyonsuz ortanca yaşam süreleri talidomid kullanan hasta grubunda $12 \pm 0,8$ ay (10,3–13,6), siklofosfamid kullanan hasta grubunda $30 \pm 2,8$ ay (24,4–35,5) iken idame tedavisi verilmeyen grupta $9 \pm 0,0$ ay olarak bulundu (Tablo 4.36).

PDF Eraser Free

Tablo 4.36. Talidomid, siklofosfamid, idame tedavi almayan grup arasında progresyonsuz sağkalıma göre yapılan karşılaştırma.

	Mean PFS (ay)	%95CI	Median PFS (ay)	%95 CI	P
Talidomid	13,8 ± 1,6	10,6- 17,0	12 ± 0,8	10,3- 13,6	0,0*
Siklofosfamid	33,4 ± 3,0	27,4- 39,3	30 ± 2,8	24,4- 35,5	
İdame tedavi almayan grup	7,2 ± 0,7	5,8-8,6	9 ± 0,0	-	

*Log Rank (Mantel Cox) Test.



İlaç Grubu

- **Talidomid**
- **Siklofosfamid**
- **İdame tedavi almayan**

Şekil 4.7. İdame tedavide talidomid ve siklofosfamid alan grupla idame tedavi almayan hastaların progresyonsuz sağkalım sürelerini karşılaştıran yaşam eğrileri.

İlaça bağlı komplikasyon ve ilaç grupları arasında yapılan karşılaştırmada ilaca bağlı sitopeni gelişen 23 hastanın 16'sında (%61,5) bortezomib kullanımına bağlı, 7 sinde (%26,9) talidomid kullanımına bağlı sitopeni geliştiği görüldü (Tablo 4.37).

Tablo 4.37. Bortezomib ve Talidomid kullanımında sitopeni görülme oranı.

Bortezomib kullanımına bağlı sitopeni (%)	Talidomid kullanımına bağlı sitopeni (%)
61,5 (n=16)	26,9 (n=7)

Bortezomib kullanımına bağlı sitopeni gelişen 16 hastanın 6 sında (%37,5) sitopeni geliştiği sırada ANS< 1000 ve plt<50 000 iken,talidomid kullanımına bağlı sitopeni gelişen 7 hastanın 2 sinde (%28,6) sitopeni geliştiği sırada ANS< 1000 ve plt<50.000 idi (grade \geq 3). İlaça bağlı sitopeninin derecesi yönünden 2 ilaç grubu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,4) (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. Bortezomib ve talidomid kullanımında görülen sitopeni derecesine göre dağılım.

	1-2.derece sitopenisi olan hastalar (%)	3-4.derece sitopenisi olan hastalar (%)	p(anlamlılık)
bortezomib	62,5(n=10)	37,5 (n=6)	0,4
talidomid	71,4(n=5)	28,6(n=2)	

İlaca bağı periferik nöropati gelişen 20 hastanın 10'unda (%50) bortezomib, 10'unda (%50) taldiomid kullanımı mevcuttu (Tablo 4.39).

Tablo 4.39. Bortezomib ve Talidomid kullanımında periferik nöropati görülme oranı.

Bortezomib	Taldiomid
(%)	(%)
50	50
(n=10)	(n=10)

İlaca bağı tromboemboli gözlenen 4 hastanın 4'ünde de (%100) talidomid kullanımı mevcuttu.

Takipte MM'lu 160 hastanın 36'sı çeşitli nedenlerle kaybedildi (son başvuruda canlı olup takip dışı kalarak ex olan hastaların da dahil olduğu grup).

Çalışmadaki hastalardan 27'si hastane takibinde çeşitli nedenlerle ex oldu. Hastaların ölüm nedenleri olarak 26'sı (% 96,3) enfeksiyon, 23'ü (% 85,2) renal yetmezlik, 22'si (% 81,5) multipl myeloma, 4 ü (%14,8) kanama, 3'ü (% 11,1) tromboemboli, 1'i (% 0,6) hiperviskozite nedenlerinden bir ya da birkaçı idi (Tablo 4.40).

Tablo 4.40. Çalışmadaki hastaların ölüm nedenleri.

Enfeksiyon	Renal	Multipl	Kanama	Tromboemboli	Hiperviskozite
(%)	yetmezlik	myeloma	(%)	(%)	(%)
	(%)	(%)			
96,3	85,2	81,5	14,8	11,1	0,6
(n=26)	(n=23)	(n=22)	(n=4)	(n=3)	(n=1)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Eskişehir-Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde takip edilen 160 multiple myelomlu (MM) hastanın bulgularını retrospektif olarak değerlendirdik.

Hastaların yaş, cinsiyet, geldiği yere göre dağılımının incelenmesinde; çalışmadaki hastaların yaş dağılımı 28 yaş ile 89 yaş arasında ve ortalama yaşı $62.93 \pm 11,05$ idi. Çalışmaya alınan 160 hastanın %53,8'ini erkek (n=86), %46,2'sini (n=74) kadın hastalar oluşturmaktaydı. E/K oranını 1.1 olarak erkeklerin lehine bulduk. Çalışmamızda hastaların %1,9'u (n=3) 40 yaş altında idi. Literatürde Kyle ve ark.nın çalışmasına göre, MM'un görülme insidansı yaşla birlikte artmakta ve tanı anındaki ortalama yaş 67 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların sadece yaklaşık %3'ü 40 yaş altındadır (80). Howe ve ark.nın yaptığı bir başka çalışmada ise MM için yaş ortalaması benzer aralıkta değişmekte ve ortalama yaş 71'dir. Literatürde de E/K oranı 1.3 olacak şekilde erkeklerde, kadınlardan hafif derecede daha yaygındır (81). Bizim bulgularımız da literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmadaki 160 MM lu hastanın %51,2'si (n=82) kırsal alanda, %48,8'i (n=78) şehirde yaşamakta ve hastaların 65'ini ev hanımları, 34'ünü çiftçiler, 9'unu mobilya sektöründe çalışanlar ve 52'sini diğer iş grubundan olan hastalar oluşturmaktaydı. Hastalar yerleşim yerleri açısından karıştırıldıklarında aralarında istatistiksel bir fark saptanmadı (p=0,813). Meslek grupları açısından karşılaştırıldıklarında ise MM, ev hanımlarında istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,000). Literatürde yapılan birkaç epidemiyolojik çalışmada tarım işçilerinde ve kırsal alanda yaşayanlarda myelomla pozitif ilişki rapor edilse de bu yapılan tüm çalışmalar için aynı sonucu sağlamamıştır (82,83). Khuder ve Mutgi birkaç çalışmanın meta-analizinde 1.23 oranında relatif risk bulmuşlardır (84).

Çalışmadaki 160 hastanın %55,7'sinde (n=89) sigara kullanım öyküsü pozitif iken, %44,3'ünde (n=71) sigara kullanım öyküsü yoktu. Hastalarda sigara kullananlar ve kullanmayanlar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı. Literatürde de MM'un gelişiminde etiyolojide, sigaranın rolü olmadığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (85-87). Bizim bulgumuz da literatürle benzerlik göstermekteydi.

Çalışmaya alınan hastalara tanı sırasında eşlik eden kronik hastalık ya da myeloma eşlik eden komplikasyonla başvuru yönünden bakıldığında 160 hastanın %71,9'unda (n=115) ek kronik hastalık öyküsü mevcuttu. Çalışmadaki hastaların %55,6'ında (n=89) tanı sırasında hipertansiyon, %33,1'sinde (n=53) osteoporoz öyküsü, %31,3'ü (n= 50) renal yetmezlik bulguları, %23,8'ünde (n=38) koroner arter hastalığı, %19,4'inde (n=31) Diabetes Mellius, %5'inde (n=8) KRY, %3,1'inde (n=5) ek solid malignansi öyküsü mevcuttu. MM un en sık belirtilerinden olan kemik hastalığı; kemik ağrısı, kırıklar, spinal kord basısı, hiperkalsemi ile birlikte olup hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. Daha tanı aşamasında yaklaşık %75 myelom hastasında yaygın osteoporoz nedeniyle iskelet olayları vardır (88). Literatürde Blade ve ark.nın çalışmasına göre; MM da böbrek bozukluğu, çeşitlerine göre farklı sıklık oranları göstermesine karşın genellikle %22-43 arasında değişen oranlarda görülmekte ve belirgin prognostik önem taşımaktadır. Tanı sırasında böbrek yetersizliği ise, myelomda %20 ile sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Hafif zincir aşırı yapımı, hiperkalsemi ve hipovolemi en sık nedenlerdir (89). Biz de myelomla sık birliktelik gösteren kemik komplikasyonu olarak osteoporozu, başvuruda renal yetmezlik bulguları olması ya da tanı esnasında hemodializ desteği almakta olan KRY tanılı toplam renal komplikasyonlu hasta popülasyonunu literatürle uyumlu olarak değerlendirilen tüm komplikasyonlar içinde sık saptadık.

MM'lu hastaların ortalama yaşam süresi 7 yıl olarak bulundu ve %95 olasılıkla güven aralığı 5,4 yıl ila 8,6 yıl arasındaydı. MM'lu hastaların ortanca yaşam süresi 6.5 yıl ve %95 olasılıkla güven aralığı 4.6 yıl ile 8.4 yıl arasında olarak bulundu. Takip edilen MM'lu hastalarda 5 yıllık sağkalım, %54.3 ($\pm 0,07$) iken, 10.7 yıllık sağkalım % 16.6 ($\pm 0,12$) idi. Literatürde konvansiyonel tedaviler sonrası ortalama yaşam süresi 3-4 yıl; yüksek doz tedavi desteğinde yapılan otolog hücre nakliyle ortalama yaşam süresinin 5-7 yıla kadar uzatılabildiği gösterilmiştir (90). MM tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan ilaçların tek başına kullanımı ya da kombinasyonlarının kullanımı ile myelomda yaşam sürelerinin daha da uzatılabileceği yönünde çalışmalar yapılmaktadır (91). Yüksek doz tedavi desteğinde otolog nakil yapılan kliniğimizde de çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşam süreleri literatürle uyumlu olarak 7 yıl bulundu. (%95CI:5,3-8,6)

160 MM'lu hastanın %3,1'i (n=5) ilk tanı aşamasında MGUS olarak değerlendirildi ve takipte MM'a ilerledi. Tanı aşamasında MGUS olup takipte myeloma ilerleyen 5 hasta için MGUS-MM ilerleme süresi ortalama 14 ± 5.9 ay olarak saptandı. (%95 CI : 6.65-21.35). Literatürde önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS), smoldering miyelom, semptomatik ve ağır miyelom olguları aslında kesintisiz bir klinik spektrum oluştururlar. MGUS'lu olgular genellikle iyi bir klinik seyir gösterirler. Bu olgularda yıl başına klinik miyelom gelişme olasılığı % 1 kadardır ve bu hastalar için belirtili myeloma ilerleme için tek ispatlanmış prognostik faktör olarak serum M protein düzeyi kabul edilmiştir (92). Wisloff ve ark.nın yaptığı çalışmada, belirtisiz myelomdan belirtili myeloma ilerleme süresi 12-32 aydır. Klinik olarak belirtisiz myelom olgularında en az bir litik lezyon saptanırsa bu süreç 8 aya inmektedir (93-95). Yeni uluslararası sınıflandırma (IMWG 2003) bu hastaları semptomatik myelom grubuna almakta ve hemen tedaviye alınması gerektiğini savunmaktadır. Bizim çalışmamızdaki tanı aşamasında MGUS olarak değerlendirilen hastalarda radyolojik olarak hiç litik lezyon yoktu. Takipte hastalarda radyolojik olarak yeni gelişen litik lezyon varlığı ve serum M protein düzeyleri ile hastaların belirtili myeloma ilerleme sürelerine bakıldı. Hastaların ilk başvuruda belirtisiz myelom olarak saptanan bu tanularından belirtili myeloma ilerleme süreleri de literatürle uyumlu olarak bulundu.

160 MM'lu hastanın 91'i (%56.9) IgG tipi, 37'si (%23.1) IgA tipi, 29'u (%18.1) hafif zincir tipi, 3'ü (%1.9) non sekretuar tip idi. Literatürde 1,027 yeni tanı myelom hastalarında immunoglobulin tipleri için yapılan çalışmada IgG M proteinine %52, IgA M proteinine %20, hafif zincir %16, IgD M proteinine %2 oranında rastlanmıştır (96). Ayrıca çalışmadaki bir başka seride hastaların %1'den azında serumda IgM proteini tespit edilmiştir. IgM monoklonal proteinlerinin çoğunlukla görüldüğü vakalar MGUS, lenfoma, Waldenström makroglobulinemisi veya primer sistemik amiloidoz ile ilgilidir (97). Bir başka çalışmada, tespit edilebilir düzeyde monoklonal protein saptanamayan non sekretuar myelom vakaları ise multiple myelomanın yaklaşık %1 ile %3'ü arasında değişen oranda görülmektedir (98). Biz de bulgularımızı literatürle uyumlu olarak tespit ettik.

PDF Eraser Free

İlk başvuruda çalışmaya alınan hastaların %4,4'ü (n=7) asemptomatikken, %85,6'sı (n=137) kemik ağrısı ile, %59,4 (n= 95) enfeksiyon bulguları ile, %48,8'i (n=78) kilo kaybı ile %87,5'i (n=140) anemi semptomlarıyla, %20'si (n=32) kanama bulgularıyla, %31,3'ü (n= 50) nefropati bulgularıyla ve %6,3'ü (n=10) nörolojik semptomlarla başvurdu.

Literatürde multiple myelomada klinik bulgular nonspesifik olabileceği gibi hastaların yorgunluk, kemik ağrısı, çabuk morarma gibi kanama bulguları, sık tekrarlayan enfeksiyonlar, anemi semptomları, hiperkalsemiye bağlı bulgular, litik kemik lezyonları ve ilişkili komplikasyonlar, hiperviskosite, trombositopeni ve hipogamaglobulinemi ile başvurabileceği bildirilmiştir. Hastalarda halsizlik ve yorgunluk %82, enfeksiyon bulguları %13, kanama bulguları %13, ağırlık kaybı %24 oranlarında görülmektedir (99). Kyle ve ark. nın çalışmasında; kemik ağrısı myelomda iskelet komplikasyonlarına özellikle de mevcut osteoporozdan kaynaklanan vertebral kompresyon/kollapsa bağlı ortaya çıkan %80 lere varan oranlarda görülen hastalığın sık semptomlarından biridir (100). Multiple myelomda böbrek bozukluğu, çeşitlerine göre farklı sıklıklarda görülmekle beraber %22-43 arasında değişen oranlarda görülmekte ve prognostik önem taşımaktadır (101). Myelomlu hastalarda çok değişik nedenlerle nörolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Bunların bir kısmı bizzat hastalığın kendisine bağlı olarak tümör dokusunun değişik bölgelerde oluşturduğu basılar ya da infiltrasyon sonucu oluşabileceği gibi, hastalığın hiperkalsemi ve hiperviskosite gibi metabolik komplikasyonlarına bağlı olarak da gelişebilir. Spinal kord basısına bağlı nörolojik semptom hastaların %5-10'unda (102), hiperviskoziteye bağlı %2 sinde (103), hiperkalsemiye bağlı %18-30 unda görülür (104). Bizim çalışmamızda tanı aşamasında kilo kaybı ve enfeksiyon bulgularıyla başvuru hariç diğer bulguların oranları literatürle uyumludur. Çalışmamızda enfeksiyon ve kilo kaybıyla başvurunun literatürde rastlanandan daha fazla oranda görülüyor olması çalışmadaki hastaların kültür düzeyleri ve sosyoekonomik durumları ile ilgili olabilir.

Anemi myelomda sık rastlanan bir bulgu olmakla birlikte hastaların yaklaşık %70'inde görülmektedir ve ortalama hemoglobin düzeyi 10.5 g/dl dir. Aneminin derinliği hastalığın evrelemesi ve prognoz tayininde önemli bir kriterdir (105). Biz çalışmamızdaki hastaların %73.8'inde (n=118) hemoglobin düzeyini 10.5 g/dl ve

PDF Eraser Free

altında; ortalama hemoglobin değerini ise literatürle uyumlu olarak $9,2 \pm 2,0$ g/dl olarak saptadık.

Çalışmamızda 160 myelomlu hastanın %88,8'inde (n=142) direk grafi ile litik lezyon saptandı. Direk grafi ile iskelet sistemindeki tutulum lokalizasyonları, omurlar %72,5 (n=116), kaburga %64,4 (n=103), kafatası %59,4 (n=95), pelvis %56,3 (n=90), üst ekstremitte %39,4 (n=63), alt ekstremitte(femur) %30,6 (n=49) olarak dağılım gösterdi. Literatürde hastaların yaklaşık %75'inde konvansiyonel radyografi ile hastalığa bağlı litik lezyonlar saptanmaktadır. İskelet sisteminde lokalizasyon olarak görülme sıklığına göre litik lezyonlar sırası ile vertebra, kafatası, kaburga, sternum, proksimal humerus ve femurda gözlenmektedir (106, 107). Direk grafi tanıda standart metod olmasına ve iskelet sisteminde geniş çaplı değerlendirme yapılmasına izin vermesine rağmen düşük sensitiviteye sahiptir ve trabeküler kemikte en az % 30'luk kayıp olduğunda litik lezyonların görülmesine olanak sağlar (105). Bizim bulgularımız da literatürle benzerlik göstermekteydi.

Çalışmaya alınan 160 hastanın 48'ine tanı anında PET BT uygulandı. PET BT uygulanan 48 hastanın 40'ında (%83,3) MM ile ilgili tutulum saptandı. BT çekilen 30 hastanın 26'sında (%86,7) ve MR la görüntüleme yapılan 40 hastanın 37'sinde (%92,5) MM ile ilgili patolojik görünüm alanları saptandı. Lezyonları saptamada radyolojik tetkiklerin birbirine üstünlüğü saptanmadı. Literatürde CT ve MRI, konvansiyonel radyografiye göre küçük litik lezyonları saptamada daha yüksek duyarlılığa sahiptir (108). Bilgisayarlı tomografinin duyarlılığı küçük litik lezyonları saptamada direk grafiden fazladır. Direk grafideki şüpheli lezyonları ve skapula, kostalar ve sternum gibi alanlarda grafide görülemeyen semptomatik alanları göstermede yararlıdır(109). MR görüntüleme yumuşak dokudaki hastalığın yapı ve hacmini göstermede önemlidir. Özellikle nörolojik belirtiler ve kord basısını işaret eden durumda etkin bir yöntemdir. Vertebra ve pelvis bölgesindeki lezyonları göstermede oldukça değerlidir(110). PET-BT özellikle fokal lezyonları göstermede değerlidir. Diffüz hastalıkta başarı azalmaktadır. Subsantimetrik lezyonlarda yalancı negatif sonuç verebilir (111). Bizim bulgularımızda radyolojik yöntemlerin, lezyonları yakalamada birbirine üstünlüğünün olmamasının nedeni hasta sayısının yetersiz olması ile ilgili olabileceği gibi; lezyonlar litik lezyon, yumuşak doku lezyonu ya da kemik iliği tutulumu gibi ayrılarak bakılmamıştır. Literatürle uyumsuz çıkmasının diğer nedeni, bir görüntüleme yöntemi ile myelom tutulumu olabilecek

görünüm saptanan aynı hasta için karşılaştırmalı olarak diğer görüntüleme yöntemi ya da yöntemlerinin uygulanmamış olması olabilir.

Çalışmadaki 160 Multiple Miyelom (MM) hastasının 55'inde kemik iliği örneğinden klasik sitogenetik (KS) analiz yapıldı. 55 hastanın %7,3'ünde (n=4) sitogenetik anomali saptandı. 2 hastada (%50'sinde) hiperdiploidi, 1 hastada (%25'inde) hipoploidi, 1 hastada (%25'inde) kompleks karyotip saptandı. Literatürde ilk kez 1985 yılında yeni tanı MM hastasında konvansiyonel sitogenetik analiz sonucu anormal metafaz bulgusu saptanmış, aktif hastalık ve kısa yaşam süresi ile bağlantısı bildirilmiştir. MM da söz konusu olan genetik instabilite sayısal ve yapısal kromozom anomalilerinin görüldüğü kompleks karyotip ile karakterizedir. Literatürde birçok çalışmada MM olgularında anormal metafaz bulgusu ile kısa yaşam süresi arasında anlamlı bağlantı gösterilmiştir (112).

MM hastalarında en önemli prognostik parametreler arasında sitogenetik anomaliler sayılmaktadır ancak myelom hücrelerinin spontan mitoz aktivitesinin çok düşük olması kromozom eldesi ve sitogenetik analiz başarısını azaltmakta ve belirlenmesi oldukça zor olan bu sayısal ve /veya yapısal kromozom anomalileri olguların ancak %20-50'sinde gösterilebilmektedir (113). Günümüzde MM olgularında konvansiyonel sitogenetik sonrası klonal kromozom anomalisi insidansı %40 olarak bildirilmektedir (114). Hiperdiploidi, MM olgularının %40-68'inde saptanmaktadır. Hiperdiploid karyotipe sahip olgular iyi prognostik gruba dahil edilmekle birlikte genetik olarak oldukça heterojendirler. İyi prognostik sınıfta bulunan hiperdiploid olgularda anomaliler arasında 13q delesyonu ve /veya 1q amplifikasyonu, daha az olarak IgH translokasyonları görülüyorsa kötü prognostik sınıfa dahil olmaktadır. Tüm MM olgularının %9-20'sinde psödohipodiploid ve %10-30'unda hipodiploid karyotip saptanabilmektedir (115). Bu olgular yüksek oranda gözlenen IgH translokasyonları nedeni ile kötü prognostik sınıfa dahil edilmektedir. Biz de bulgularımızda 55 hastanın 4'ünde klasik sitogenetik analiz ile sitogenetik anomali saptadık. Anomali saptanan hasta sayısının az olması, çalışmamızdaki klasik sitogenetik analiz yapılan hasta sayısının az olması ile ilgili olabileceği gibi literatürle uyumlu olarak klasik sitogenetik analiz başarısının az olması ve anomalili olguları saptama yüzdesinin %20-50 gibi düşük oranda olması ile ilgili olarak düşünüldü.

Çalışmaya alınan hastaların 78'inde FISH (floresan in situ hibridizasyon) ile genetik inceleme yapıldı. 78 hastanın %42,3'ünde (n=33) genetik anomali saptandı. Genetik anomali saptanan 33 hastanın 27'sinde (%81,8) 13q14, 18'inde (%54,5) 13q34, 4'ünde (%12,1) t(4;14), 1'inde (%3) trizomi, 2'sinde (%6,1) monozomi 13 saptandı. FISH ile genetik anomali bakılan 33 kişinin hiçbirinde t(11;14), y kaybı, x kaybı, tetrazomi görülmedi. 13q14 ve/veya 13q34 olan 26 hastanın 14'ünde takipte hastalıkta progresyon olduğu görüldü. 13q14 ve/veya 13q34 olmayan 45 hastanın takipte 21'inde hastalıkta progresyon olduğu görüldü. 13. kromozomda delesyon olan hastaların 6 tanesi takipte bortezomib kullanılmaktaydı.

13q14 ve/veya 13q34 olmayan 45 hasta ile olan 26 hastanın progresyonsuz sağkalımlarının (PFS) karşılaştırıldığı çalışmada: 13. kromozomda delesyon olmayanlarda ortalama progresyonsuz sağkalım $28.6 \pm 3,6$ ay iken 13. kromozomda delesyon olan grupta ortalama progresyonsuz sağkalım 23.2 ± 2.9 ay olarak bulundu. 13. kromozomda delesyon olmayanlarda ortalama progresyonsuz sağkalım $28 \pm 5,4$ ay iken, 13.kromozomda delesyon olanlarda ortalama progresyonsuz sağkalım $21 \pm 1,9$ ay olarak bulundu. İki grubun karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı (p: 0,752).

Literatürde MM olgularında sitogenetik analiz sonrası anomali insidansı %20-50 arasında bildirilirken FISH yöntemi ile yapılan analizlerde anomali insidansı %80'in üzerinde saptanmıştır (114). Magrangeas ve ark.larının yaptığı çalışmada, FISH ile yapılan analizlerde 13.kromozom delesyon oranının %40-50 olduğu bildirilmektedir (116). Fonseca ve ark.larına göre, bu bölgedeki delesyonlar yüksek bir prognostik korelasyon göstermekte ve bir çok literatürde kötü prognostik olarak değerlendirilmektedir (117). Ancak Smadja ve ark. larının çalışmasında izole 13q14 delesyonlarının tek başına ortalama prognostik bir değere sahip olduğunu göstermektedir (118). MM da 13.kromozom delesyonu tedavi durumuna bakılmaksızın kötü prognozla ilgilidir. Ancak Jagannath ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmaya göre bortezomib 13.kromozom delesyonunun kötü prognostik özelliğinin üstesinden gelebilir (119). t(4;14) sitogenetik olarak oldukça zor tanımlanmakla birlikte olguların yaklaşık %15-20'sinde saptanmaktadır. Kötü prognostik olup, kemoterapi direnci ve kısa yaşam süresi ile ilişki bildirilmektedir (114).

Biz de literatürle uyumlu olarak, kemik iliği örneklerinden yapılan genetik analizlerde; klasik sitogenetiğe göre, FISH ile yapılan analizlerde daha yüksek oranda genetik anomali saptadık. Bulgularımızda 13.kromozom delesyon oranı literatürle uyumlu olmakla birlikte izole 13q14 görülme oranını (%81,8) daha yüksek olarak saptadık. 13.kromozomda delesyon olan ve olmayan hasta grupları arasında progresyonsuz sağkalımlar açısından yapılan karşılaştırmada arada anlamlı fark bulunmamasının nedeni 13.kromozom delesyonu olan 26 hastanın 6'sının bortezomib kullanıyor olması olabilir. Çünkü Faz 2 SUMMIT çalışmasına göre bortezomib, 13. kromozomdaki delesyonun konvansiyonel tedavide görülen kötü prognostik özelliğinin üstesinden gelebilmektedir. Çalışmada iki hasta grubu arasında fark saptanmamış olmasının diğer bir nedeni 13. kromozomda delesyon olan grupta yer alan ve tek başına ortalama bir prognostik değere sahip olan izole 13q14 delesyon yüzdesinin daha fazla olması nedeniyle olabilir. Çalışmamızda kötü prognostik olan t(4;14) görülme oranını da literatürle benzer saptadık.

Çalışmadaki 134 Myelomlu hastanın Durie-Salmon evreleme sistemine göre evresi; 28 hasta (%20,9) evre II A, 43 hasta (%32,08) evre IIIA ve 63 hasta (%47,01) evre IIIB idi. Durie-salmon(DS) evreleme sistemine göre evre IIA olan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi $46,1 \pm 2,7$ ay, evre IIIA olan hastaların $20,2 \pm 1,3$ ay ve evre IIIB olan hastaların $12,6 \pm 1,1$ ay olarak saptadık. Hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım sürelerini ise evre IIA da $45 \pm 4,7$ ay, evre IIIA da $20 \pm 0,8$ ay ve evre IIIB de $12 \pm 0,9$ ay olarak bulduk. Hastaların DS evreleme sistemine göre evrelerinin progresyonsuz sağkalımlar yönünden yapılan karşılaştırmasını, Kaplan Meier analizine göre istatistiksel olarak anlamlı saptadık ($p=0,000$). Hastaların Durie-Salmon evreleme sistemine göre ortalama yaşam sürelerini evre IIA da $101,5 \pm 8,2$ ay, evre IIIA da $49,1 \pm 2,8$ ay ve evre IIIB de $21,6 \pm 2,1$ ay olarak saptadık. Ortanca yaşam sürelerini ise evre IIIA da $48,0 \pm 3,9$ ay iken evre IIIB de $28,0 \pm 6,5$ ay olarak saptadık. DS evreleme sistemine göre hastaların evreleri arasında ortalama ve ortanca yaşam süreleri bakımından yapılan karşılaştırmasında Kaplan Meier analizi ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulduk ($p=0,000$). 134 myelomlu hastanın uluslararası evreleme sistemine(ISS) göre dağılımında, hastaların 41' ini (%30,5) evre II, 93'ünü (%62,5) evre III olarak saptadık.

Hastaların uluslararası evreleme sistemine göre ortalama progresyonsuz sağkalım sürelerini evre II de $37,8 \pm 2,7$ ay iken evre III de $16,9 \pm 1,3$ ay olarak saptadık. Ortanca progresyonsuz sağkalım sürelerini ise evre II de $35,0 \pm 3,9$ ay iken evre III de $15,0 \pm 1,6$ ay olarak saptadık. Hastaların evreleri arasında ortalama ve ortanca progresyonsuz sağkalımlar yönünden yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p=0,000$). Uluslararası evreleme sistemine göre hastaların ortalama yaşam süresi evre II de $97,7 \pm 8,1$ ay iken evre III de $38,2 \pm 3,1$ ay idi. Ortanca yaşam süresini ise evre III de $44 \pm 5,9$ ay olarak bulduk. Ortalama ve ortanca yaşam sürelerine göre yapılan karşılaştırmanın analizini istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p=0,000$).

Literatürde MM da en sık kullanılan prognostik sistem 1975 yılında ortaya konmuş olan Durie-Salmon evrelendirme sistemidir. Bu evreleme sistemi hemoglobin, kalsiyum, M komponenti ve iskelet sisteminin tutulum derecesi dikkate alınarak yapılır. Buna göre hastalar 3 evreye ayrılır. Bu evreler ayrıca renal fonksiyonlara göre alt gruplara ayrılır. Serum kreatinin düzeyi 2mg/dl altında olan hastalar A, üstünde olan hastalar B olarak evrelenir (120). Longo ve ark. larına göre, evre 1A hastalarda ortanca sağkalım 5 yıldan fazla iken, evre 3B de yaklaşık 15 aya inmektedir (121). Myelomlu olgularda hastaları sınıflandıran ve onları risk gruplarına göre tabakalandıran, uluslararası olarak her hastada uygulanabilecek, basit ve güvenilir bir evreleme sisteminin gerekliliğinden doğan bu evreleme sistemi, uzun yıllar boyunca ihtiyacı karşılamış olsa da eleştiriye açık bazı noktaları olması nedeni ile günümüzde uluslararası evreleme sistemi (ISS) daha çok kabul görmektedir. Greipp ve ark.larının yaptığı çalışmada; Uluslararası evreleme sistemi (ISS), β_2 mikroglobulin ve serum albumin düzeyleri dikkate alınarak evreleme yapılan sağkalım ile ileri derecede istatistiksel anlamlılık gösteren bir evreleme sistemidir ($p<0,0001$). Bu evreleme sistemine göre, Evre 1 (serum β_2 MG $< 3,5$ ve serum albumin $\geq 3,5$) hastaların $\%28,9$ 'unu kapsar ve ortanca genel sağkalım 62 aydır. Evre 2, Evre 1 ve Evre 3'e girmeyen olgularca oluşturulur; bu olgular hastaların $\%37,5$ 'unu kapsar ve ortanca genel sağkalım 44 aydır. Evre 3 hastaların $\%33,6$ 'sını kapsar ve ortanca genel sağkalım 29 aydır (122). Her iki evreleme sistemi birlikte değerlendirildiğinde ISSye göre evre 1 olan hastalar Durie Salmon evre 1A ya karşılık gelmektedir. Her iki evrelemeye göre de bu grup hastalarda ortanca sağkalım 62 aydır. Durie Salmon (DS) evreleme sistemine göre evre 2A olan hastalar 58 aylık

PDF Eraser Free

ortanca genel sağkalımla benzer bir popülasyonu oluşturmaktadır. Uluslararası evreleme sistemine (ISS) göre, evre 2 olan hastalar DS'a göre evre 3A'ya karşılık gelmektedir ki bu durumda ortanca genel sağkalımlar sırası ile 44 ay ve 45 aydır. ISS evre 3 olan hastalar ise DS evreleme sistemine göre her 3 evre için de B alt evresine karşılık gelmektedir.

Bizim bulgularımızda da evreler ve hastaların evrelerine göre progresyonsuz sağkalımlar, ortanca ve ortalama sağkalım süreleri literatürle benzerlik göstermekte ve hastalığın evresi ilerledikçe hem progresyonsuz sağkalım süreleri hem de ortalama ve ortanca sağkalım süreleri kısalmaktadır. Çalışmamızda düzenli poliklinik kontrollerine gelmeyen her iki evreleme sistemine göre Evre I'e giren hasta grubu takipsiz kabul edilerek değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Olguların birinci basamakta kullanılan tedavi rejimleri değerlendirildiğinde, çalışmaya alınan 160 hastanın 95'sinde (%59,4) VAD, 49'unda (%30,6) MP, 8'inde (%5,0) VCMP, 3'ünde (%1,9) VCAP, 1 inde (%0,6) bortezomib deksametazon, 1'inde (%0,6) MPT, 1'sinde (%0,6) bortezomib-siklofosfamid-deksametazon kullanıldığını saptadık.

Çalışmaya alınan hastalara verilen birinci basamak tedavilere alınan yanıtlara göre yaptığımız karşılaştırmada, VAD ve MP arasında yanıtın toplam yanıt olması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık ($p : 0,025$). Birinci basamak tedavide VAD alanlarda toplam yanıt oranını %75, MP alan grupta toplam yanıt oranını %57 olarak bulduk. VAD alan 95 hastanın 72'sinde toplam yanıt oranı saptarken, MP alan 49 hastanın 28 inde saptadık. Birinci basamak tedavide VAD alan 72 hastanın 52'sinde (%54,7) kısmi yanıt (PR); 16'sinde (%16,8,8) çok iyi kısmi yanıt (VGPR) ve 4 hastada (%4,2) tam yanıt (CR) saptadık. Birinci basamak tedavide MP alan hastalarda ise 28 hastanın 21'inde (%75) kısmi yanıt (PR); 4'ünde (%14,3) çok iyi kısmi yanıt (VGPR) ve 3'ünde (%10,7) tam yanıt (CR) saptadık. Bu iki tedavi rejimi ile birinci basamakta tedavi yanıtlarının CR, VGPR ve PR olarak yapıldığı karşılaştırmada, pearson-ki-kare test ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık ($p = 0,009$).

Facon ve arkadaşlarına göre, ileri yaş hastalarda myelomun standart tedavisi, MPT alan hastalarda yüksek tam yanıt oranlarını elde eden çalışmalar yapılana kadar MP idi. MP alan hastalarda toplam yanıt oranı 33,2ay (%35) iken, tam yanıt (CR) %2 ve çok iyi kısmi yanıt (VGPR) %7 oranında gözlenmektedir. MPT de bu oranlar ise

toplam yanıt oranı 51,6 ay (%76), tam yanıt(CR) %13, çok iyi kısmi yanıt (VGPR) %47 olarak değerlendirilmiştir (123). Ludwig ve ark.ları birinci basamakta MP uygulanan hastalarda toplam yanıt oranını %51 olarak saptarken; yanıtları ise tam yanıt (CR) %7, tama yakın yanıt (nCR) %8, çok iyi kısmi yanıt (VGPR) %14 ve kısmi yanıt(PR) %22 olarak bulmuştur (124). San Miguel ve ark.ları da MP sonrası yanıtları, tam yanıt (CR) %4 ve kısmi yanıt (PR) %31 olarak bulmuştur (125). Biz de bulgularımızda birinci basamak tedavide MP uygulanan hastalarda yanıtları literatürle benzer olarak bulduk.

VAD gibi konvansiyonel indüksiyon rejimlerinde düşük tam yanıt (CR) oranları elde edilmektedir(<%10). İndüksiyon sonrası toplam yanıt ve tam yanıt oranlarını artırmak, hastalarda transplantasyon sonrası uzun progresyonsuz sağkalım ve yüksek yanıt oranları elde edilmesini sağlayabilir. Bu amaçla bortezomib ve talidomid, lenalidomid gibi immunmodülatör ilaçlar ve bunların çeşitli kombinasyonlarının yüksek doz tedavi-otolog nakil öncesinde indüksiyon tedavisinde kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Harousseau ve ark.,Cavo ve ark., Richardson ve ark., Reeder ve ark.larının bortezomib tabanlı rejimlerin yüksek doz tedavi-otolog nakil öncesinde uygulanan indüksiyon tedavisindeki yüksek yanıt oranlarını gösteren çalışmaları mevcuttur. Kayda değer derecede yüksek yanıtlar hem indüksiyon tedavisi sonrası hem transplantasyon sonrası elde edilmiştir (126-129).

Yüksek doz planlanan hastaların başlangıç tedavisinde amaç kök hücre toplanmasına zarar vermeden hızlı sitoredüksiyonu sağlamaktır. Bu amaçla Vincristine, doxorubicine and dexamethasone (VAD) veya Vincristine, adriamycin, methotrexate ve prednisone (VAMP) ve VAMP + cyclophosphamide (C-VAMP) gibi benzer rejimler oldukça sık kullanılmaktadır. Bu rejimler yüksek yanıt oranına sahiptir ve tam yanıt (CR) %10-25 oranında gözlenmektedir (130). Yüksek tam yanıt oranları taşımalarına rağmen VAD, VAMP ve C-VAMP rejimlerini karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamaktadır (141). Harousseau ve ark. otolog nakil adayları hastalarda indüksiyon tedavisinde kullanılan konvansiyonel kemoterapi kombinasyonlarından VAD'a olan toplam yanıt oranını %71 olarak bulurken, tam ve tama yakın yanıt oranlarını (CR/nCR) %9, çok iyi kısmi yanıtı (VGPR) %15 olarak saptamıştır (131). Lokhorst ve ark.ları ise VAD'a olan toplam yanıtı %54 olarak bulurken, tam ve tama yakın yanıt oranlarını (CR/nCR) %2, çok iyi kısmi yanıtı(VGPR)'ı %13 olarak saptamıştır (132). Biz de bulgularımızda otolog

nakle aday hastalarımızda indüksiyon tedavisinde uyguladığımız VAD kombinasyon kemoterapisine yanıtları literatürle benzer saptadık. Birinci basamakta uyguladığımız iki kemoterapi rejimini, alınan yanıtlara göre yaptığımız karşılaştırmada VAD'a alınan yanıtları, MP'den üstün saptadık. Kök hücre toplanmasına olumsuz etkileri belirlenmiş olduğundan yüksek doz planlanan hastaların başlangıç tedavisinde alkileyici ajan kullanılmadığı için de otolog öncesi 3 veya 4 kür VAD protokolü uzun yıllardan beri standart tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi ile tümör yükü azaltılmakta, hastanın genel performans durumu, böbrek fonksiyonları düzelmekte ve kök hücre ürününün tümör hücresi ile kontaminasyon riski azalmaktadır (133). Lefrere ve ark. larının yaptığı çalışmada otolog transplant yapılmayan hastalarda primer VAD tedavisi ile %60-70 yanıt alınmasına karşın tüm sağkalım üzerine ek yararı bulunmamıştır. İçerdiği yüksek doz deksametazonun hızlı etkili olması nedeni ile hiperkalsemi, ilerleyici böbrek yetmezliği ve ağırlı kemik lezyonları, medulla basısı gibi durumlarda özellikle yararlıdır (134).

Birinci basamak tedavide VAD alan hastalarla VCAP-VCMP alan hastalar arasında yanıtın toplam yanıt olması bakımından yaptığımız karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p=0,423$). Birinci basamak tedavide VAD alanlarda toplam yanıt oranını %75 bulurken, VCAP-VCMP alan grupta %63 olarak saptadık. Birinci basamak tedavide MP alan hastalarla VCAP-VCMP alan hastalar arasında yanıtın toplam yanıt olması bakımından yaptığımız karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p=0,687$). Birinci basamak tedavide MP alanlarda toplam yanıt oranını %57 olarak bulurken, VCAP-VCMP alan grupta %63 olarak saptadık.

Literatürde indüksiyon tedavisinde antrasiklinlerin kullanılmadığı çoklu kemoterapi kombinasyonlarında 1970'li ve 1980'li yıllarda çeşitli uygulamalar yapılmaktaydı. Alexanian ve ark. larının çalışmasında Melfalan/siklofosfamid/prednison içeren, karmustin-siklofosfamid-prednison'dan oluşan, melfalan-siklofosfamid-karmustin-prednison ve vinkristin-melfalan-siklofosfamid-prednison (VCMP)'dan oluşan kombinasyonlarda yanıt oranları sırasıyla %47, %50, %68 ve %62 olarak bulunmuştur (135). Bu rejimlerde Harley J.B. ve ark. ları ortalama sağkalımları 25 ay ile 36 ay olarak saptamıştır (136).

Lee ve Case yaptıkları bir çalışmada melfalan-siklofosamid-karmustin-prednisona (MCBP),vinkristin ilavesi ile yanıt oranının %85'e, ortalama sağkalımın 38 aya çıktığını göstererek vinkristinin önemini vurguladılar (137). Ancak daha sonra yapılan MRC IV çalışmasında, 530 myelom hastasında melfalan/ prednison ve vinkristin/ melfalan/ prednison arasında toplam yanıtlar ve ortalama sağkalımlar açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmamıştır (138). Literatürde Peest D. ve ark. nın yaptığı çalışmalarda VCMP'nin MP'ye karşı yanıt ve toplam sağkalım yönünden üstünlüğü gösterilememiştir (139). Myeloma Trialists' Collaborative grubunun 6,633 hastayı içeren 27 randomize çalışmasında kombinasyon kemoterapilerinin standart melfalan/ prednison' a yanıt yönünden üstünlüğü saptanırken uzun hastalısız sağkalım yönünden üstünlüğü gösterilememiştir. 237 myelom hastasında yapılan SWOG çalışmasında VCMP/VCAP kombinasyon kemoterapi kolu ile melfalan arasında yapılan karşılaştırmada hem yanıt oranları hem sağkalım süreleri kombine kemoterapi kolunda üstün bulunmuştur (140). Raje N. ve ark. larının yaptığı çalışmalarda transplantasyon öncesi indüksiyon tedavisinde kullanılan VAD ve VAD benzeri rejimlerde [VAP, VAMP (vinkristin/ doksorubisin/ metilprednisolon) ve C-VAMP (siklofosamid/ vinkristin/ doksorubisin/ metilprednisolon)] yanıt oranları %84'lere çıksa da yaşam süreleri üzerine etkileri birbirlerinden farklı değildir (141).

Günümüzde multiple myelomun standart tedavisi olarak kabul edilen MP, VAD, VBMCP, C-VAMP veya ABCM'nin meta analiz sonuçlarında birbirine eşdeğer olduğu kabul edilmektedir. Bugün için kombine kemoterapinin yanıt oranını artırabileceği ancak yaşam süresini uzatmadığı görüşü hakimdir. Bu sonuçlar uygulanan tedavilerin dozları veya hastalardaki risk faktörlerine göre de değişmektedir. Biz de kombine kemoterapilere alınan yanıtlar arasında yaptığımız karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık. Bulgularımız birçok literatür bilgisi ile uyumlu olmakla birlikte yanıtlar yönünden tedaviler arasında istatistiksel olarak fark olmaması, hastalardaki risk faktörleri gibi hastaya bağlı nedenlerden kaynaklanıyor olabileceği gibi hasta sayısının VCMP-VCAP kolunda az olmasından da kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda 7'si (%46,7) erkek, 8'i (%53,3) bayan 15 hastaya tanı sonrası (erken dönemde) indüksiyon tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli

uygulandı. Otolog kök hücre nakli yapılan hastaların yaş dağılımı 43 ile 71 arasında değişmekteydi. Ortalama yaşı $57,9 \pm 8,4$ idi.

Takipte otolog nakil uygulanan 15 hasta ile uygulanmayan (kombine kemoterapi uygulanan) 105 hastanın progresyonsuz sağkalımlarını karşılaştırırlaştırdığımız çalışmada iki hasta grubu arasında, progresyonsuz sağkalım açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark saptadık ($p=0,039$). Otolog uygulanan hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalımı $30,2 \pm 6,3$ ay (%95 CI: 17,936-42,508) olarak bulurken, ortanca progresyonsuz sağkalımı $27,0 \pm 11,3$ ay (%95 CI: 4,838-49,162) olarak saptadık. Otolog nakil uygulanmayıp konvansiyonel kemoterapi uygulanan kolde ise hastaların ortalama progresyonsuz sağkalımını $16,9 \pm 1,1$ ay (%95 CI: 14,826 – 19,150) olarak bulurken, ortanca progresyonsuz sağkalımı $17 \pm 1,9$ ay (%95 CI: 13,260 -20,740) olarak saptadık.

MM un güncel önerilen tedavisi, performans durumu uygun hastalarda kombinasyon kemoterapileri ile tümör yükünü azalttıktan sonra erken dönemde otolog hematopoetik kök hücre desteğinde yüksek doz kemoterapi uygulamasıdır. Son 10 yılda otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (OHKHT) MM'da yeni tanılu uygun hastaların başlangıç tedavisinin standart bir parçası haline gelmiştir. OHKHT'nun hem tam ve toplam yanıt oranları, hem de progresyonsuz ve toplam yaşam süreleri üzerine olumlu etkileri prospektif randomize çalışmalar ile gösterilmiştir (142, 143). Otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) ile kombinasyon kemoterapisini karşılaştıran ilk prospektif, randomize ve çok merkezli çalışma Attal ve ark.nın IFM90 çalışmasıdır. 1996 yılında yayınlanan çalışmanın sonuçları, 65 yaş altı hastalarda otolog transplantasyonun kombinasyon kemoterapisine yanıt oranları ve yaşam süreleri yönünden üstün olduğunu göstermiştir (144). OHKHT'nun kemoterapiye üstünlüğünü destekleyen diğer geniş çaplı bir çalışma historik kontrollü Barlogie ve ark.nın 1997 yılında yayınlanan çalışmalarıdır. Bu çalışmada 31 aylık ortanca izlem süresinde olaysız yaşam süresi transplant grubunda ortanca 49 ay, kemoterapi kolunda 22 ay ($p=0,0001$) olarak saptanmıştır (145). Historik kontrollü diğer bir çalışma Palumbo ve ark.nın çalışmasıdır. Bu çalışma diğerlerinden farklı olarak daha yaşlı bir hasta popülasyonunu içermektedir. (ortanca yaş:64,55-75 yaş,53/71 hasta >60 yaş) Bu çalışmada da daha ileri bir yaş grubu olmasına karşın, OHKHT'nun daha yüksek oranlarda yanıt ve yaşam süreleri sağladığını göstermiştir (146). Femand ve ark.a

göre, MM da otolog transplantasyonun erken veya relaps/ refrakter dönemde yapılması toplam yaşam süreleri açısından bir farklılık oluşturmamasına karşın, erken dönemde uygulanan hastalarda semptomsuz, tedavisiz ve tedavi ile ilişkili toksisitesiz geçen dönemin, geç dönemde uygulanan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun olması nedeni ile erken dönemde uygulanması önerilir (147). Siegel ve ark. , yaşın otolog transplantasyon açısından etkisini araştırdıkları çalışmalarında, yaşın anlamlı bir risk faktörü olmadığını saptamışlardır (148). Bizim bulgularımızda literatürle uyumlu olarak OHKHT'nin progresyonsuz sağkalım yönünden kemoterapiye üstünlüğünü desteklemiştir. Tanı sonrası erken dönemde OHKHT uygulanan hastalar progresyonsuz sağkalım yönünden, otolog nakil uygulanmayıp kombine kemoterapi alan hastalara göre literatürle uyumlu olarak üstün bulunmuştur.

Birinci basamak tedavi sonrası CR, VGPR, PR elde edilen hasta grubunda idame tedavide talidomid veya siklofosfamid verilenler ile idame tedavisi verilmeyen hasta gruplarının progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırıldığı çalışmada 10 aylık progresyonsuz sağkalımı Talidomid uygulanan hastalarda %67 olarak saptadık. 20 aylık progresyonsuz sağkalım talidomid kullanan hastalarda %10,6 iken siklofosfamid kullanan hastalarda % 87,5 , 35 aylık progresyonsuz sağkalım talidomid uygulanan hastalarda % 0 iken, siklofosfamid uygulanan hastalarda % 25 olarak bulduk. 45 aylık progresyonsuz sağkalım siklofosfamid kullanan hastalarda % 0 olarak bulduk. İdame tedavisi verilmeyen hasta grubunda progresyonsuz sağkalım 5. aydan sonra % 75 in altına düşerken, 7.aydan sonra %50 nin altına düştü. Bu grupta 9.aydan sonra ise progresyonsuz sağkalım görmedik. Progresyonsuz ortalama yaşam sürelerini talidomid uygulanan hasta grubunda $13,8 \pm 1,6$ ay (10,652–17,002) olarak saptarken; siklofosfamid uygulanan hasta grubunda $33,3 \pm 3,03$ ay (27,435-39,315) , idame tedavisi verilmeyen grupta $7,2 \pm 0,7$ ay (5,867-8,619) olarak saptadık. Biz bulgularımızda progresyonsuz sağkalımlar yönünden idame tedavi alan grupları, almayan gruptan üstün bulurken; idame tedavide progresyonsuz yaşam süresini siklofosfamid alan kolda talidomid alanlardan üstün saptadık.

Multiple myelomda ilk tedavinin, yanıt elde edildikten sonra, kararlı bir remisyon elde edilene kadar sürdürülmesi genellikle kabul görmektedir. İdame tedavisi, önceki tedavi ile yok edilememiş malign hücrelerin çoğalmalarını önleyip apoptoza uğramalarını uyararak, remisyon süresini ve sağkalımı uzatabilir. Bu amaca

yönelik olarak uygulana gelmiş tedavi stratejileri kabaca iki grupta ele alınmaktadır: 1) indüksiyon tedavisinin devamı 2) indüksiyon tedavisinden sonra yeni ilaçların uygulanması (149). İlk yaklaşım, alkilleyicilere sekonder myelodisplazi ve akut lösemi riski anlaşılana kadar yaygın olan görüşü oluşturmaktaydı. İkinci yaklaşım ise daha çok immunmodulator ilaçlar, steroid, alfa interferon olan grubu oluşturmaktadır. 1970'ler ve 1980'lerde yürütülen çalışmalar alkilleyicileri temel alan tedavilerin idamesinin sağkalım yararı sağlamadığını göstermiştir (150). Talidomidin idame tedavide kullanımında tolere edilebilirliğini değerlendiren birkaç çalışma haricinde çok az sayıda faz III çalışma mevcuttur. Bu nedenle talidomidle idame tedavi günümüzde standart tedavi olarak önerilmemektedir(151). Talidomidle idame tedavideki sorulara yanıt arayan iki ayrı sonlanmış çalışmadan ilki IFM 99-02, diğeri total therapy 2 çalışmasıdır. IFM 99-02 çalışması idame tedavide talidomid alan ve almayan ancak tandem transplantasyon yapılan düşük riskli myelom hastalarının oluşturulan iki hasta grubunun karşılaştırmaktadır. Bu çalışmada talidomid idame kolunda 3 yıllık olaysız sağkalım 36 ay (%52) ve 4 yıllık toplam yanıt oranı 75 ay (%87) olmasına rağmen çalışmaya itirazlar olmuştur. İtirazların ilki hastalarda ortalama takip süresinin 39 aydan kısa olması, ikincisi talidomid idamesi almayan hastaların %65'inin relaps olduğu dönemde talidomid alması ve üçüncüsü idame almayan grupta olan hastaların bazılarının bortezomib ve lenalidomid gibi yeni kurtarma tedavileri almış olmasıydı. Total therapy II çalışması ise kompleks rejimlerden oluşan karmaşık bir program içerdiğinden talidomidin idame tedavideki rolünü genellemek bu çalışma sonucuna göre de mümkün olmamıştır(Barlogie B, Tricot G,Rasmussen E,et al.Total therapy II without thalidomide in comparison with total therapy I:role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies.Blood 2006;107:2633-8). Ancak çalışmanın değerli birkaç gözleminden biri cevap oranları ve olaysız sağkalım süreleri talidomid alan kolda önemli ölçüde daha iyi olmasına rağmen, toplam yanıt alınan sürenin diğer gruptan farklı bulunması idi. Bu çalışmanın da çekincesi myelomda idame tedaviyi vurgulamaktan çok olaysız sağkalımları vurguluyor olmasıdır (152).

Sonuç olarak literatürde, ilk tedavi ya da kök hücre destekli yüksek dozda kemoterapi sonrası idame tedavisinin yeri hala belirsizliğini korumaktadır. Talidomid, bir idame tedavisinin genel sağkalımı iyileştirebileceğinin ilk örneği olmuştur. Ancak Talidomidin tolerebilitesi ilacın aralıklı uygulanması ile artırılabilir.

Bu konuda idame tedavide kullanılacak ajanlar için tedavinin yararı, yan etkileri ve yaşam kalitesi üzerine etkilerin değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz çalışmamızda, literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olarak idame tedavisi alan hasta gruplarını, almayan gruba göre progresyonsuz sağkalım yönünden üstün bulduk. İdame tedavi alan hasta grupları arasında ise, idame tedavide siklofosfamid alan kolda progresyonsuz yaşam süresini talidomid alanlardan üstün saptadık. Literatürde bu iki grubu karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak tolerebilitesi yönünden ilacın aralıklı kullanılması gereken talidomid kolunda sağkalım oranlarının, siklofosfamid alan gruba göre düşük saptanması idame tedavide bortezomib, lenalidomid gibi yeni ilaçların yanında siklofosfamid için de yer açmaktadır.

İlaca bağlı komplikasyon ve ilaç grupları arasında yapılan karşılaştırmada bortezomib kullanan 16 hastanın 6'sında, talidomid kullanan 7 hastanın 2'sinde ilaca bağlı 3-4.derece sitopeni (nötropeni-trombositopeni) geliştiğini saptadık. İlaca bağlı sitopeninin derecesi yönünden 2 ilaç grubu arasında yaptığımız karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. İlaca bağlı periferik nöropati gelişen 20 hastanın 10'unda (%50) bortezomib, 10'unda (%50) talidomid kullanımı olduğunu saptadık. Tromboemboli gözlenen 4 hastanın 4'ünde de (%100) talidomid kullanımı olduğunu saptadık.

Literatürde Talidomid kullanımı sırasında en sık izlenen yan etkiler konstipasyon,baş dönmesi,somnolans ve periferik nöropati olarak karşımıza çıkmaktadır (153). Talidomid+deksametazon kombinasyonu alan hastalarda izlenen grade 3 ve üzeri ciddi yan etkiler arasında periferik nöropati, derin ven trombozu ve halsizlik yer almaktadır (154). Periferik nöropati, ilacın tedavi süresi ve dozunda kısıtlamalara yol açabilen sık izlenen yan etkilerden biridir. Naina ve ark.larının yaptığı çalışmada talidomid kullanan hastaların %56'sında periferik nöropatiye ait klinik bulguların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu çalışmada tedavinin kesilmesi veya doz azatılması ile %27 olguda yakınmalarda azalma izlenirken %15 olguda kötüleşme gözlenmiştir(155). Mileshekin ve ark.larının yaptığı diğer bir çalışmada ise periferik nöropati gelişiminin zamanla artış eğiliminde olduğu ve tedavinin 6.ayında %38 oranında gözlenirken 12.ayda bu oranın %73 düzeylerine çıktığı bildirilmiştir (156). Venöz tromboembolik olayların kanserli hastalarda sık olduğu bilinmektedir ve bu hastalarda talidomid tedavisinin tromboz riskini artıran ek bir faktör olduğu

PDF Eraser Free

çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (157). Myelosupresyon ise talidomidten ziyade talidomidin bir türevi olan lenalidomid tedavisi sırasında daha sık izlenmektedir. Richardson ve ark.larının yaptığı çalışmada Lenalidomid tedavisi ile en sık izlenen grade 3 ve üzeri ciddi yan etkiler nötropeni ve trombositopeni olarak bildirilmektedir (158). Literatürde bortezomib ile ilgili en sık yan etkiler ise gastrointestinal bozukluklar, halsizlik, periferal nöropati ve myelosupresyon olarak bildirilmektedir. Hastaların %75'inde gözlenen grade 3-4 ciddi yan etkiler arasında en sık olanları ise trombositopeni, nötropeni, anemi, gastrointestinal intolerans, halsizlik ve nöropatidir (159). Biz de ilaç grubu ve yan etkiler için bortezomib ve talidomid arasında yaptığımız değerlendirmede literatürle benzer bulgular saptadık.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Hastaların ortalama yaşı $62.9 \pm 11,1$ olup yaş dağılımı 28-89, E/K oranı 1,1 olarak bulunmuştur.
2. Olguların çoğunluğunu kırsal alanda yaşayanlar oluşturmaktadır.
3. Meslek grupları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark olmayıp, MM ev hanımlarında daha fazla görülmüştür.
4. Hastaların çoğunluğunu sigara içenler oluşturmaktadır.
5. Çalışmadaki hastaların %55,6'inde (n=89) hipertansiyon, %33,1'sinde (n=53) osteoporoz öyküsü %23,8'ünde (n=38) koroner arter hastalığı, %19,4'ünde (n=31) Diabetes Mellius mevcut iken, %5'ini (n=8) tanı esnasında hemodialize alınmakta olan kronik renal yetmezlikli hastalar oluşturmaktadır. Hastaların 5'inde (%3,1) ise ek solid malignite saptanmıştır.
6. Çalışmadaki 160 hastanın %38,3'ünde (n=61) appendektomi, %12'sinde (n=19) tonsillektomi, %49,7 sinde (n=80) ise diğer bir operasyon öyküsü mevcuttur.
7. Çalışmadaki 160 hastanın % 14,4'ünün (n=23) ailesinde malignite öyküsü mevcuttur. Aile öyküsü pozitif olan 23 hastanın % 91,3'sinde (n=21) solid malignansi, % 8,7'sinde (n=2) MM saptanmıştır.160 hastanın hiçbirinin ailesinde diğer bir hematolojik malignansiye rastlanmamıştır. Olguların tamamında aile öyküsünde MM görülme oranı ise %1,2 (n=2) olarak saptanmıştır.
8. Olguların %91,7'sinde (n=115) NSAİ, %68,2' sinde (n=86) antihipertansif, %39,4'ünde (n=50) osteoporoz, %24,2'sinde (n=30) DM için medikasyon kullanımı mevcuttu.
9. Çalışmadaki MM'lu hastaların ortalama yaşam süresi 7 yıl, ortanca yaşam süresi 6.5 yıl olarak saptanırken, 5 yıllık sağkalım, %54.3 ($\pm 0,07$) , 10.7 yıllık sağkalım % 16.6 ($\pm 0,12$) olarak bulunmuştur.
10. 5/160 hasta ilk tanı aşamasında MGUS olarak değerlendirilip takipte MM'a ilerlemiştir. Bu 5 hasta için MGUS-MM ilerleme süresi ortalama 14 ± 5.91 ay olarak saptanmıştır.
11. Olguların 91'i (%56,9) IgG tipi, 37'si (%23,1) IgA tipi, 29'u (%18,1) hafif zincir, 3'ü (%1,9) non sekretuar MM olarak saptanmıştır.

12. İlk başvuruda hastaların %87,5'inin (n=140) anemi semptomları taşıdığı, %85,6'sının (n=137) kemik ağrısı, %59,4'ünün (n= 95) enfeksiyon bulguları, %48,8'inin (n=78) kilo kaybı, %31,3'ünün (n= 50) renal yetmezlik bulguları, %20'si (n=32) kanama bulguları,%6,3'ünün (n=10) nörolojik semptomlar ile başvurduğu saptanmıştır. Olguların %4,4'ünün (n=7) ilk başvuruda asemptomatik olduğu görülmüştür.

13. Hastaların kan sayımı parametrelerinden ortalama Hb(hemoglobin) değeri $9,2\pm 2,01$ g/dl, ortalama beyaz küre sayısı $6049,3\pm 3085,7\times 10^3$ /uL ortalama trombosit sayısı $197\pm 102\times 10^3$ /uL olarak saptanırken, ortalama sedimentasyon düzeyleri $111,1\pm 29,4$ mm/hr, ortalama CRP değeri $2,8\pm 4,3$ mg/dl olarak saptanmıştır. Ortalama β_2 MG düzeyi $8,8\pm 5,0$ mg/dl olarak bulunmuştur.

14. Çalışmadaki IgG miyelomu olan 91 hastanın ortalama serum IgG düzeyi $7215,8\pm 245,07$ olarak bulunurken, IgA miyelomu olan 37 hastanın ise ortalama serum IgA düzeyi $5886,7\pm 448,7$ olarak saptanmıştır.

15. Olguların biyokimya parametrelerinden; ortalama total protein değeri $9,7\pm 2,2$ g/dl, ortalama albumin düzeyi $3,1\pm 0,6$ g/dl ve ortalama LDH düzeyi $587,8\pm 533,6$ U/L olarak bulunmuştur.

16. MM'lı 80 hastada bakılan ortalama serum κ değeri $2813,3\pm 3423,3$ ve ortalama serum λ değeri $2128,4\pm 3590,3$ olarak bulunurken; hastaların 45'inde bakılan ortalama İdrar κ $750,06\pm 2117,2$ ve ortalama İdrar λ $1041,1\pm 2360,3$ olarak saptanmıştır. MM lı 43 hastada bakılan ortalama BJ proteinürisi ise $4,4\pm 2,9$ olarak bulunmuştur.

17. Direk grafi ile iskelet sistemindeki tutulum lokalizasyonları, omurlar %72,5 (n=116), kaburga %64,4 (n=103), kafatası %59,4 (n=95), pelvis %56,3 (n=90), üst ekstremitte %39,4 (n=63), alt ekstremitte (femur) %30,6 (n=49) olarak dağılım göstermiştir.

18. PET BT uygulanan 48 hastanın 40'ında (%83,3) Myelomla ilgili tutulum saptanırken, BT çekilen 30 hastanın 26'sında (%86,7) ve MR la görüntüleme yapılan 40 hastanın 37'sinde (%92,5) Myelomla ilgili patolojik görünüm alanları saptanmıştır.

19. Çalışmadaki 160 Myelomlu hastanın 127'sinde akım sitometrisi ile CD 38⁺ ve CD 138⁺ çalışılmıştır. Hastalarda bakılan CD 38⁺, 138⁺ hücre miktarı ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

PDF Eraser Free

20.Çalışmadaki 160 Multiple Myelom (MM) hastasının 55'inde kemik iliği örneğinden klasik sitogenetik (KS) analiz yapılmıştır. Klasik sitogenetik ile anomali bakılan 55 hastanın %7,3'ünde (n=4) sitogenetik anomali saptanmıştır. 2 hastada %50'sinde hiperdiploidi, 1 hastada %25'inde hipoploidi, 1 hastada %25'inde kompleks karyotip bulunmuştur. Hastaların 78'inde FISH (floresan in situ hibridizasyon) ile genetik inceleme yapılmıştır. 78 hastanın %42'3'ünde (n=33) genetik anomali saptanmıştır. Genetik anomali saptanan 33 hastanın 27'sinde (%81,8) 13q14, 18'inde (%54,5) 13q34, 4'ünde (%12,1) t(4;14), 1'inde (%3) trizomi, 2'sinde (%6,1) monozomi 13 olduğu tespit edilmiştir. FISH ile genetik anomali bakılan 33 kişinin hiçbirinde t(11;14), y kaybı, x kaybı, tetrazomi görülmemiştir.

21. 13q14 ve/veya 13q34 olmayan 45 hasta ile olan 26 hastanın Progresyonsuz sağkalımlarının (PFS) karşılaştırıldığı çalışmada: 13. kromozomda delesyon olmayanlarda ortalama PFS $28.6 \pm 3,59$ ay olarak saptanırken, 13. kromozomda delesyon olan grupta ortalama PFS 23.23 ± 2.92 ay olarak bulundu. 13.kromozomda delesyon olmayanlarda ortanca PFS $28 \pm 5,41$ ay iken, 13.kromozomda delesyon olanlarda ortanca PFS $21 \pm 1,96$ ay olarak bulundu. İki grubun karşılaştırılmasında istatistiksek olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

22. Çalışmadaki 134 Myelomlu hastanın Durie-Salmon evreleme sistemine göre dağılımında; 28 hasta (%20,9) evre II A, 43 hasta (%32,08) evre IIIA ve 63 hasta (%47,01) evre IIIB olarak saptanmıştır.

23. Durie-salmon(DS) evreleme sistemine göre evre 2A olan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi $46,1 \pm 2,7$ ay, evre 3A olan hastaların $20,2 \pm 1,3$ ay ve evre 3B olan hastaların $12,6 \pm 1,1$ ay olarak bulunmuştur. Hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri ise evre 2A da $45 \pm 4,6$ ay, evre 3A da $20 \pm 0,8$ ay ve evre 3B de $12 \pm 0,9$ ay olarak saptanmıştır. Hastaların DS evreleme sistemine göre evrelerinin progresyonsuz sağkalımlar yönünden yapılan karşılaştırması Kaplan Meier analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

24. Hastaların Durie-Salmon evreleme sistemine göre ortalama yaşam süreleri evre 2A da $101,5 \pm 8,2$ ay, evre 3A da $49,2 \pm 2,8$ ay ve evre 3B de $21,6 \pm 2,1$ ay olarak saptanmıştır. Ortanca yaşam süreleri ise evre 3A da $48,0 \pm 3,9$ ay iken evre 3B de $28,0 \pm 6,5$ ay olarak bulunmuştur. DS evreleme sistemine göre hastaların evreleri

arasında ortalama ve ortanca yaşam süreleri bakımından yapılan karşılaştırma Kaplan Meier analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

25. 134 myelomlu hastanın uluslararası evreleme sistemine(ISS) göre dağılımında, hastaların 41' i (%30,5) evre 2 iken 93'ü (%69,5) evre 3 olarak bulunmuştur.

26. Hastaların uluslararası evreleme sistemine göre ortalama progresyonsuz sağkalım süresi evre 2 de $37,9 \pm 2,7$ ay iken evre 3 de $16,9 \pm 1,3$ ay olarak saptanmıştır. Ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri ise evre 2 de $35,0 \pm 3,9$ ay iken evre 3 de $15,0 \pm 1,6$ ay olarak bulunmuştur. Hastaların evreleri arasında ortalama ve ortanca progresyonsuz sağkalımlar yönünden yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

27. Uluslararası evreleme sistemine göre hastaların ortalama yaşam süresi evre 2 de $97,7 \pm 8,1$ ay iken evre 3 de $38,2 \pm 3,1$ ay olarak bulunmuştur. Ortanca yaşam süresi ise evre 3 de $44 \pm 5,9$ ay olarak saptanmıştır. Ortalama ve ortanca yaşam sürelerine göre yapılan karşılaştırmanın analizi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

28. Olguların birinci basamakta kullanılan tedavi rejimleri değerlendirildiğinde, çalışmaya alınan 160 hastanın 95'sinde (%59,4) VAD, 49'unda (%30,6) MP, 8'inde (%5,0) VCMP, 3'ünde (%1,9) VCAP, 1 inde (%0,6) borteomib deksametazon, 1'inde (%0,6) MPT, 1'sinde (%0,6) borteomib-siklofosamid-deksametazon kullanıldığı saptanmıştır.

29. Birinci basamak tedavide VAD alanlarda toplam yanıt oranı %75 iken, MP alan grupta toplam yanıt oranı %57 olarak değerlendirilmiştir.

30. Çalışmaya alınan hastalara verilen birinci basamak tedavileri, alınan yanıtlara göre yapılan karşılaştırmada VAD ve MP arasında yanıtın toplam yanıt olması bakımından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

31. Birinci basamak tedavide VAD alan 72 hastanın 4'ünde (%4,2) tam yanıt (CR), 16'sinde (%16,8) çok iyi kısmi yanıt (VGPR) saptanırken, 52'si (%54,7) kısmi yanıt (PR) olarak değerlendirilmiştir. Birinci basamak tedavide MP alan 28 hastanın 3'ünde (%10,7) tam yanıt (CR), 4'ünde (%14,3) çok iyi kısmi yanıt (VGPR) ve 21'i (%75) kısmi yanıt (PR) olarak değerlendirilmiştir.

32. VAD ve MP arasında, birinci basamakta tedavi yanıtlarının CR, VGPR ve PR olarak yapıldığı karşılaştırmada, pearson-ki-kare test ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

PDF Eraser Free

33. Birinci basamak tedavide VAD alan hastalarla VCAP-VCMP alan hastalar arasında yanıtın toplam yanıt olması bakımından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
34. Birinci basamak tedavide VAD alanlarda toplam yanıt oranı %75 iken, VCAP-VCMP alan grupta %63 olarak bulunmuştur.
35. Birinci basamak tedavide VCAP-VCMP alan 7 hastanın 3'ünde (%27,2) çok iyi kısmi yanıt (VGPR) saptanırken, 4'ü (%36,3) kısmi yanıt (PR) olarak değerlendirilmiştir. Bu grupta tam yanıt alınan hasta saptanmamıştır.
36. VAD ve VCAP-VCMP arasında, birinci basamakta tedavi yanıtlarının CR, VGPR ve PR olmasına göre yapılan karşılaştırmada, pearson-ki-kare test ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
37. Birinci basamak tedavide MP alan hastalarla VCAP-VCMP alan hastalar arasında yanıtın toplam yanıt olması bakımından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
38. Birinci basamak tedavide MP alanlarda toplam yanıt oranı %57 iken, VCAP-VCMP alan grupta % 63 olarak saptanmıştır.
39. Birinci basamak tedavide VCAP-VCMP alan 7 hastanın 3'ünde (%42,9) çok iyi kısmi yanıt (VGPR) gözlenirken, 4'ü (%57,1) kısmi yanıt (PR) olarak değerlendirilmiştir. Bu tedavi grubunda tam yanıt (CR) gözlenmemiştir.
40. MP ve VCAP-VCMP arasında, birinci basamakta tedavi yanıtlarının CR, VGPR ve PR olarak yapıldığı karşılaştırmada, pearson-ki-kare test ile anlamlı fark saptanmamıştır.
41. Çalışmada 7'si (%46,7) erkek, 8'i (%53,3) bayan 15 hastaya otolog kök hücre nakli uygulanmıştır. Otolog kök hücre nakli uygulanan hastaların ortalama yaşı $57,86 \pm 8,48$ olarak saptanmıştır.
42. Tedavide otolog uygulanan hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) $30,2 \pm 6,3$ ay (%95 CI: 17,936-42,508) iken ortanca PFS $27,0 \pm 11,3$ ay (%95 CI: 4,838-49,162) olarak değerlendirilmiştir.
43. Tedavide otolog nakil uygulanmayan 105 hastada ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) $16,9 \pm 1,1$ ay (%95 CI: 14,826 – 19,150) iken, ortanca PFS $17 \pm 1,9$ ay (%95 CI: 13,260 -20,740) olarak değerlendirilmiştir.

44. Tedavide otolog nakil uygulanan ve uygulanmayan iki hasta grubu arasında, progresyonsuz sağkalım açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmıştır.

45. Birinci basamak tedavi sonrası tam yanıt (CR), çok iyi kısmi yanıt (VGPR), kısmi yanıt (PR) elde edilen hasta grubunda idame tedavide talidomid veya siklofosfamid verilenler ile idame tedavisi verilmeyen hasta gruplarının progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırıldığı çalışmada: 10 aylık progresyonsuz sağkalım talidomid uygulanan hastalarda %67 olarak bulunurken, 20 aylık progresyonsuz sağkalım talidomid kullanan hastalarda %10,6 siklofosfamid kullanan hastalarda % 87,5 ve 35 aylık progresyonsuz sağkalım talidomid uygulanan hastalarda % 0 iken, siklofosfamid uygulanan hastalarda % 25 olarak bulunmuştur.

46. Progresyonsuz sağkalım değerlerinin idame tedavide talidomid kullanan hastalarda 11. aydan sonra, siklofosfamid kullanan hastalarda 30. aydan sonra %50'nin altına düşme gösterdiği bulunmuştur.

47. 45 aylık progresyonsuz sağkalım siklofosfamid kullanan hastalarda % 0 olarak saptanmıştır.

48. İdame tedavisi verilmeyen hasta grubunda progresyonsuz sağkalım 5. aydan sonra % 75 in altına düşerken, 7. aydan sonra %50 nin altına düştüğü gözlenmiştir. Bu grupta 9. aydan sonra ise progresyonsuz sağkalım görülmemiştir.

49. Progresyonsuz ortalama yaşam süreleri talidomid uygulanan hasta grubunda $13,8 \pm 1,6$ ay (10,652–17,002); siklofosfamid uygulanan hasta grubunda $33,4 \pm 3,0$ ay (27,435-39,315) iken idame tedavisi verilmeyen grupta $7,2 \pm 0,7$ ay (5,867-8,619) olarak saptanmıştır.

50. Progresyonsuz ortanca yaşam süreleri talidomid kullanan hasta grubunda $12 \pm 0,8$ ay (10,346–13,654), siklofosfamid kullanan hasta grubunda $30 \pm 2,8$ ay (24,456-35,544) iken idame tedavisi verilmeyen grupta $9 \pm 0,0$ ay olarak bulunmuştur.

51. İlaça bağlı komplikasyon ve ilaç grupları arasında yapılan karşılaştırmada ilaca bağlı sitopeni gelişen 23 hastanın 16'sında (%61,5) bortezomib kullanımına bağlı, 7 sinde (%26,9) talidomid kullanımına bağlı sitopeni geliştiği görülmüştür.

52. Bortezomib kullanımına bağlı sitopeni gelişen 16 hastanın 6 sinda(%37,5) sitopeni geliştiği sırada $ANS < 1000$ ve $plt < 50\ 000$ iken, talidomid kullanımına bağlı sitopeni gelişen 7 hastanın 2 sinde(%28,6) sitopeni geliştiği sırada $ANS < 1000$ ve $plt < 50\ 000$ (grade ≥ 3) olarak saptanmıştır.

PDF Eraser Free

53. İlaça bağlı sitopeninin derecesi yönünden 2 ilaç grubu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
54. İlaça bağlı periferik nöropati gelişen 20 hastanın 10'unda (%50) bortezomib, 10'unda (%50) talidiomid kullanımı olduğu saptanmıştır.
55. İlaça bağlı tromboemboli gözlenen 4 hastanın 4'ünde de (%100) talidomid kullanımı olduğu saptanmıştır.
56. Çalışmadaki hastalardan 27'si hastane takibinde çeşitli nedenlerle ex olmuştur.
57. Hastaların ölüm nedenleri olarak 26'sının (% 96,3) enfeksiyon, 23'ünün (% 85,2) renal yetmezlik, 22'sinin (% 81,5) multipl myeloma, 4 ünün (%14,8) kanama, 3'ünün (% 11,1) tromboemboli, 1'inin (% 0,6) hiperviskozite nedenlerinden bir ya da birkaçını taşımakta olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kyle R A, Rajkumar S V. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2004;351:1860-73.
2. Robert A, Kyle M. D, Mayo Clinic, The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders:a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121:749-57.
3. Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, et al. In Williams Haematology Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ,et al,7 th ed. New York:McGraw-Hill 2005 .p. 1501- 10.
4. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Br J Haematol 2005;132:410-55.
5. Müller - Hermelink HK, Ott G. Niedrigmaligne B cell - lymphoma. In : Ganten D, Ruckpaul K. Molekularmedizinische Grundlagen von Haematologischen Neoplasien.1 st ed.Heidelberg:Springer;2003.p.445-7.
6. Dewald GW, Terneau T, Larson D, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. Blood 2005;106:3553-8.
7. Calasanz MJ, Cigudas JC, Odero MD, et al. Cytogenetic analysis of 280 patients with multiple myeloma and related disorders : primary breakpoints and clinical correlations. Genes Chromosomes Cancer 1997;18:84-93.
8. He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev,2003(1):CD004023.
9. Phekoo K J, Schey S A, Richards M A, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma. J Haematol 2004;127:299-304.

PDF Eraser Free

10. Denz U, Haas PS, Wasch R, Einsele H, Engelhardt M. State of the art therapy in multiple myeloma and future perspectives. *Eur J Cancer* 2006;42:1591-600.
11. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the international Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
12. Özkalemkaş F, Multipl Myelomada prognostik faktörler ve yeni uluslar arası evreleme sistemi. *Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2008; 1:14 - 19.
13. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin D M. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.
14. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson D R, Plevak M F, Melton L J III. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota : trend over 6 decades. *Cancer* 2004;101:2667-74.
15. Kyle RA, Deriz M A, Wnzig T E, et al : Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003,78:21-33.
16. Müller-Hermelink HK, Ott G. Niedrigmaligne B-Zell-Lymphome. In : Ganten D, Ruck paul K. *Molekular medizinische Grundlagen von haematolog ischen Neoplasien*. 1 st ed. Heidelberg:Springer ; 2003.p.445-7.
17. Dewald GW, Therneau T, Larson D, et al. Relationship of patient survival and Chromosome anomalies detected in metaphase and / or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005;106:3553-8.
18. Fabris S, Agnelli L, Mattioli M, et al. Characterization of oncogene dysregulation in multiple myeloma by combined FISH and DNA microarray analyses. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;42:117-27.
19. Heim S, Mitelman. *Cancer Cytogenetics*. 2 st ed. New york : Willey - Liss ; 1995.
20. Magrangeas F, Lode L, W UILleme S, Avet – Louise - au H. Genetic heterogeneity in multiple myeloma. *Leukemia* 2005; 19:191-4.

PDF Eraser Free

21. Königsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000;18:804-12.
22. Fonseca R, Debes Marun CS, Picken EB, et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with non hyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood* 2003;102:2562-7.
23. Bengsagel P L, Kuehl W M. Chromosome translocations in multiple myel. *Oncogene* 2001;20:5611-22.
24. Chang H, Li D, Zhuang L, et al. Detection of chromosome 13q deletions and IgH translocations in patients with multiple myeloma by FISH: Comparison with karyotype analysis. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:965-9.
25. Durak B, Akay O M, Özdemir M, Kaytaz B, Sungar G. Multiple Myelomalı hastalarda Kromozomal değişikliklerin FISH ile tanısı ve klinik bulgularla ilişkisi. *Turkish J of Haematol* 2006 ; 23:133.
26. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006 ; 20:1467-73.
27. Orfao A, Garcia Sanz R, Lopez-Berges MC, Belen V M, Gonzalez M, Caballero MD, et al. A new method for the analyses of plasma cell DNA content in multiple myeloma samples using a CD38 / propidium iodide double staining technique. *Cytometry* 1994;17:332-9.
28. Harada H, Kawano M M, Huang N, Harada Y, Iwato K, Tanabe O, et al. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. *Blood* 1993;81:2658-63.

PDF Eraser Free

29. Mateo G, Gutierrez N C, Lopez-Berges C, Hernandez J M, Lahuerta J J, Martin ML, et al. Current role of immunophenotyping in multiple myeloma. *Multiple Myeloma. Torino, 22-24 April 2004: Meeting Proceedings; 2004. p. 31 - 3.*
30. Berenson JR. Myeloma bone disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:653-72.
31. Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Rossi J F, Dessauw P, Baldet P, et al. Osteoblast stimulation in multiple myeloma lacking lytic bone lesions. *Br J Haematol* 1990; 76:484-7.
32. Mariette X, Zagdanski A M, Guermazi A, Bergot C, Arnould A, Fria J, et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage 1 multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 104:723-9.
33. Ural A U, Avcu F, Candir M, Guden M, Özcan M A. In vitro synergistic cytoreductive effects of zoledronic acid and radiation on breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2006; 8:R52.
34. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2005; 132:410-55.
35. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Serum test for assessing patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003; 361:489-91.
36. Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, et al. In *Williams haematology* Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al eds, 7 th ed. New York: McGraw-Hill 2005 p. 1501-10.
37. Scane AC, Masud T, Jhonson FJ, Francis RM. 1994 The reliability of diagnosis osteoporosis from spinal radiographs. *Age and ageing* 1994; 23:283-6.
38. D'Sa , Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol* 2007; 137:49-63.

PDF Eraser Free

39. Peltier AC, Russel J W. Advances in understanding drug induced neuropatie. Drug Safety 2006; 29:23-30.
40. Richardson P G, Briemberg H, Jagannath S, et al. Characterization and reversibility of peripheral neuropathy in patients with advanced multiple myeloma treated with bortezomib(VELCADE).The SUMMIT and CREST Study Group. Haematol J 2004; 5(suppl 2):S129.
41. Khorana AA. Malignancy, thrombosis, and trousseau: the case for an eponym. J Thromb haemost 2003; 1:2463-5.
42. Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G. Thrombosis in multiple myeloma. Expert Rev anticancer. Ther 2007;7:307-15.
43. Zangari M, Sagafifar F, Mehta P, et al. The Blood Coagulation Mechanism in multiple myeloma. Semin Thromb Hemost 2003;29:275-82.
44. Zangari M, Sagafifar F, Anaissie E, et al. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. Blood Coagul Fibrinolysis 2002;13:187-92.
45. Kyle RA, Gertz MA, Witzig T E, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:21-33.
46. Greip PR. Advances in the diagnosis and management of myeloma. Semin Haematol 1992;29:24-45.
47. Harrington David H. Monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-57.
48. Walker MP, Yaszemski MJ, Kim CW, et al. 2003 Metastatic disease of the spine: evaluation and treatment. Clinical Orthopaedics and related Research 2003; 415: 165-75.

PDF Eraser Free

49. Kyle R A, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23 : 3-9.
50. Durie B G, Salmon S E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36:842-854.
51. Greip PR, Miguel JS, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3412-20.
52. He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deffered treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Data - base Syst Rev*,2003(1):CD004023.
53. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Heamatol* 2004;127:299-304.
54. Child J A, Morgan G J, Davies F E, et al. High - dose Chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003 ; 348:1875-83.
55. Rajkumar SV, Hayman S, et al. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma:an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998;16: 3832-42.
56. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective tratment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984;310:1353-6.
57. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990;33:86-9.
58. Alexanian R, Dimopoulos M A, Delassale K, Barlogie B. Primary Dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992 ; 80:887-90.

PDF Eraser Free

59. Gurie BGM, Jacobson J, Barlogie B, Crowley J. Magnitude of response with myeloma frontline therapy does not predict outcome : importance of time to progression in southwest oncology group chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2004;22:1857-63.
60. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, et al. Management of multiple myeloma and related disorders : guidelines from the Italian society of Hematology (SIE), Italian society of experimental Hematology (SIES); Italian Group for bone marrow Transplantation. *Haematologica* 2004;89:717-41.
61. Smith A, Wisloff F, Samson D. On behalf of the U K myeloma forum, Nordic Myeloma study Group and British Committee for standards in haematology. Southampton University hospital NSH Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006;132:410-51.
62. Dispenzieri A, Rajkumar S V, Gertz M, Fonseca R, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007;82:323-41.
63. Tricot GJ. What is the significance of molecular remission in multiple myeloma? *Clin Adv Haematol Oncol* 2007;5:91-5.
64. Corre J, Mahtouk K, Attal M, et al. Bone Marrow mesenchymal stem cells are abnormal in multiple myeloma. *Leukemia* ;2007.p.1-10.
65. Attal M, Harrousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomised trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.
66. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over Standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997;89:789-93.

PDF Eraser Free

67. Fermand J P, Ravaud P, Chevret S, et al. High dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomised clinical trial. *Blood* 1998;92:3131-6.
68. Hideshima T, Chauhan D and Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000;96:2943-50.
69. Gupta D, Treon SP, Shima Y, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia* 2001;15:1950-61.
70. Adeoti AG, Vega KJ, Dajani EZ, Trotman BV, Kloser PC. Idiopathic esophageal ulceration in acquired immunodeficiency syndrome: successful treatment with misoprostol and viscous lidocaine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2069-74.
71. Moreira A I, Sampaio E P, Zmuidzinas A, Frindt P, Smith K A, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exper Med* 1993;177:1675-80.
72. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-6.
73. Nencioni A, Grünebach F, Patrone F, Ballestrerol A, Brossart P. Proteasome inhibitors: antitumor effects and beyond. *Leukemia* 2007;21:30-6.
74. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006;91:1498-505.

PDF Eraser Free

75. Denz U, Haas PS, Wasch R, Einsele H, Engelhardt M. State of the art therapy in multiple myeloma and future perspectives. *Eur J Cancer* 2006;42:1591-600.
76. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, et al. Long - term survival of stage I multiple Myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the Disease : a multicentre randomised study. Cooperative group of study and treatment of multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000;82:1254-60.
77. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow transplant. *Br J Haematol* 1998;102:1115-1123.
78. Durie B G M, Harousseau J L, Miguel J S, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006 ;20:1467-1473.
79. Anderson K C, Kyle R A, Rajkumar S V, Stewart A K, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Lukemia* 2008;22:231-239.
80. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar S V, Larson D R, Plevak M F, Melton LJ 3. Incidence of multiple myeloma in olmsted Country, Minnesota : trend over 6 decades. *Cancer* 2004;101:2667-74.
81. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:824-842.
82. Pukkala E, Notkola V. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer causes control* 1997;8:25-33.

PDF Eraser Free

83. Ronco G, Costa G, Lynge E. cancer risk among Danish and Italian farmers. *Br J Ind Med* 1992;49:220-225.
84. Khuder SA, Mutgi AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am J Ind Med* 1997;32:510-516.
85. Thompson MA , Kyle RA, Melton L J, et al. *Hematologica* 2004; 89: 626-628.
86. Gramenzi A, Buttno I, D'Avanzo B, et al. Medical history and the risk of multiple myeloma. *Br J Cancer* 1991;63:769-772.
87. Brown LM, Everett ED, Gibson R, et al. Smoking and the risk of non hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Cancer Causes Control* 1992;3:49-55.
88. Berenson J R. Myeloma bone disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:653-72.
89. Blade J, Fernandez-Liama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma. Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158:1889-93.
90. Munshi N C. Plasma cell disorders : an historical perspective. *Hematology* 2008;5:293-297.
91. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improvement survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008 ;111:2516-20.
92. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003;102:3447-3454.
93. Wisloff F, Andersen P, Brandt E, et al. : Incidence and follow - up of asymptomatic multiple myeloma. *Eur J Haematol* 1991, 47:338-341.
94. Dimopoulos M, Moulopoulos A, Smith T, et al: Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am J Med* 1993;94:57-61.
95. Weber DM, et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1997;97:810-814.

PDF Eraser Free

96. Kyle RA , Gertz MA , Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed mm .Mayo Clin Proc 2003;78:21-33.
97. Kyle RA and Garton JP. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases .Mayo Clin Proc 1987 ;62:719-731.
98. Drayson M, Tang LX, Drew R, et al. Serum free light chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. Blood 2001;97:2900-2902.
99. Kapadia SB. multiple myeloma :a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases .Medicine 1980;59:380-392.
100. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases, Mayo Clin Proc 50 (1975), pp. 29-40.
101. Winearls CG. Acute myeloma kidney .Kidney int. 1995; 48 : 1347-61 - Blade J,Fernandez -Liama P,Bosch F,et al.Renal failure in MM. Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. Arch Intern Med 1998 ;158:1889-93.
102. Pollard JD ,Young GAR. Neurology and the bone marrow.J.Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63 :706-17.
103. Dispenzieri A,Kyle RA .Neurological aspects of MM and related disorders.Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:673-88.
104. Kyle RA .Current therapy of MM .Intern Med 2002;41:175-80.
105. Durie B G, Salmon S E. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975;36:842-854.
106. Kyle RA. Multiple myeloma:review of 869 cases.Mayo Clin Proc 1975; 50:29-40.

PDF Eraser Free

107. Kyle R A, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
108. Kyle RA . Multiple myeloma: management of multiple myeloma and its variants. *Arch Intern Med.* 1985;145:1451-1452.
109. Walker M P, Yaszemski M J, Kim C W, et al. 2003. Metastatic disease of the spine: evaluation and treatment. *Clinical Orthopaedics and related Research* 2003;415:165-75.
110. Smith A, Wisloff F, Samson. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Hematol* 2005;132:410-55.
111. D'Sa S, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol* 2007;137:49-63.
112. Müller-Hermelink HK, Ott G. Niedrigmaligne. B - Zell - Lymphome. In : Ganten D, Ruckpaul K. *Molekular medizinische Grundlagen von haematologischen Neoplasien.* 1 st ed. Heidelberg: Springer; 2003. p.445-7.
113. Fabris S, Agnelli L, Mattioli M, et al. Characterization of oncogene dysregulation in multiple myeloma by combined FISH and DNA microarray analyses. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;42:117-27.
114. Dewald GW, Therneau T, Larson D, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and / or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005 ; 106 : 3553-8.
115. Agnelli L, Fabris S, Bricciato S, et al. Upregulation of translational machinery and distinct genetic sub – groups characterise hyperdiploidy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007; 136 : 565-73.
116. Magrangeas F, Lode L, Willeme . S, Awed-Loise-au H. Genetic heterogeneity in multiple myeloma. *Leukemia* 2005 ; 19: 191-4.

PDF Eraser Free

117. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003, 101:2238-567.
118. Smadja NV, Bastart C, Birgaudau C, Leroux D, Fruchart C. Hypodiploidy is a major prognostic factor in Multiple Myeloma. *Blood* 2001; 98:2229-38.
119. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer E A, Facon T, Harousseau J L, Cowan J M, Anderson K C. *Leukemia*. 2007 ;21(1):151-7.
120. Durie B G, Salmon S E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-854.
121. Longo D L, Anderson K C. Plasma cell disorders. In: Kasper D L, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Londo D L, Jameson J L, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 16 th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p.656-62.
122. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
123. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus Melphalan and prednisone alone or reduced - intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06) : a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.
124. Ludwig H, Tothova E, Hajek R, et al. Thalidomide – dexamethasone vs. melphalan-prednisone as first line treatment and thalidomide - interferon vs. interferon. *Haematologica*, 2007; 92 (s1); 446a.
125. Miguel JFS, Schlag R, Khuageva N, et al. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:76.

PDF Eraser Free

126. Harousseau JL, Marit G, Caillot D, et al. Velcade/dexamethasone versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an interim analysis of the IFM 2005-01 randomised multicenter phase II trial. *Blood* 2006;108:56.
127. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, de Vivo A, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G, Ceccolini M, Tura S, Baccarani M. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-Doxorubicin dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005 1; 106 : 35-9.
128. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Assessment of proteasome inhibition for extending Remission (APEX) investigators. Bortezomib or high dose dexamethasone for relaps multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 :2487-98.
129. Reeder CB, Reece DE, Fonseca R, et al. A phase 2 trial of myeloma induction therapy with Cyclophosphamide, bortezomib and dexametashone. *ASH annual meeting abstracts* 2007; 110:3601.
130. Facon T, Granena A, Gore M, Gratwohl A, et al. Improved survival times in Multiple myeloma treated with melphalan, prednisone. *Lancet*. 1989 14 2, 882-885.
131. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007 110:450.
132. Lokhorst HM, Schmidt – Wolf I, Sonneveld P, et al. *Haematologica* 2008 ; 93 : 124-7.
133. Alexian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990;33:86-9.

PDF Eraser Free

134. Lefrere F, Zohar S, Ghez D, Delarue R, et al. Results from a monocentric study of 82 patients. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:725-9.
135. Alexanian R, Salmon S, Bonnet J, et al. Combination therapy for multiple myeloma. *Cancer* 1977;40:2765-2771.
136. Harley JP, Pajak TF, McIntyre OR et al. multiple alkylating agent therapy for multiple myeloma: a study of the CALGB. *Blood* 1979;54:13-22.
137. Case DC Jr, Lee DJ 3rd, Clarkson BD. Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU: M-2 protocol. *Am J Med* 1977;63:897-903.
138. MacLennan IC, Cusick J. Objective evaluation of the role of vincristine in induction and maintenance therapy for myelomatosis. Medical research Council working party on Leukaemia in Adults. *Br J Cancer* 1985;52:153-158.
139. Peest D, Coldewey R, Deicher H. Overall vs. tumor related survival in multiple myeloma. German Myeloma Treatment Group. *Eur J Cancer* 1991;27:672.
140. Alexanian R, Dreicer R. Chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer* 1984;53:583-588.
141. Raje N, Powles R, Kulkarni S, et al. A comparison of vincristine and doxorubicin infusional chemotherapy with methylprednisolone (VAMP) with the addition of weekly cyclophosphamide (C - VAMP) as induction treatment followed by autografting in previously untreated myeloma. *Br J Haematol* 1997;97:153-160.
142. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomised trial of Autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.

PDF Eraser Free

143. Child J A , Morgan G J , Davies F E, et al. High dose chemotherapy with haemopoetic stem - cell rescue for multiple myeloma. N Engl J of Med 2003;348:1875.
144. Attal M, Harousseau J L, Stoppa AM, et al. A prospective, randomised trial of Autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 1996;335:91-7.
145. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standart therapy for previously untreated multiple myeloma.Blood 1997;89:789-93.
146. Palumbo A, Triolo S, Argentino C, et al. Dose intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standart treatment in elderly myeloma patients.Blood 1999;94:1248-53.
147. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, et al.Blood 1998;92:3131-6.
148. Siegel D S, Desikan K R, Hehta J, et al. Age is not aprognostic variable with aututransplants for multiple myeloma.Blood 1999;93:51-4.
149. Kyle RA, Pierre RV, Bayrd ED. N Engl J Med 1970;283:1121-1125.
150. Alexanian R, Balzerzac S, Haut A, et al. Remission maintenance therapy for multiple myeloma. Arch Intern Med 1975; 135:147-52.
151. Brinker BT, Waller E K, Leong T, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves overall survival after autologous hematopoietic progenitor celltransplantation for multiple myeloma.Cancer 2006;106:2171-2180.
152. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoieti - cell transplantation for multiple myeloma.N Engl J Med 2006;354:1021-1030.
153. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, et al.Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma.Mayo Clin Proc 2000;75:897-901.

PDF Eraser Free

154. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase 3 clinical trial of thalidomide plus Dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma. A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-6.
155. Naina HVK, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Incidence and clinical course of peripheral neuropathy in patients receiving thalidomide for the treatment of multiple myeloma. *Blood* 2005;106:970a.
156. Mileshkin L, Stark R, Day B, et al. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: Patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* 2006;24:4507-14.
157. Hussein MA. Thromboembolism risk reduction in multiple myeloma patients treated with immunomodulatory drug combinations. *Thromb Haemost* 2006;95:924-30.
158. Richardaon P, Jagannath S, Hussein M, et al. Melphalan and Prednisone Plus Thalidomide Combination Therapy. *Blood* 2005;106:449a.
159. Richardson P G, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-2498.