

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ**

**HEMATOLOJİ ÜNİTESİNCE İZLENEN MULTİPL
MYELOM HASTALARININ KLİNİK SEYRİ VE
BORTEZOMİB TEDAVİSİNİN ETKİLERİ**

Dr. Gökçen Ünal KOCABAŞ

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
UZMANLIK TEZİ**

ANKARA

2008

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ**

**HEMATOLOJİ ÜNİTESİNCE İZLENEN MULTİPL
MYELOM HASTALARININ KLİNİK SEYRİ VE
BORTEZOMİB TEDAVİSİNİN ETKİLERİ**

Dr. Gökçen Ünal KOCABAŞ

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hakan GÖKER**

**ANKARA
2008**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı hazırlayan ve desteklerini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hematoloji Ünitesi'ndeki tüm öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma; ayrıca çalışmanın tüm aşamalarında değerli katkıları nedeniyle tez danışmanım Doç. Dr. Hakan Göker'e içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Ünitesinde izlenen multipl myelom hastalarının klinik seyri ve bortezomib tedavisinin etkileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008. Multipl myelom genellikle kemik iliğindeki tek bir klondan köken alan malign plazma hücrelerinin çoğaldığı bir hastalıktır. Ototolog kök hücre transplantasyonu öncesi çağda konvansiyonel kemoterapilerle multipl myelomun ortanca sağkalım süresi 2-3 yıl idi. Son 10 yılda myelomun tedavisinde büyük değişiklikler olmuştur ve artık standart tedavi infüzyonel kemoterapi kürlerini takiben genç hastalarda yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre transplantıdır. Bu şekilde 65 yaşının altındaki hastaların sağkalım beklentisi 2 katına çıkmıştır. Bu retrospektif çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izlenen multipl myelom hastalarının genel özellikleri ve standart tedaviye yanıt ve sağkalım durumlarının belirlenmesi ve yeni ajanlardan bortezomib'in etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Temmuz 2001 ile Nisan 2007 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniğinde Multipl Myelom tanısı ile izlenmiş olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Toplam 68 hastanın ortanca yaşı 60 (33-82) olup %57,4'ü erkek idi. Paraprotein tiplerine göre %36,8 IgG Kappa, %22,1 IgG Lambda, %11,8 IgA Kappa, %5,9 IgA Lambda, % 7,4 kappa hafif zincir, % 13,2 lambda hafif zincir saptandı. Ortanca takip süresi 13 aydı (1-74). Kemoterapi verilebilen 66 hastanın %66,7'si (n=44) ilk kemoterapi olarak VAD; %16,7'si (n=11) MP; geri kalan 11 hasta %16,6 diğer kemoterapileri (hiper CVAD, EDAP) aldı. Hastaların median toplam sağkalım süresi 39 aydı (%95 CI: 15,9-62,09). Tüm gruptaki hastalarda olaysız sağkalım süresi ortanca 6 aydı (%95 CI: 3,3-8,67). İlk kemoterapi olarak VAD veya MP alan hastaların karşılaştırılmasında ortanca total sağkalım ve olaysız sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi (Total sağkalım her iki grupta da median 39 ay p=0,58; olaysız sağkalım VAD grubu için 6 ay; MP grubu için 4 ay; P=0,774). İlk kemoterapi olarak VAD veya MP almış hastaların ilk kemoterapi sonrası yanıt oranlarına bakıldığında ilk kemoterapi olarak VAD almış olan 40 hastadan %50'si (n=20) kısmi yanıt (PR); %22,5'i (n=9) tam remisyonda (CR); %27,5 (n=11) tedaviye yanıtızsız veya minimal yanıt (PR) olarak bulunmuştur. İlk tedavi olarak MP alan toplam 11 hastanın %54,5'i (n=6) kısmi remisyona girmiştir. Tam remisyona giren hasta gözlenmemiştir. %45,5'i (n=5) yanıtızsız veya minimal yanıt idi. VAD veya MP alan hastaların toplam yanıt (CR+PR) oranları arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0,288). Toplam 16 hastaya otolog kök hücre nakli yapıldı. Hastaların yarısından çoğu hayatta olduğu için bu hastalarda ortanca toplam sağkalım süresine ulaşamadı. Yalnızca kemoterapi almış hastalarla karşılaştırıldığında otolog kök hücre nakli yapılmış olan hastaların ortanca total sağkalım süreleri göre anlamlı olarak daha uzundu (p=0,005). Yalnızca kemoterapi alan hastalarla karşılaştırılmasında otolog yapılan hastalarda olaysız sağkalımın daha uzun olduğu görüldü (KT grubunda 8 ay; otolog grubunda 19 ay; p=0,026). Yalnızca kemoterapi alan 44 hastadan %15,9'unda tam remisyon (CR) (n=7) ;%45,45'inde kısmi yanıt (PR) (n=20);%38,6'sında (n=17) yanıtızsızlık veya minimal yanıt saptandı. Toplam yanıt oranı %61,4 idi. Ototolog kök hücre nakli yapılanların ise yalnızca bir tanesi yanıt değerlendirilemeden +1. günde ex oldu. Onun dışında %43,75'i (n=7) tam remisyonda (CR), %50'si (n=8) kısmi yanıt idi

ve toplam yanıt oranı %93,75 idi. Toplam yanıt oranları (PR+CR) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$). Otolog kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda transplant ilişkili mortalite %6,25 olarak bulunmuştur.

İlk sıra tedavilere yanıtız (refrakter) veya ilk sıra tedavilere yanıtı olup sonradan nükseden hastalarda (relaps) bortezomib tedavisinin etkileri gözden geçirildiğinde bortezomib alan hastalarda ortanca total sağkalım süresi tedavi başlangıcından itibaren 15 ay olarak bulundu (%95 CI: 12,7-17,3). Bu hastalarda ortanca olaysız sağkalım 5 aydı (%95 CI: 2,9-7,0).

Bortezomib alan relaps veya refrakter 18 multipl myelom hastasının %16,7'si ($n=3$) tam yanıtı (CR); %33,3'ü ($n=6$) kısmi yanıtı (PR); %50'si ($n=9$) tedaviye yanıtız veya minimal yanıtı idi.

Anahtar sözcükler: Multipl myelom; otolog kök hücre transplantasyonu; bortezomib.

ABSTRACT

Kocabas Unal G., Clinical follow up and effects of bortezomib treatment on Multiple Myeloma patients in Hacettepe University Faculty of Medicine, Prepared as an Internal Medicine thesis, Ankara, 2008. Multiple myeloma is characterized by the neoplastic proliferation of a single clone of plasma cells. Before the availability of autologous stem cell transplantation, with conventional chemotherapy overall survival of multiple myeloma was 2-3 years. During the past decade revolutionary changes has taken place on myeloma therapy; now the standard therapy for multiple myeloma is infusional chemotherapy courses followed by high dose melphalan and autologous stem cell transplantation in younger patients. Thus estimated survival of patients younger than 65 years has doubled. The aim of this retrospective study was to determine the patient characteristics, responses to standard therapy, survival status of our multiple myeloma patients and the effects of bortezomib, a novel agent. The records of patients followed between July 2001 and April 2007 were retrospectively evaluated. Median age of 68 patients was 60 (33-82) and 57,4% were male. Paraprotein subtypes were as follows: 36,8% IgG Kappa, 22,1 % IgG Lambda, 11,8 % IgA Kappa, 5,9% IgA Lambda, 7,4% kappa light chain, 13,2% lambda light chain. Median follow-up was 13 months (1-74). Among 66 patients who could receive chemotherapy 66,7% (n=44) received VAD; 16,7% (n=11) received MP and the remaining patients 16,6% (n=11) received other chemotherapy protocols as initial therapy. Median overall survival was 39 months (%95 CI: 15,9-62,09). Median event free survival was 6 months (%95 CI: 3,3-8,67) . Median overall and event free survival of patients who received VAD or MP was not statistically significant. (overall survival median 39 months in both groups $p=0,58$; event free survival 6 months for VAD; 4 months for MP; $P=0,774$). Of the patients who received VAD or MP as initial chemotherapy response rates were as follows: 40 patients received VAD 50% (n=20) was partially responsive (PR); 22,5% (n=9) was in complete remission (CR); 27,5% (n=11) was minimally responsive or unresponsive. 11 patients received MP as initial therapy; 54,5% (n=6) was partially responsive. No patients received complete remission. 45,5% (n=5) was minimal responsive or unresponsive. Overall response rates (CR+PR) were not statistically significant ($p=0,288$). 16 patients received high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. Because more than half of the patients were still alive; the median overall survival was not reached. Median overall survival rates were significantly longer in autologous stem cell transplantation recipients compared with patients who received only chemotherapy ($p=0,005$). Median event free survival rates were significantly longer in autologous stem cell transplantation recipients compared with patients who received only chemotherapy (8 months for only chemotherapy group; 19 months for autologous stem cell transplantation group; $p=0,026$). Of the 44 patients who received only chemotherapy 15,9% (n=7) achieved complete remission (CR); 45,45% (n=20) partially responded; 38,6% (n=17) was minimally responsive or unresponsive. Overall response rate was 61,4%. Of the patients who received autologous stem cell transplantation only one patient died before evaluation of response; on the first day of transplantation. Of the remaining patients 43,75% (n=7) received complete remission; 50% (n=8) was partially responsive and overall response rate was 93,75%. Overall response rate of

autologous stem cell transplantation was significantly superior when compared with chemotherapy alone ($p=0,011$). Transplant related mortality was 6,25%.

Effects of bortezomib therapy in the patients unresponsive to first line therapy (refractory) or patients who initially responded then relapsed (relaps) were as follows: Median overall survival was 15 months (95% CI: 12,7-17,3) and event free survival was 5 months (95% CI: 2,9-7,0). Of the overall 18 patients who received bortezomib 16,7% ($n=3$) was in complete remission; 33,3% ($n=6$) were partially responsive; 50% ($n=9$) were minimally responsive or unresponsive.

Keywords: Multiple myeloma; autologous stem cell transplantation; bortezomib.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Etiyoloji	4
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Patogenez	5
2.4. Klinik Bulgular	7
2.4.1. Kemik hastalığı	8
2.4.2. Böbrek hastalığı	8
2.5. Laboratuvar Bulguları	9
2.6. Tanı	10
2.6.1. Tanı kriterleri	12
2.6.2. Evreleme	14
2.6.2.1. Durie-Salmon klinik evreleme sistemi	14
2.6.2.2. Uluslar arası evreleme sistemi(International staging system-ISS)	15
2.7. Prognoz	15
2.7.1. Sitogenetik	16
2.7.2. Plazma hücreli lösemi	16
2.8. Ayırıcı Tanı	17
2.8.1. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati	17
2.8.2. Smoldering multiple myeloma	18
2.8.3. Primer amiloidoz	18
2.9. Tedaviye Yanıt	18
2.10. Tedavi	22

2.10.1. Komplikasyonların tedavisi	22
2.10.1.1. İnfeksiyonlar	22
2.10.1.2. Kemik hastalığı, hiperkalsemi ve bisfosfonatlar	23
2.10.1.3. Renal yetmezlik.....	23
2.10.1.4. Anemi	24
2.10.1.5. Nörolojik komplikasyonlar	24
2.10.2. Spesifik Tedavi	25
2.10.3. İndüksiyon tedavisi	26
2.10.3.1. Genel bakış	26
2.10.3.2. Kök hücre transplantasyonunun planlanmadığı hastalarda ilk seçenek tedavi.....	28
2.10.4. Otolog kök hücre transplantasyonu.....	30
2.10.4.1. Hazırlama rejimleri.....	31
2.10.4.2. Yaş.....	31
2.10.4.3. Tandem transplantasyon	32
2.10.4.4. Renal yetmezlik.....	33
2.10.5. Allojeneik HCT.....	35
2.10.5.1. Myeloablative KHT	35
2.10.5.2. Non-myeloablative allojeneik kök hücre transplantasyonu	36
2.10.6. İdame tedavisi	38
2.10.6.1. Plato fazı	38
2.10.6.2. İnterferon alfa.....	38
2.10.6.3. Prednizolon	39
2.10.6.4. Talidomid.....	39
2.10.6.5. Dendritik hücre aşılması	40
2.10.7. Relaps ve rezistan myelom tedavisi	40
2.10.7.1. İnfüzyonel VAD.....	41
2.10.7.2. Talidomid.....	41
2.10.7.3. Lenalidomid	44
2.10.7.4. Bortezomib.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. İstatistik Analiz	50

4. SONUÇLAR.....	51
4.1. Tanı Anında Hasta Özellikleri	51
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR.....	72

KISALTMALAR

ABMTR	Otolog kan ve kemik iliği transplantasyonu grubu
BT	Bilgisayarlı tomografi
CR	Tam remisyon
C-VAMP	Siklofosfamid, vinkristin, adriamisin, metotreksat, prednisolon
DLI	Donör lenfosit infüzyonu
EBMTR	Avrupa kan ve kemik iliği transplantasyonu grubu
EFS	Olaysız sağkalım
FISH	Floresans <i>in situ</i> hibridizasyon
G-CSF	Granülosit koloni uyarıcı faktör
GVHD	<i>Graft versus host disease</i>
IBMTR	Uluslar arası kemik iliği transplantasyonu kuruluşu
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-6	İnterlökin-6
IMWG	Uluslar arası myelom çalışma grubu
ISS	Uluslar arası evreleme sistemi
KHT	Kök hücre transplantasyonu
MGUS	Önemi belirsiz monoklonal gammopati
MM	Multipl Myelom
MR	Manyetik rezonans
OS	Toplam sağkalım
PR	Kısmi remisyon
SMM	<i>Smoldering</i> multipl myelom
TBI	Tüm vücut ışınlaması
TRM	Transplant ilişkili mortalite
VAD	Vinkristin, adriamisin, deksametazon
VAMP	Vinkristin, adriamisin, metotreksat, prednisolon
VEGF	Vasküler endotel büyüme faktörü

ŞEKİLLER

4.1.	Tüm multipl myelom hastalarının toplam sağkalım eğrisi	52
4.2.	Tüm multipl myelom hastalarının olaysız sağkalım eğrisi	53
4.3.	VAD ve MP alan hastaların total sağkalımları.	54
4.4.	VAD ve MP alan hastaların olaysız sağkalımları	55
4.5.	Otolog kök hücre nakli yapılan hastaların toplam sağkalım eğrisi	56
4.6.	Otolog kök hücre nakli yapılan hastaların olaysız sağkalım eğrisi	57
4.7.	Kemoterapi veya otolog kök hücre transplantasyonu yapılmış hastaların total sağkalım eğrileri.....	58
4.8.	Kemoterapi veya otolog kök hücre transplantasyonu yapılmış hastaların olaysız sağkalım eğrileri.....	59
4.9.	İkinci sıra tedavide bortezomib alan hastaların total sağkalım eğrisi	60
4.10.	İkinci seçenek tedavi olarak bortezomib alan hastaların olaysız sağkalım eğrisi.....	61

TABLÖLAR

2.1.	Multipl Myelom için IMWG kriterleri.....	12
2.2.	Multipl myelom tanısı için WHO kriterleri	13
2.3.	Uluslar arası myelom çalışma grubu tedavi yanıt kriterleri	19
2.4.	Konsolidasyon tedavisi olarak otolog transplantasyonun sonuçları	34
4.1.	Paraprotein tipleri.....	51
5.1.	Otolog kök hücre transplantasyonuna karşılık konvansiyonel kemoterapi, Randomize çalışmaların sonuçları.....	68

1. GİRİŞ

Multipl myelom genellikle kemik iliğindeki tek bir klondan köken alan malign plazma hücrelerinin çoğaldığı bir hastalıktır. Kemik iliği mikroçevresi ile tümör hücreleri arasındaki etkileşimler sıklıkla kemik yıkımıyla sonuçlanır. Tümörün kendisi, ürünleri, ve konak yanıtı myelom için karakteristik olan kemik ağrısı, renal yetmezlik, enfeksiyon yatkınlığı, anemi ve hiperkalsemi gibi geniş semptom ve organ disfonksiyonlarına neden olur.

Tanı anında ortalama yaş 66'dır. Hastalık rutin taramalar sırasında şans eseri saptanabilirse de genellikle enfeksiyonlar, kemik yakınmaları veya renal yetmezlikle başvururlar.

Myelom hücreleri soliter plazmositom veya MGUS denilen serumda izole monoklonal paraprotein varlığıyla karakterli bir premyelomatöz durumdan gelişebilir. Hastaların çoğu tanı sırasında tedavi gerektirecek şekilde semptomatiktir.

Son 10 yılda myelomun tedavisinde son yıllarda büyük değişiklikler olmuştur ve artık standart tedavi destek tedavisinin yanı sıra infüzyonel kemoterapi kürlerini takiben genç hastalarda yüksek doz melfalan ve otolog transplanttır. Bu şekilde 65 yaşının altındaki hastalar ortalama sağkalım beklentisinde 2 katına çıkma ile 5 yıla ulaşma, %20 oranında 10 yıldan uzun yaşama şansı ve %50 tam morfolojik ve biyokimyasal remisyon elde etme şansını elde etmişlerdir.

Oral melfalan myelom tedavisine 50 yıl kadar önce girmiş ve o zamandan beri prednisolonla kombine halde bazı (özellikle yaşlı) hastaların standart tedavisi olmuştur. Yanıt oranı %40-60'tır; hiçbir hastada tam remisyon sağlanamaz ve ortalama sağkalım 24-30 aydır. Vincristin ve adriamisin'in sürekli infüzyonları dahil çeşitli kombinasyon kemoterapi rejimleri geliştirilmiştir fakat melfalan-prednisolon'a sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir. 27 randomize çalışmadaki 6633 hastayı içeren bir meta-analizde kombinasyon kemoterapisi MP ile karşılaştırılmıştır. Yanıt oranları kombinasyon tedavisiyle daha yüksek bulunmakla beraber (%60'a karşılık %53, $p<0,0001$) sağkalım süreleri arasında fark saptanmamıştır.

Tek başına deksametazon da %43'lük yanıt oranı ve VAD'a benzer sağkalım süresi ile hızlı yanıt sağlayabilir.

Pratikte 65 yaşın altındaki hastalara standart tedavi indüksiyon tedavisini takiben periferik kan kök hücre kurtarması ile yüksek doz melfalan'dır (200 mg/m²). Kök hücre transplantasyonu öncesi; hızlı yanıt elde edilmesi nedeniyle VAD veya C-VAMP sıklıkla remisyon indüksiyonunda kullanılır. Ototransplant ile tedavi ilişkili mortalite %10'un altındadır. Artık bu prosedür renal yetmezlikli veya 65 yaşın üzerindeki hastalar için de genişletilmektedir. Otolog transplant ile çeşitli çalışmalarda %21-44 arası tam yanıt oranları; 41-84 ay arası ortalama total sağkalım ve 21-42 ay arası ortalama olaysız sağkalım süreleri elde edilmiştir.

Myelomun biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanması hastalık patogenezinde kritik rol oynayan, myelom hücresi ve kemik iliği mikroçevresini hedef alan talidomid, lenalidomid ve bortezomib gibi biyolojik tedavilerin geliştirilmesinin önünü açmıştır. Bu tedavilerin kullanıma girmesinden önce relaps veya refrakter hastalarda ortalama total sağkalım en fazla 4-6 ay idi.

Talidomid ve analogları kemik iliğindeki artmış mikrodamar dansitesini hedefler. Tek ajan olarak relaps veya refrakter myelom hastalarında %37'lik bir yanıt oranı ve 2 yıllık %60 total sağkalım oranı elde edilmiştir. Yeni tanı hastalarda da tek ajan olarak %36; deksametazonla kombine olarak %72'lik yanıt oranı (%16 CR) elde edilmiştir.

Talidomid analogu lenalidomid relaps ve refrakter hastalarda %38'lik toplam yanıt oranına (%6 CR) ve %47 hastada hastalık stabilizasyonuna ulaştırmıştır.

Proteazom inhibitörü bortezomib ile relaps veya refrakter myelom hastalarında faz 2 çalışmalarda %4'ü CR; %6'sı *near* CR olmak üzere %35'lik toplam yanıt oranına ulaşılmıştır. Faz 3 çalışmalarında tek ajan olarak %38'lik toplam yanıt oranı oluşturmuştur. (%18 CR veya nCR) Ortalama total sağkalım 16,6 ay bulunmuştur.

Bu retrospektif çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Ünitesi'nde izlenen multipl myelom hastalarının genel özellikleri ve

standart tedaviye yanıtları ve sağkalım durumlarının belirlenmesinin yanı sıra yeni ajanlardan bortezomib'in etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Multipl myelom hemen her zaman monoklonal immünglobulin veya immünglobulin parçası üreten tek bir plazma hücresi ve plazmasitoid hücre klonunun neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu plazma hücre proliferasyonu genellikle osteopeni, osteolitik lezyonlar ile yaygın iskelet hasarı, hiperkalsemi, anemi ve bazen farklı organ ve dokularda plazma hücresi infiltrasyonuna neden olur. M proteininin fazla miktarda üretilmesi rekürren bakteriyel infeksiyonlar, renal yetmezlik ve nadiren hiperviskozite sendromuna yol açabilir. İlk kez 1844'te Solly ve ardından 1850'de MacIntyre tarafından tanımlanmışsa da 1889'da Kahler bir olgu tanımlayana kadar seyrek olarak tanınmıştır. Kahler aslında kendinden neredeyse 50 yıl önce Henry Bence Jones tarafından tanımlanmış olan idrar proteinini tanımış ve bu bulguyu klinik sendromla korele etmiştir. 1890'da plazma hücresinin bulunmasını takiben 1900'de multiple myelom kemik iliğindeki plazmositozla ilişkilendirilmiştir. Serum ve idrar protein elektroforezi ilk olarak 1939'da yapılabilmiş ve bunu 1953'te immünoelektroforez izlemiştir (1-2).

2.1. Etiyoloji

Multipl myelomun nedeni bilinmemektedir. Radyasyon, benzen ve diğer organik çözücülere maruziyetin veya böcek ilaçlarının rolü olabilir. Örneğin 50 raddan fazla radyasyona maruz kalan atom bombası kurbanlarında (3) uzun dönem yüksek doz radyasyona maruz kalan radyologlarda, nükleer santrallerin yakınlarında yaşayanlarda değil ama nükleer santrallerde çalışanlarda ve böcek ilacı kullanan çiftçilerde multipl myelom riskinde artış gözlenmiştir. Fakat bu olguların sayıları az olduğundan veriler çok ikna edici değildir (4).

1027 hastalık bir seride multipl myelom hastalarının 1. dereceden akrabalarında kanser öyküsü %42 oranında saptanmıştır. Myelom tanısından önce hastaların üçte birinden fazlasında tanımlanmış bir plazma hücre diskrazisi (ör:

MGUS, smoldering, indolent myelom, soliter veya ekstramedüller plazmositom veya AL amiloidoz) olduğu görülmüştür (5).

Genetik faktörlerin rolü kesin değildir. Çoğu aynı monoklonal paterne sahip MM kümelenmesi olan aileler bildirilmiştir (6).

2.2. Epidemiyoloji

Multipl Myelom ABD'deki tüm malign hastalıkların yaklaşık %1'ini ve hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturur (7).

Erkeklerde kadınlardan biraz daha sık ve zencilerde beyazların iki katı sıklıkta görülür. Bir seride tanıda ortalama yaş 66 (20-92 arası) olarak saptanmıştır (5).

Başka bir seride 5, 10 ve 20 yıllık sağkalımlar sırasıyla %31,%10 ve %4 olarak bildirilmiştir (7).

2.3. Patogenez

Multipl myelom bir B hücreli neoplazmdır ve myelom hücreleri postgerminal merkez kemik iliği plazmoblast veya plazma hücrelerinin transforme görevdaşlarıdır. Myelom patogenezine katkıda bulunmuş bir çok onkogenik olay tanımlanmıştır (8). İmmatür B hücrelerinin matür plazma hücreleri olması için gerekli olan bir çok DNA kırılması nedeniyle, B hücreleri zaten genetik olarak instabildir. DNA kırıkları somatik mutasyonlar ve izotip değişikliği için gereklidir. Bu nedenle genetik değişiklikler sıklıkla Ig ağır zincir bölgesinde 14q32'de meydana gelir. Bu bölge myelom hastalarının %75 civarında anormaldir (8).

Myelom hücreleri düşük proliferatif potansiyele sahip olduğu için konvansiyonel sitogenetikte (giemsa veya G-bantlama) kromozomal değişiklikler olguların ancak %30-50'sinde görülür. Hızlı bölünen myelom hücrelerinde (yüksek plazma hücresi işaretleme indeksi veya agresif hastalık) sitogenetik anormalliklerin saptanması daha kolaydır (9). Kromozom 13 anormallileri ve hipodiploidi kötü

sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca t(4;14), t(14;16), ve p53 delesyonu da kötü prognoz taşır (10,11).

Kemik iliği mikroçevresi ekstrasellüler matriks proteinleri, kemik iliği stromal hücreleri, vasküler endotelial hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar ve lenfositlerden oluşur. Myelom hücrelerinin ekstrasellüler matriks proteinleri ve kemik iliği stromal hücreleri ile etkileşimi, ilik mikroçevresine ait sitokinler ve anjiogenez gibi faktörler ile birlikte myelom patogenezinde önemli rol oynar (12,13).

Myelom hücrelerinin fibronektin'e adezyonu apoptozdan korunma sağlarken myelom hücrelerinin kemik iliği stromal hücrelerine bağlanması IL-6, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), tümör nekroz faktör α (TNF α), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve stroma kökenli faktör-1 gibi sitokinlerin transkripsiyon ve sekresyonunu indükler.

İnterlökin 6 myelom hücreleri için majör büyüme ve sağkalım faktörüdür. Proliferasyonu tetikler, deksametazona karşı korur, Mcl-1, Bcl-xL, c-Myc gibi anti apoptotik molekülleri *up-regüle* eder ve bu sayede myelom hücrelerinin ömrünü uzatır. IGF-1 kemik iliği stromal hücrelerinden salgılanır. Myelom hücrelerinde büyüme, sağkalım ve ilaç direncini artırır (12).

IL-6 myelom hücrelerinde VEGF ekspresyonu ve sekresyonunu uyarır. VEGF myelom ve plazma hücreli lösemi hücrelerinin büyüme ve göçünü tetikler, kemik iliği stromal hücrelerinde IL-6 üretimini artırır ve kemik iliği anjiogenezini artırır. TNF α myelom hücreleri ve kemik iliği stromal hücrelerinden salınır ve salınımı kemik hastalığı olan myelom hastalarında olmayanlara göre anlamlı ölçüde daha fazladır. Nükleer faktör κ B (NF- κ B) aktivitesinin artması myelomda tümör hücrelerinde uzun ömür ile ilişkili bulunmuştur (12,13). TNF α , NF- κ B'yi aktive eder, myelom hücrelerindeki bazı adezyon moleküllerini ve bunların ligandlarının ekspresyonunu *up-regüle* eder ve myelom hücrelerinin kemik iliği stromal hücrelerine bağlanmasının artırarak myelom hücre sağkalımını destekler ve apoptotik uyarana karşı korur. Stroma-kökenli faktör-1 myelom hücrelerinin çoğalmasını artırır, göçünü uyarır ve kısmi olarak deksametazonla uyarılan apoptoza karşı korur. Ayrıca kemik iliği stromal hücrelerinde interlökin 6 ve VEGF salınımı uyarır ve

kemoatraktan olarak görev yaparak myelom hücrelerini ilik mikroçevresinde tutar (12). Myelom hücreleri hastalığın erken evrelerinde sağkalım ve çoğalmaları için kemik iliği mikroçevresine tamamen bağımlıdır. Bu ayrıca kemoterapiye direnç te sağlar (epigenetik rezistans). Kemik iliği mikroçevresinde myelom hücreleri majör genetik değişiklikleri kazanır, stromadan bağımsız (ekstramedüller hastalık) ve kemoterapiye dirençli (genetik rezistans) hale gelir ve hastalığın transformasyonuna yol açar (14).

Myelom hücrelerinde apoptozun yokluğu antiapoptotik faktörlerin (bcl-XL, mcl-1, bcl-2) *up-regülasyonu*, apoptoz inhibitörlerinin *up-regülasyonu* ve FAS ve TNF ilişkili apoptoz indükleyici ligand tarafından indüklenen apoptoza direnç nedeniyledir (15,16). Bu antiapoptotik mekanizmalar mikroçevredeki sitokinler ve ligandlar tarafından uyarılır. Myelom başlangıçta tedaviye duyarlı iken çoğu olguda ilaç rezistansı kazanılır. Vinkristin ve doksorubisinle kümülatif tedavi ile tümör hücrelerinde çoklu ilaç direnç geni ve p-glikoprotein ekspresyonu arasında ilişki bildirilmiştir (17). Myelom hücrelerinin fibronektine $\beta 1$ integrinler aracılığıyla adezyonu ilaç direnci ile ilişkilidir.

2.4. Klinik Bulgular

Özellikle sırt ve göğüste kemik ağrısı tanı anında hastaların yaklaşık %60'ında bulunur. Halsizlik sıktır (%32) ve sıklıkla anemi ile ilişkilidir. Kilo kaybı %24 hastada mevcuttur. Hastalarda myelom komplikasyonlarına ait hiperkalsemi, renal yetmezlik veya amiloidozla ilişkili yakınmalar da olabilir.

Radikülopati en sık rastlanan nörolojik komplikasyondur. Ekstramedüller plazmositom veya kompresyon kırığı nedeniyle spinal kord basısı hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Periferik nöropati myelomda seyrek ve olduğunda genellikle amiloidoz'a bağlıdır. Seyrek görülen osteosklerotik myelom olgularının %75-100'ünde nöropati görülür. İntrakranial plazmositomlar ve leptomeningeal myelomatosis seyrek görülür (5,18).

İnfeksiyon insidansı artmıştır. En sık patojenler *S.pneumoniae* ve gram negatiflerdir. Bu enfeksiyon yatkınlığı normal plazma hücre fonksiyonunun supresyonu nedeniyle antikor yanıtının bozulması ve tedavi döneminde de nötropeni veya steroid tedavisi ile ilişkilidir.

2.4.1. Kemik hastalığı

Konvansiyonel grafiler tanıda hastaların yaklaşık %80'inde anormaldir. %60'a yakın hastada fokal litik lezyonlar vardır. Yaklaşık %20 hastada osteoporoz, patolojik kırıklar veya vertebral kompresyon kırıkları görülür. Hiperkalsemi %28 hastada vardır (5,18). BT veya MR kemik ağrısı olan ancak rutin grafileri normal olan hastalarda yararlıdır. MR ayrıca düşük hücre yükü olan myelomda progresyonun öngördürücüsü olarak değerli olabilir (19). Örneğin bir çalışmada *kemik surveyleri* normal olan 55 asemptomatik evre 1 myelom hastasında; spinal MR anormal olanlarda progresyon %47 oranında gözlenirken normal olanların %5'inde progresyon gözlenmiştir(20).

Standart *kemik surveylerinde* osteopeni veya fokal litik lezyon yokluğunda MR diffüz ve fokal kemik iliği lezyonlarını saptayabilir. Her iki görüntüleme yöntemi birbirini tamamlayıcı olabilir. 611 myelomlu hastaya hem aksiyal MR hem *kemik survey* yapıldığı bir çalışmada *kemik survey* negatif olan hastaların %52'sinde MR ile fokal lezyon saptanırken MR negatif olan %20 hastada da *kemik survey* ile fokal lezyon saptanmıştır (21).

2.4.2. Böbrek hastalığı

Tanıda hastaların neredeyse yarısında serum kreatinini yüksektir ve yaklaşık %20'sinde 2 mg/dl'nin üzerindedir. Renal yetmezlik myelomun başlangıç görüntüsü olabilir. Renal yetmezliğin iki major nedeni myelom böbreği(*cast* nefropatisi olarak ta bilinir) ve hiperkalsemidir.

Cast nefropatisi ana olarak distal ve toplayıcı tübüllerde presipite olmuş monoklonal hafif zincirlerden oluşan geniş, mumsu, katmanlı *cast*'lerin varlığı ile karakterizedir. *Dipstick* idrar tetkiki protein için negatiftir. Ayrıca bazı farklı renal hastalık türleri de myelomda görülebilir.

Bunlar primer (AL) amiloidoz ve hafif zincir depolanma hastalığıdır. Kontrast madde sonrası akut böbrek yetmezliği ve hafif zincirlerin proksimal tübül disfonksiyonuna neden olması ile Fanconi sendromu da bunların arasında sayılabilir (5,22).

2.5. Laboratuvar Bulguları

Normokrom normositer bir anemi ($Hb < 12 \text{ gr/dl}$) tanıda hastaların %78'inde varken hastalık seyrinde herhangi bir zamanda %97 hastada görülür. Rulo formasyonu hastaların yarıdan fazlasında bulunurken eritrosit sedimentasyon hızı %84 hastada $> 20 \text{ mm/saat}$, üçte birinde $> 100 \text{ mm/saat}$ 'tir. Lökopeni (beyaz küre sayısı $< 4000/\text{mm}^3$) %29, trombositopeni (trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$) %5 hastada görülür (5).

Multipl myelomda en önemli tanısal bulgu monoklonal bir M proteininin serum ve idrarda gösterilmesidir (%97 hastada). Bir seride serum protein elektroforezinde lokalize band veya pik %82 hastada, idrar immünfiksasyonda M proteini yaklaşık %75 hastada gözlenmiştir (5). Yine aynı seride serumda M ptoteini %51 Ig G, %21 IgA, %16 hafif zincir, %2 IgD, %2 biklonal, %0,5 IgM ve %7 nonsekretuar olarak saptanmıştır. Myelomda Kappa hafif zincir lambda'ya göre 2 kat daha sık görülür. İlgili olmayan immünglobulinlerin (örneğin IgG myelom için A ve M) düzeylerinde düşme %91 hastada görülür. Renal yetmezlik insidansı yalnızca hafif zincir sekrete eden myelomda diğer alt gruplara göre artmış iken nonsekretuar myelomda hafif zincir olmadığı için myelom böbreği de görülmez (5).

Multipl myelom tanısı tipik olarak kemik iliği incelemesiyle doğrulanır. Kemik iliği tutulumu diffüzen ziyade fokal de olabilir ve bu nedenle bazı hastalara tekrar veya multiple alanlardan kemik iliği aspirasyon ve biopsisi gerekebilir. Plazma

hücrelerindeki monoklonal immünglobulinin immünperoksidaz boyama ile tanımlanması otoimmün hastalıklar, metastatik karsinom, AIDS, karaciğer hastalığı veya enfeksiyonlara bağlı reaktif plazmositozdan ayırırda önemlidir (23).

2.5.1. Sitogenetik çalışmalar

Majör prognostik öneme sahip olan t(4;14), t(14;16), 17p- anomalilerini saptamak için sitogenetik ve FISH çalışmaları yapılabilir. Plazma hücrelerinin proliferatif etkinliği düşük olduğundan multipl myelomda konvansiyonel sitogenetik çalışma güçtür. Yalnızca %30-40 hastada anormal karyotip gösterilebilir. Delesyon 13 ve/veya hipodiploidinin gösterilmesi kötü prognozla ilişkilidir. Sıklıkla myelomdaki sitogenetik anormallikler 13q14 delesyonu gibi sık nümerik ve yapısal aberasyonlar gösteren kompleks karyotiplerle karakterizedir (24). Bir çalışmada 55 tane yeni tanı almış MM hastasından %39'unda anormal sitogenetik saptanmış ve bunlar anlamlı ölçüde daha düşük CR oranları ile ilişkili bulunmuştur. En önemli anomali kromozom 13 veya 11q'nun parsiyel veya tam delesyonu idi. Her iki anomaliye sahip hastalar ortanca toplam sağkalım süresi 12 ay ile en kötü prognoza sahipti (25,26). Bir diğer çalışmada 13q14 delesyonu konvansiyonel doz kemoterapiye yanıt oranı ve total sağkalımda anlamlı azalma ile ilişkiliydi. Olguların %47'sinde varolan bu anomali kötü sonuçlarla ilişkili en önemli bağımsız değişkendi (26).

İlk sıra tedavi olarak yüksek doz kemoterapi ve otolog transplant yapılmış 110 hastanın bildirildiği bir raporda iki en önemli kötü prognostik belirteç FISH ile saptanan kromozom 13 monozomi ve/veya delesyonu ve serum β -2 mikroglobulin düzeyinin >2,5 mg/l olması olarak bildirilmiştir. Bu kötü prognostik özelliklerden hiçbirini, biri veya ikisini taşıyan hastalar için ortanca sağkalım sırasıyla >11,47 ve 25 ay olarak bulunmuştur (26).

2.6. Tanı

Multipl myelom tanısından sıklıkla aşağıda belirtilen klinik prezentasyonlar nedeniyle şüphelenilir:

- Kemik ağrısı ile çekilen grafilerde saptanan litik lezyonlar
- Artmış serum total protein konsantrasyonu ve/veya idrar ve serumda monoklonal protein varlığı
- Açıklanamayan anemi gibi malignite düşündüren sistemik belirti ve bulgular
- Semptomatik veya insidental olarak bulunan hiperkalsemi
- Akut böbrek yetmezliği

2.6.1. Tanı kriterleri

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu semptomatik multipl myelom tanısı için aşağıdaki 3 basitleştirilmiş kriter üzerinde uzlaşmıştır (23) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Multipl Myelom için IMWG kriterleri

Multipl Myeloma (3 kriter de tutmalı)

1. Serum veya idrarda monoklonal protein varlığı
2. Kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin varlığı veya plazmositom*
3. Plazma hücre diskrazisiyle ilişkili olduğu düşünülen uç organ hasarı:
 - a. Hiperkalsemi
 - b. Litik kemik lezyonları
 - c. Anemi
 - d. Renal yetmezlik

Asemptomatik (smoldering) multiple myelom (SMM, her iki kriter de tutmalı)

1. Serum monoklonal protein düzeyi ≥ 3 g/dL ve/veya kemik iliği plazma hücreleri $\geq 10\%$
2. Uç organ hasarı yok

Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS, 3 kriterin tümü)

1. Serum monoklonal protein düzeyi < 3 g/dL
2. Kemik iliği plazma hücresi $< 10\%$
3. Plazma hücre diskrazisi veya B hücreli lenfoproliferatif hastalıkla ilişkili uç organ hasarı yok

*Yüzde belirtilmemiş. Hastaların %5'inde %10'dan az olabilir, fokal tutulum olabilir, en iyi MR veya PET ile gösterilebilir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri yukarıdaki IMWG kriterlerinden biraz farklıdır: (Tablo 2.2)

Tablo 2.2. Multipl myelom tanısı için WHO kriterleri

Majör kriterler

1. Kemik iliği plazma hücresi >%30
2. Biopside plazmositom
3. Serum veya idrarda monoklonal protein(M komponent) varlığı
Serum IgG >3.5 g/dL, veya
Serum IgA >2 g/dL, veya
İdrar Bence-Jones proteini >1g/24 saat

Minör kriterler

- a. Kemik iliği plazma hücreleri %10-30 arası
 - b. Yukarda belirtilen miktarlardan daha düşük monoklonal protein konsantrasyonları
 - c. Litik kemik lezyonlarının varlığı
 - d. Normal immünglobülin düzeylerinde normalin %50'sine kadar olan azalma
IgG <600 mg/dL, veya
IgA <100 mg/dL, veya
IgM <50 mg/dL
-

Tanı için: 1 majör+1 minör kriter veya a ve b'nin mutlaka dahil olduğu 3 minör kriter. Bu kriterler semptomatik, progresif hastalığı olan hastalarda bulunmalıdır.

2.6.2. Evreleme

25 yıl önce myelom hastaları az sayıda tedavi seçeneğine sahipken Durie ve Salmon (27) hemoglobin, paraprotein konsantrasyonu, böbrek ve kemik hastalığı ölçümleriyle sonuçları öngördürecek bir evreleme sistemi geliştirdiler. Modern tedaviyle bu prognostik beliteçlerin geçerliliği azalmıştır (28). Bu nedenle tüm dünyada 17 merkezden daha önce tedavi almamış 10.750 myelom hastasına dayanarak Uluslararası evreleme sistemi geliştirilmiştir.

2.6.2.1. Durie-Salmon klinik evreleme sistemi

Evre I: Düşük tümör kütlesi $<0,6 \times 10^{12}$ hücre/m²

Aşağıdakilerden tümü gereklidir:

Hb > 10 gr/dl

Serum IgG < 5 gr/dl

Serum IgA < 3 gr/dl

Normal serum kalsiyumu

İdrarda monoklonal protein atılımı < 4 gr/gün

Kemik lezyonu yok

Evre II: Orta hücre kütlesi Evre I veya III'e dahil olmayanlar

Evre III: Yüksek tümör kütlesi $>1,2 \times 10^{12}$ hücre/m²

Aşağıdakilerden biri yeterlidir:

Hb < 8,5 gr/dl

Serum IgG > 7 gr/dl

Serum IgA>5 gr/dl

Serum kalsiyumu >12 mg/dl

İdrarda monoklonal protein atılımı >12 gr/gün

Yaygın kemik lezyonları

A:Serum kreatinini <2 mg/dl

B:Serum kreatinini $\geq$ 2 mg/dl

2.6.2.2. Uluslar arası evreleme sistemi(International staging system-ISS)

Evre I: β -2 Mikroglobulin <3.5 mg/L ve serum albumini $\geq$ 3.5 g/dL

Evre II: Evre I veya III'e uymayanlar

Evre III: β -2 Mikroglobulin $\geq$ 5.5 mg/L

ISS, MGUS ve SMM'u multiple myelomdan ayırtetmeye yaramaz bu nedenle MGUS veya SMM'da değeri yoktur. Durie-Salmon evrelemesinin aksine ISS tümör yükünün güvenilir bir göstergesi değildir. Fakat ISS'in de prognostik önemi vardır. ISS evre I için median sağkalım 62, II için 44, III için 29 aydır.

2.7. Prognoz

1027 hastalık bir seride sağkalım için kötü prognostik faktörler (5):

Performans statusu ECOG 3 veya 4

Serum albümini <3 g/dl

Serum kreatinini $\geq$ 2 mg/dl

Trombosit sayısı <150.000/ μ l

Yaş ≥ 70

Beta-2-mikroglobulin $>4\text{mg/l}$

Plazma hücre işaretleme indeksi ≥ 1

Kalsiyum $\geq 11\text{ mg/dl}$

Hb $< 10\text{g/dl}$

Kemik iliğinde plazma hücre yüzdesi ≥ 50 olarak bulunmuştur.

2.7.1. Sitogenetik

Kromozomal değişikliklerin prognostik önemi konvansiyonel kemoterapi ile tedavi edilen 351 hastada çalışılmıştır (29).

Kötü prognoz (ortanca sağkalım 25 ay): t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), ve 17p13. Dikkat çekici olan t(4;14) kemoterapi duyarlı hastalıkla ilişkili olduğu halde yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu yapılsa bile yüksek relaps oranı ile ilişkilidir (29,30,31).

Orta prognoz (median sağkalım 42 ay): -13q14

İyi prognoz (median sağkalım 50 ay): tüm diğerleri

2.7.2. Plazma hücreli lösemi

Plazma hücreli lösemi multipl myelomun nadir bir varyantıdır. Tüm MM olgularının %1-4'ünde görülür. Tanı monoklonal plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile birlikte mutlak plazma hücre sayısı $2000/\mu\text{l}$ 'yi geçtiğinde konur. Plazma hücreli lösemide CD 56 negatifliği sıklıkla görülür. Prognoz kötüdür.

2.8. Ayırıcı Tanı

Multipl myelom ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulacak olan ana durumlar önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS), *smoldering* multipl myelom(SMM), primer amiloidoz ve metastatik karsinom'dur.

2.8.1. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati

Şu bulgularla karakterizedir: semptom olmaması, M komponentinin <3 gr/dl olması, kemik iliğinde <%10 plazma hücresi, litik lezyon, anemi, hiperkalsemi ve renal yetmezliğin olmaması.

MGUS ortalama yıllık %1 myeloma ilerleme riski taşır.

Daha yüksek M proteinin konsantrasyonu daha yüksek malignite ihtimali ile ilişkilidir. 3 g/dl'nin üzerindeki M protein düzeyleri genellikle aşikar myelomu işaret eder fakat bazı hastalar uzun dönem takipte stabil kalabilir (32,33).

Normal poliklonal veya *background* immünglobulin düzeylerinde düşme multipl myelom için tipiktir, fakat MGUS hastalarında da sıklıkla görülür (32,34).

İdrarda monoklonal hafif zincirlerin varlığı (Bence Jones proteinürisi) neoplastik bir süreç düşündürür. Fakat MGUS olup idrarda az bir miktar (<50 mg/gün) monoklonal hafif zincir atan ve uzun yıllar stabil kalan hastalar gözlenmiştir (35).

Kemik iliğinde %10'dan fazla plazma hücresi myelom için karakteristiktir fakat bu şekilde olan bazı hastalar stabil kalabilir. Plazma hücre morfolojisi nukleol gibi plazmoblastik özelliklere sahip değilseler (ki varsa bu durum myelom lehinedir) pek katkıda bulunmaz (36).

Torakolomber vertebraların MR görüntülemesi MGUS ve aşikar MM arasında eğer kemik semptomları ve normal kemik *survey* var ise ayırt etmede faydalı olabilir (37).

2.8.2. Smoldering multiple myeloma

Multipl myelomlu asemptomatik hastalar ve M-proteinin >3 g/dl ve/veya kemik iliğinde >%10 plazma hücreleri *smoldering* asemptomatik multipl myelom kriterlerini tamamlarlar. Aşıkam myelom’lu hastaların aksine bu hastalarda litik kemik lezyonu, anemi, hiperkalsemi veya diğem uç organ hasarı bulgusu yoktur.

SMM’lu 127 hastanın bir kesitsel çalışmasında aşıkam myelom’a ilerleme yılda %3,3 oranında gerçekleşmiştir (38).

2.8.3. Primer amiloidoz

Multipl myelomda olduğı gibi primer amiloidoz ve hafif zincir depolanma hastalığı monoklonal hafif zincirlerin aşırı üretimi ile ilişkili hastalıklardır. Klinik görünümlem farklıdır. Amiloid fibrilleri veya non-fibriler materyel birikimi ile nefrotik sendrom, kalp yetmezliği, hepatomegali ve diğem bulgular gelişir. Kemik iliğinde plazma hücre oranı genellikle %20’nin altındadır, litik lezyon yoktur ve Bence Jones proteinürisi miktarı orta derecelidir. Primer amiloidoz tanısı etkilenen dokuda (ör: abdominal yağ, kemik iliğı, rektum veya böbrek) amiloidin gösterilmesiyle konur.

2.9. Tedaviye Yanıt

Tümör yanıtının değermendirilmesi serum M protein ve/veya idrar hafif zincir ekskresyonundaki değışikliklere dayanarak yapılır. Ek olarak klinik yanıt yeni hiçbir myelom ilişkili organ veya doku hasarının gelişmemesini gerektirir. Uluslararası myelom çalışma grubunun yanıt kriterleri Tablo 2.3’te verilmiştir.

Tablo 2.3. Uluslar arası myelom çalışma grubu tedavi yanıt kriterleri

Yanıt kategorisi	Yanıt kriterleri¹
Sıkı tam yanıt(sCR)	Tam yanıt'a ek olarak normal serbest hafif zincir oranı ve immünhistokimya veya immünfloresanda ² kemik iliğinde klonal hücrelerin yokluğu ³
Tam yanıt(CR)	Serum ve idrar immünfiksasyon negatif ve yumuşak doku plazmositomlarında kaybolma ve kemik iliğinde $\leq 5\%$ plazma hücresi
Çok iyi kısmi yanıt(VGPR)	Elektroforez negatif ancak immünfiksasyonda saptanabilen serum ve idrar M proteini veya serum M proteininde $\geq 90\%$ azalma ve idrar M protein düzeyi < 100 mg/24 saat
Kısmi yanıt(PR)	Serum M proteininde $\geq 50\%$ azalma ve idrar M proteininde $\geq 90\%$ azalma veya < 200 mg/24 saat düzeyine düşme. Serum-idrar M proteinleri ölçülemezse etkilenen ve etkilenmeyen serbest hafif zincir düzey farkında $\geq 50\%$ azalma veya bunlar da ölçülemiyorsa kemik iliği plazma hücresinde $\geq 50\%$ azalma.
Stabil hastalık	CR, VGPR, PR veya progresif hastalık kriterlerine uymayanlar
Progresif hastalık	Serum veya idrar M komponentinde $\geq 25\%$ artış. Yeni kemik lezyonları veya yumuşak doku plazmositomları ortaya çıkması veya varolan plazmositom boyutlarında artış; başka nedene bağlanamayan hiperkalsemi (düzeltilmiş serum kalsiyum $> 11,5$ mg/dl) gelişmesi
Klinik relaps	Yeni yumuşak doku plazmositomları veya kemik lezyonların ortaya çıkışı; varolan litik lezyonlarda veya plazmositondarda artış, hiperkalsemi ($> 11,5$ mg/dl), hemoglobinde ≥ 2 g/dl düşüş, serum kreatinininde ≥ 2 mg/dl yükselme
CR'dan relaps	Serum veya idrar M proteininin immünfiksasyon veya elektroforezde tekrar saptanması; kemik iliğinde $\geq 5\%$ plazma hücresi; diğer progresyon bulgularının ortaya çıkması

¹:Tüm yanıt veya relaps kategorileri yeni tedavi başlanmasından önce yapılmış iki ardışık değerlendirmeyi gerektirir.

²:Klonal hücrelerin varlığı/yokluğu kappa/lambda oranına dayanır. Anormal kappa/lambda oranı analiz için minimum 100 plazma hücresi gerektirir. Anormal oran $> 4:1$ veya $< 1:2$ dir.

³:Tekrar kemik iliği yapılarak doğrulama gerekli değildir.

EBMTR, IBMTR ve ABMTR yanıt kriterleri kök hücre transplantasyonu yapılan hastalar için tanımlanmış olmakla birlikte kemoterapi alan hastalar için de uygulanabilir.

Tam yanıt(CR) aşağıdakilerden tümünü gerektirir:

Minimum 6 hafta süreyle orijinal paraprotein serum ve idrarda immünfiksasyonla tespit edilememesi. Oligoklonal immüntoparlanmayla uyumlu oligoklonal bandlar CR'ı ekarte ettirmez.

Kemik iliğinde $\leq 5\%$ plazma hücresi (Eğer >6 hf monoklonal protein yokluğu devam ediyorsa kemik iliği tekrarı gerekli değildir (nonsekretuar myelom dışında))

Litik lezyon sayı ve boyutunda artış olmaması

Yumuşak doku plazmositomlarının kaybolması

CR için tüm kriterleri değil bazı kriterleri tamamlayan hastalar kısmi yanıt (PR) olarak kabul edilir. PR için aşağıdakilerden tümü gereklidir:

En az 6 haftadır serum monoklonal paraproteininde $\geq 50\%$ azalma

İdrar hafif zincir ekskresyonunda $\geq 90\%$ veya günde 200 mg'a azalma

Yalnızca nonsekretuar myelom hastası için; kemik iliğinde plazma hücrelerinde $\geq 50\%$ azalma

Yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında $\geq 50\%$ azalma (radyografi veya fizik muayene ile)

Litik lezyon sayı veya boyutlarında artış olmaması

PR için tüm kriterler değil bazı kriterlerini tamamlayan hastalar minimal yanıt (MR) olarak kabul edilir. MR aşağıdakilerde tümünü gerektirir:

En az 6 hafta boyunca serum monoklonal proteininde $25-49\%$ azalma

İdrar hafif zincir atılımında %50-89 azalma (fakat >200 mg/24 saat düzeyinde)

Nonsekretuar myelom hastaları için; kemik iliği plazma hücrelerinde %25-49 azalma

Yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında %25-49 azalma

Litik kemik lezyon sayı veya boyutlarında artış olmaması

Plato fazı:

En az 3 ay stabil değerler(yanıtın değerlendirildiği zamanki değerin %25 aşağısı veya üzerinde)

CR'dan relaps aşağıdakilerden en az birini gerektirir:

İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar paraproteininin tekrar ortaya çıkması(en az bir kez konfirme edilmiş ve oligoklonal immün toparlanma dışlanmış)

Kemik iliğinde $\geq$ %5 plazma hücresi

Yeni litik lezyon veya plazmositomların gelişmesi veya rezidüel kemik lezyonlarında kesin artış

Başka nedene atfedilemeyen hiperkalsemi gelişmesi (>11,5 mg/dl)

Progresif hastalık (CR'da olmayan hastalar için)

Serum monoklonal paraprotein düzeyinde >%25 artış (ve mutlak olarak 0,5 g/dl artış)

24 saatlik idrar hafif zincir atılımında >%25 artış (ve mutlak olarak 200 mg/24 sa artış)

Kemik iliği plazma hücrelerinde >%25 artış (ve mutlak olarak en az %10 artış)

Varolan kemik lezyonları veya plazmositomlarda kesin artış

Yeni kemik lezyonları veya yumuşak doku plazmositomları ortaya çıkması

Başka nedene atfedilemeyen hiperkalsemi gelişmesi ($>11,5$ mg/dl)

Myelom için modern tedavilerle uzun dönem sağ kalım, bir miktar persistan hastalıkla da mümkünse de tam remisyona ulaşmak hedeflenmektedir. Tam remisyon yaşam kalitesi için bir belirteç ve sağkalım için bağımsız bir prognostik faktördür (28,39).

2.10. Tedavi

Multipl myelom için minimal kriterleri sağlayan tüm hastalarda tedavi endike değildir. *Smoldering* multipl myeloma veya asemptomatik evre I myelom hastaları uzun süreler stabil kalabileceği için tedavi endike değildir. M proteininde aşikar bir yükselme yakın gelecekte tedavi gerekeceğinin göstergesiyeen ciddi anemi, hiperkalsemi, renal yetmezlik, litik kemik lezyonları veya ekstramedüller plazmositomlar bu değişiklikler için başka bir açıklama tanımlanamazsa tedavi endikasyonu oluşturur. Kemoterapiye başlamak konusunda kuşku varsa en mantıklı yaklaşım hastayı 2 ay içinde tekrar değerlendirmek ve tedaviyi aşikar bir hastalık progresyonu görülene kadar ertelemektir.

2.10.1. Komplikasyonların tedavisi

2.10.1.1. Enfeksiyonlar

Kemoterapinin ilk 2-3 ayında enfeksiyon riski artmıştır. Bu enfeksiyonların üçte bir kadarı fatal olabilir ve birçok olguda kemoterapiyi kısıtlayabilir. Myelom hastalarında B hücre defektleri, hipogammaglobulinemi yanı sıra bozulmuş T hücre fonksiyonu da gösterilmiştir. Plato fazındaki myelomlu hastalarda yapılan bir çalışmada her ay 0,4 gr/kg dozunda intravenöz immünglobulinin profilaktik olarak verilmesinin enfeksiyon insidansını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (40). Klinik

olarak anlamlı enfeksiyöz olay sayısı az ve takip süresi kısa olduğu için morbidite ve mortalite üzerindeki klinik etkileri kesin değildir. Pahalı olduğu göz önüne alınarak rekürren enfeksiyonu olan hastalara saklanmalıdır.

2.10.1.2. Kemik hastalığı, hiperkalsemi ve bisfosfonatlar

Semptomatik veya asemptomatik hiperkalsemi myelom hastalarının %30'a kadar olan bir kısmında görülür ve tipik olarak aktif hastalık varlığında gelişir. Hızlıca tanınması ve tedavisi renal hasarı azaltır. Tedavisi intravenöz salin ile hidrasyon ve bisfosfonat tedavisidir. Birçok yeni myelomlu hasta tanı anında radyografilerde saptanabilir kemik hastalığına sahiptir ve %70-80'i bu nedenle semptomatiktir. Veriler bazı bisfosfonatların özellikle pamidronat gibi aminobisfosfonatların ve üçüncü kuşak zolendronik asitin en azından in vitro antitümör etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir (41). Klodronat, pamidronat, etidronat ve ibandronatın bir çalışmasının erken raporunun dahil olduğu 10 çalışmanın ele alındığı bir meta-analizde bisfosfonatların tedaviye eklenmesinin vertebral kırıkları ve ağrıyı azalttığı fakat mortaliteyi azaltmadığı sonucuna varılmıştır (42). Klodronat için 4 yıla kadar devam eden tedavi yararı gösterilmiş (43). Pamidronat için yarar esas olarak ilk 12 ayda gibi görünmektedir, 21. ayda yarar 12 aydan daha azdır (44). Uzun dönem kullanımında dikkat edilmesi gereken noktalardan biri çene osteonekrozudur.

2.10.1.3. Renal yetmezlik

Renal hastalık myelomda sık görülür. Başvuruda %30 kadar hastada bir derece renal fonksiyon bozukluğu varken %50'ye kadar olan bir kısımda hastalığın herhangi bir evresinde görülür. Diyaliz veya majör girişim gerektiren ileri renal yetmezlik %3-12 hastada vardır. Patogenez multifaktöryeldir fakat immünglobulinin hafif zincir komponentinin proksimal tübüler hasar yapabilme potansiyeli hafif zincir hastalığına sahip hastaları bu komplikasyona daha duyarlı hale getirir. Diğer faktörler dehidratasyon, hiperkalsemi, hiperürisemi, infeksiyon ve nefrotoksik ajan kullanımıdır. Daha seyrek olarak amiloidoz, hafif zincir depolanma hastalığı ve

plazma hücresi infiltrasyonu sorumludur. Hidrasyon sağlanmalı, hiperkalsemi ve enfeksiyonlar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Hidrasyon ve hiperkalseminin düzeltilmesiyle 48 saatte renal fonksiyon düzelmez ise Nefroloji görüşü alınmalıdır. Renal biopsi tedaviye yön vermek açıdan faydalıdır fakat şart değildir. Olası sonuçlar:

- a. Akut tübüler nekroz, genellikle zaman içinde kendiliğinden düzelecektir
- b. Amiloid ve hafif zincir depolanma hastalığı: primer hastalığın kontrolü dışında diğer yaklaşımlara yanıt vermez.
- c. *Cast* nefropatisi: hafif zincir konsantrasyonunun hızlıca azaltılması ile düzelir.

Cast nefropatisinde plazma değişimi teorik olarak yararlıdır ancak elde bulunan yalnızca iki küçük randomize çalışmanın sonuçları çelişkilidir (45,46).

2.10.1.4. Anemi

Anemi başvuru hastaların üçte ikisinde vardır, rekürren veya progresif hastalıkta daha sık görülür. Genellikle tedaviye yanıtla iyileşir. Geleneksel olarak semptomatik anemi transfüzyonla tedavi edilir. Eritropoetin ile ilgili gözlemsel çalışmalarda anlamlı olarak hemoglobin konsantrasyonunda düzelme transfüzyon ihtiyacında azalma ve yaşam kalitesinde düzelme bildirilmiştir. Progresif hastalığa sahip hastalarda yanıt gözlenmemiştir (47). Myelom hastalarını içeren randomize, çift kör, placebo kontrollü çalışmada eritropoetin alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda transfüzyon ihtiyacında azalma ve hemoglobin düzeylerinde yükselme bildirilmiştir (48,49).

2.10.1.5. Nörolojik komplikasyonlar

Kord basısı: Medikal bir acildir, 24 saat içinde tanı ve tedavi gerektirir. Deksametazon ve lokal radyoterapi acilen başlanmalıdır. Spinal instabilite dışında acil cerrahi endike değildir (48).

Periferal nöropati: Myelomda başvuruda perifereal nöropati seyrektr. Var olduğuunda amiloidoz veya osteosklerotik myelomla ilişkilidir (50). Vinkristin, talidomid, bortezomib gibi ilaçların kullanımı periferal nöropatiye yol açabilir veya varolan nöropatiyi artırabilir.

Hiperviskozite: Hiperviskozite sendromu yüksek paraprotein düzeylerine sahip hastalarda özellikle IgA ve IgG3 myelomda görülür. Semptomatik hastalar acil olarak plazma değişimi ile tedavi edilmelidir.

2.10.2. Spesifik Tedavi

Hastalar semptomatik veya asemptomatik olarak ayrılıp tedavi endikasyonu konulduktan sonraki aşama hastanın kök hücre kurtarması ile birlikte yüksek doz kemoterapi için uygun olup olmadığının belirlenmesidir (51). Bu kararı vermede göz önünde bulundurulan kriterler genellikle yaş, performans durumu ve komorbid medikal durumları içerir. Bu parametrelerde ve uygulanmalarında değişkenlik mevcuttur. Örneğin yaşla ilgili olarak ilk çalışmalar 65 yaşından genç hastaları çalışmaya almak eğiliminde idi. Daha yeni çalışmalar 70 yaşın üstünde de transplantın güvenli olduğunu göstermiştir (52,53). Diğer yandan yüksek riskli kromozomal anormallikleri olan hastaların otolog transplantasyondan sonra kısa zamanda progresyon gösterdiğine işaret eden veriler sonucunda genç hastaların bile standart yaklaşımlara aday olamayabileceği düşünülmüştür.

Birkaç yıl öncesine kadar transplantasyona uygun olmayan hastalarda standart kemoterapi melfalan prednisolon idi. Bu rejimin oral, ayaktan kullanılabilir olma kolaylığı vardır ve genellikle iyi tolere edilir (54). Dahası kombinasyon kemoterapisi daha hızlı yanıt ve daha fazla toplam yanıt oranları ortaya koysa da bu farklar MP ile elde edilenin üstünde bir sağkalım avantajı sağlayamamıştır (54). Son dönemlerde myelomun patogenezi ve patobiyolojisi alanındaki bilgi patlaması ve ilaç sanayisindeki gelişme sayesinde yeni standartlar gelişmektedir.

2.10.3. İndüksiyon tedavisi

2.10.3.1. Genel bakış

Daha önceden tedavi almamış multipl myelom hastalarında konvansiyonel kemoterapi farklı oranlarda parsiyel yanıtı neden olurken nadiren tam remisyonla sonuçlanır. İlk kemoterapi seçimi büyük oranda hastanın otolog kök hücre transplantasyonu için aday olup olmamasına bağlıdır. Otolog için aday olanlarda periferik kök hücreler en iyi hasta alkileyici ajanlara maruz kalmadan önce toplanır.

Yaş, kötü performans durumu veya komorbiditeler nedeniyle otolog kök hücre transplantasyonu için aday olmayan hastalarda alkileyici ajanlarla kemoterapi tercih edilen tedavi seçeneğidir (55,56). Renal yetmezlikte ağır myelotoksisiteyi önlemek için dozunun azaltılması gerekeceği için melfalan uygulanması zordur. Tek deksametazon veya thal/dex veya MPT, hızlı bir yanıt gerekli ise MP'ye tercih edilebilir.

Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu adayı hastalarda amaç kök hücre mobilizasyonunu engellemeden hızlıca sitoredüksiyon sağlamaktır. Vinkristin, adriamisin, deksametazon (VAD) veya benzeri infüzyonel rejimler örneğin vinkristin, adriamisin, metotreksat ve prednizolon(VAMP) veya VAMP+siklofosfamid(C-VAMP) en sık kullanılan rejimlerdir. Bu rejimler yüksek yanıt oranı ve %10-25'lik tam yanıt oranlarına sahiptir (57,58).

Bu rejimlerin dezavantajı önemli oranda kateter enfeksiyonu ve trombozu insidansı ile sonuçlanan santral yol gereksinimidir. Hollanda Belçika Hematoonkoloji grubu (HOVON) VAD'ın hızlı infüzyon olarak verilmesini araştırmış ve %67'lik bir yanıt oranı gözlemlemişlerdir (59). Bir seçenek te VAD'ın oral eşdeğeri olarak geliştirilen oral idarubisin ve deksametazon (Z-Dex) kullanımıdır. Benzer yanıtlar elde edilmiştir (60). Kök hücre transplantasyonu öncesi indüksiyon tedavisi olarak VAD ile Z-Dex'in karşılaştırıldığı bir randomize çalışmada toplam yanıt oranı VAD için %74, Z-Dex için %58 olarak bulundu. Yanıt oranındaki tahmini fark %16 idi ($p=0.075$). Bu çalışma Z-Dex'in VAD'a uygun bir

oral alternatif olabileceğini göstermiş fakat denklik açısından yeterli kanıt oluşturamamıştır (61).

VAD tipi rejimlerde etkinin çoğunun deksametazon sayesinde olduğu düşünülmüştür. Randomize olmayan bir çalışmada tek başına yüksek doz deksametazon yeni tanı hastaların %43'ünde yanıt oluşturmıştır (62). Başlangıç tedavisi olarak yüksek doz deksametazon alan 35 hasta ile VAD alan 72 hastanın sonuçları karşılaştırıldığında yüksek doz deksametazonla yanıt oranı %63, VAD ile %74 olarak bulunmuştur ($p=0,25$). Post transplant bir yılda progresyonsuz ve toplam sağkalımda anlamlı fark gözlenmemiştir (63). VAD'daki gibi muhtemelen Z-Dex'te de etkinin çoğu deksametazona bağlı gibi görünmektedir. Relaps refrakter hastalarda tek ajan idarubisinle çok az bir etki görülmüştür.

Kanıtlar talidomidin deksametazonla kombine halde ilk seçenek tedavi olarak etkili olduğunu düşündürmüştür. Bir faz II çalışmada yüksek riskli 50 hastanın %64'ünde 200 mg/gün talidomid ve yüksek doz deksametazonla major yanıt ulaşılmıştır (64). Bu etkiler başka bir doz belirleme çalışmasında doğrulanmıştır. Talidomid'in 100-400 mg/gün ve deksametazon'un 20 mg/m² verildiği bir çalışmada %72 lik bir toplam yanıt oranı elde edilmiştir (65). Yeni tanı hastalarda yapılan bir faz III çalışmada yüksek doz deksametazon veya yüksek doz deksametazon + talidomid 200 mg/gün karşılaştırılmış ve kombinasyon rejimiyle %63 toplam yanıt, %4 tam yanıt oranına ulaşılırken tek başına deksametazonla %41 toplam yanıt ulaşılmıştır ($p<0,05$) (66).

Otolog transplantasyon öncesi infüzyonel VAD ile thal-dex'i karşılaştıran retrospektif eşlenmiş olgu kontrol çalışmada thaldex'in anlamlı olarak daha fazla toplam yanıt oranı(%76ya karşılık %52), immünglobulin düzeylerinde daha fazla azalma ile sonuçlandığı görülmüştür. Thal-dex ile DVT daha sık iken (%15e karşılık %2) VAD ile de granülositopeni daha sık gözlenmiştir (%12'ye karşılık %0). Her iki kolda da benzer oranlarda (%91) başarılı kök hücre mobilizasyonu sağlanmıştır (67). Thal-dex 2006'da ABD'de FDA tarafından yeni tanı myelom tedavisi için onaylanmıştır.

Kök hücre tedavisi öncesi tedavi süresi genellikle 4-6 aydır ve genellikle maksimum yanıt bu sürede elde edilir.

2.10.3.2. Kök hücre transplantasyonunun planlanmadığı hastalarda ilk seçenek tedavi

Bu hastalar genellikle daha yaşlı ve performansı daha düşük hastalardır. Tedavinin amacı minimal tedavi ilişkili toksisite ile yanıt elde etmektir. Ağızdan verilen melfalan-prednisolon hastaların %50-60'ında objektif bir yanıt ve 2-3 yıllık bir ortalama sağkalımla sonuçlanır (68). Geniş bir meta-analiz oral melfalan-prednisolon kombinasyonunun IV ilaçları içeren kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğunu göstermiştir (69). MP ile melfalan + deksametazonun karşılaştırıldığı randomize çalışma deksametazonla ek yarar değil daha fazla toksisite ortaya koymuştur (69). Her tedavi siklusu başlangıcından itibaren her 3 haftada bir beyaz küre ve trombosit sayıları ölçülmeli, melfalan dozu hafif bir siklus ortası sitopeni gelişecek şekilde ayarlanmalıdır.

Melfalan prednisolona talidomid eklenmesi ile ilgili yapılmış çalışmalar vardır. Daha önce tedavi almamış 60 yaş üzeri 49 hastayla yapılan bir faz II çalışmasında 6 aylık MPT rejiminde toplam yanıt oranı %84, tam yanıt oranı %18 olarak gözlenmiştir. Toksisite kabul edilebilir oranlarda olmak üzere hematopoetik toksisite, nörotoksisite, kabızlık ve enfeksiyon olarak gözlenmiştir. Yüksek tromboemboli insidansı (%20) nedeniyle protokol ilk 4 tedavi siklusları boyunca enoksaparin ile antikoagülan profilaksi eklenerek modifiye edilmiştir (70).

MPT rejiminin oral MP ile karşılaştırıldığı bir prospektif randomize çalışmada ortalama 15-18 aylık takipte elde edilen sonuçlar (94): Tam yanıt +near CR oranları MPT için %28, MP için %7; toplam yanıt MPT için %76, MP için %48 olarak elde edildi. 2 yıllık olaysız sağkalım oranları sırasıyla %54 ve %27, tedavi ilişkili mortalite sırasıyla %8 ve %5 idi. 3 yıllık toplam sağkalım oranları sırasıyla %80 ve %64 olarak istatistiksel anlamlı farklılık göstermemekteydi. 9 ayda sağkalım eğrileri MPT kolunda artmış ölüm oranı nedeniyle kesişti, 9. ayda sağ olanlarda 3 yıllık toplam sağkalım MPT alanlarda anlamlı olarak daha iyiydi. Yan etkiler MPT

kolunda daha sıkı, MPT alanların %33'ünde talidomid kesilmek zorunda kaldı (71).

Fransız Myelom grubunun (IFM) MP, MPT ve orta doz melfalan (100 mg/m²) ile tandem otolog transplant'ı 65-75 yaş arası yeni tanı myelomlu hastada karşılaştırdığı çalışmada ortalama 32 aylık takipte ortalama progresyonsuz sağkalım süreleri MP, transplant ve MPT kolları için sırasıyla 17,19 ve 28 ay olarak bildirilmiştir. Buna karşılık gelen toplam sağkalım süreleri 30,39 ve 55 yıl idi. Progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım MPT ile diğer iki tedavi koluna göre anlamlı ölçüde daha iyi olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada anlamlı sağkalım avantajına dayanarak yüksek doz (200 mg/m²) melfalan ile standart otolog kök hücre transplantasyonu için aday olmayan veya istemeyen hastalarda standart MP rejimi yerine MPT önermek mantıklı olabilir. 75 yaş üstü hastalarda bu verilerin uygulanabilirliği kesin olmadığı için bu grupta MP hala standart tedavidir (72,73). MPT rejimi tüm hastalarda tromboprofilaksi gerektirir.

Multipl myelomda ikinci sıra tedavi için onaylanmış olan proteazom inhibitörü bortezomib daha önce tedavi almamış hastalarda tek başına veya diğer ajanlarla kombine olarak da kullanılmıştır (74,75). Bir çalışmada toplam yanıt oranı %88, tam veya tama yakın yanıt oranı %25 olarak bulunmuştur (74). Daha önce tedavi almamış yaşlı hastaların dahil edildiği bir faz I/II çalışmada bortezomib, melfalan, prednisolon kombinasyonu ile ulaşılan tam yanıt %32, toplam yanıt %89, 16 aylık olaysız sağkalım %83, toplam sağkalım %90 olarak kaydedilmiştir (76).

Glomerüler filtrasyon hızı <40-50 ml/dk ise melfalan dozunun %50 azaltılması, GFR<30 ml/dk ise kullanılmaması önerilir. Siklofosfamidde GFR 10-50 ml/dk arası için %25, GFR<10 ml/dk için %50 doz azaltılması önerilir. Vinkristin, doksorubisin ve deksametazon renal yetmezlikte doz ayarlaması gerektirmez ve ciddi renal yetmezlikli hastalarda bile kullanılabilir (77). Bu tabloda yüksek doz deksametazon tek ajan olarak etkilidir ve santral yol sağlanması beklenmeden 'hemen' uygulanabilirliğiyle pratik bir tedavidir. Talidomidin farmakokinetiği renal yetmezlikte değişmez. Diyalizde klirensi artar fakat ek doz gerekmiyor gibi görünmektedir. Doz değişikliği önerilmez. Hiperkalemi ve tümör lizis sendromu olguları rapor edilmiştir (78).

Tedaviye maksimum yanıtı ulaşıldıktan sonra 3 ay daha devam edilmelidir. Randomize çalışmalar bu süreden sonra tedaviye devam etmenin yararını gösterememiştir (79,80).

2.10.4. Otolog kök hücre transplantasyonu

Periferik kan kök hücreleri *engraftment* daha hızlı olduğu ve daha az tümör hücresi kontaminasyonu olduğu için kemik iliği hücrelerine tercih edilir (81). Alıcının kilosu başına CD 34+ hücrelerin mutlak sayısı kök hücre ürünün yeterliliği için en güvenilir ve pratik metoddur.

Yeni tanı 65 yaşından küçük Durie Salmon evre II/III myelom hastalarında ilk tedavi olarak yüksek doz kemoterapiyi standart tedavi ile karşılaştıran 4 adet çalışma yayınlanmıştır. IFM 90 çalışmasında 200 hasta yüksek doz kemoterapi ve kök hücre kurtarması ile standart kemoterapiye randomize edilmiştir. Yüksek doz tedavi kolunda olaysız ve toplam sağkalım anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır (82). Ortanca 7 yıllık takipte güncellenen sonuçlarda halen anlamlı olarak daha iyi olaysız sağkalım (%16 ya karşı %8;p=0,01) ve toplam sağkalım(%43'e karşı %25; p=0,03) elde edilmiştir (82).

MRC VII çalışmasında (83) ABCM (adriamisin, bleomisin, siklofosfamid, mitomisin-C) ile C-VAMP'ı takiben yüksek doz kemoterapi verilmiş yüksek doz tedavi kolunda anlamlı olarak daha uzun olaysız ve total sağkalım saptanmıştır.

MAG91 çalışmasında (84) olaysız sağkalımda anlamlı uzama saptanmış fakat total sağkalımda uzama gözlenmemiştir. Bu muhtemelen ilk olarak konvansiyonel kemoterapi almış hastalarda relapsta yüksek doz tedavi uygulanmasına bağlıdır.

PETHEMA çalışmasında yalnızca ilk kemoterapiye yanıtı hastalar randomize edilmiştir. Ortanca 66 aylık takipte yüksek doz tedavi tam yanıt oranını anlamlı olarak artırmakla birlikte olaysız veya total sağkalımda anlamlı fark saptanmamıştır (85).

Yüksek doz tedavinin indüksiyondan hemen sonra yapılması ile relapsta yapılmasının sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada erken olarak yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların daha iyi olaysız sağkalım, daha uzun semptomsuz süre ve daha iyi yaşam kalitesine sahip oldukları gösterilmiştir. Erken yüksek doz tedavi grubunda ortanca olaysız sağkalım 39 ayken geç YDT grubunda randomizasyondan ölüme veya standart tedavi başarısızlığına kadar geçen ortanca zaman 13 ay olarak bulunmuştur (86).

2.10.4.1. Hazırlama rejimleri

Bir randomize çalışmada melfalan 200 mg/m² ile melfalan 140 mg/m² ve tüm vücut ışınlaması karşılaştırılmıştır (87). Tüm vücut ışınlaması kullanımı artmış toksisiteyle ilgili bulunmuştur. Olaysız sağkalım her iki kolda birbirine yakınsa da TBI kolunda total sağkalım anlamlı olarak daha kısa olarak bulunmuştur. 821 hastalık bir retrospektif analizde busulfan ve melfalan ile daha iyi sonuçların elde edilebileceği düşünülmüştür (88). Yüksek doz melfalanla busulfan-melfalanın karşılaştırıldığı küçük bir randomize çalışmada Busulfan Melfalan lehine bir olaysız sağkalım eğilimi gösterilmiştir (89). Şimdilik herhangi bir rejimin 200 mg/m² melfalana üstünlüğünü kesin olarak gösteren bir veri yoktur.

2.10.4.2. Yaş

Yukarıda belirtilen çalışmalarda yaş için üst sınır 60-65 yaş idi. Fakat tek merkezli bir çalışmanın verileri 65 yaş üstünde de sonuçların daha genç yaştaakilere benzer olduğunu düşündürmektedir. 65 yaş ve üstündeki hastaların daha genç hastalarla eşleştirildiği bir çalışmada tedavi ilişkili mortalite yaşlılarda daha yüksek iken; olaysız sağkalım ve total sağkalım benzer bulunmuştur (90). Benzer fakat daha küçük bir çalışma >65 yaş hastalarda transplant ilişkili mortalite ve total sağkalımda anlamlı fark göstermemiştir (91). ABMTR verilerine göre 110 tane 60 yaş üstü hastanın 60 yaş altında 382 hastayla karşılaştırılmasında transplant ilişkili mortalite, olaysız sağkalım ve total sağkalımda anlamlı fark gözlenmemiştir (92).

70 yaşın üzerindeki hastaların bir serisinde melfalan 200 mg/m² 'nin toksisitesinin %16'lık bir transplan ilişkili mortalite oranı ile arttığı bildirilmiştir (93). Bir çalışmada da 75 yaşa kadar olan 71 hastada 2-3 siklus orta doz melfalan 100 mg/m² ile otolog kök hücre transplantasyonunun kontrol grubuna göre uzamış olaysız sağkalım ve total sağkalım sağladığı ve güvenli olduğu gözlenmiştir (94).

Kök hücrelerinin mobilizasyonu için optimal rejim net değildir. Siklofosfamid(1,5-4 gr/m²) ardından G-CSF yaygın olarak kullanılan rejimdir. Toplanan kök hücrelerin monoklonal antikor ve/veya CD 34+ kök hücre seçimi tümör hücreleriyle kontaminasyonu azaltır fakat relaps riskinde azalma gözlenmemiştir (95).

2.10.4.3. Tandem transplantasyon

Ardışık tandem transplantasyon ilk olarak 80'lerin sonlarında Barlogie ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (96). İlk transplantasyonla remisyona girmeyen hastaların ikinciden sonra girebilecekleri gösterilmiştir. Geniş, randomize olmayan bir çalışmada VAD indüksiyonundan sonra ardışık iki transplant ile tam yanıt oranında artış bildirilmiştir (97).

Başka bir retrospektif çalışmada tandem transplant ile tek bir transplanta göre küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım oranına ulaşılmıştır (85 aya karşı 67 ay)(98).

IFM 94 çalışmasında 60 yaşın altında 403 yeni tanı almış hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara VAD verilmiş ve takiben 140 mg/m² melfalan ile tek otolog kök hücre transplantasyonu veya ilki 140 mg melfalan ikincisi 140 mg melfalan ve TBI ile olmak üzere çift otolog kök hücre nakli gruplarına randomize edilmişlerdir. 6 yıl sonunda ortalanca EFS ve OS çift YDT kolunda daha iyi olarak bulunmuştur (99). Ortanca total sağkalım 58 aya karşılık 48 ay olarak saptanmıştır (p=0,01). Sağkalımdaki fark 4 yıllık takip sonunda belirginleşmiştir ve 7 yılda remisyonda olan hastaların oranı %20'ye karşılık %10 olarak bulunmuştur.

Bologna 96 çalışmasında tandem transplant için 3 yıllık takipte toplam sağkalım için fark saptanmazken olaysız sağkalım için anlamlı bir yarar gözlenmiştir (100). Remisyon süresinde de anlamlı olarak uzama gözlenmiştir. Başka bir çalışmada tek transplant grubuna 2 kez 70 mg/m² lik dozlarda olmak üzere 140 mg/m² melfalan kök hücre kurtarması olmaksızın verilirken tandem transplant kolundakilere aynı rejimi takiben siklofosfamid ve tüm vücut ışınlaması kök hücre kurtarması ile verilmiştir. 27 aylık takipte toplam ve olaysız sağkalımda gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Fakat bu çalışmadaki hazırlama rejiminin optimum rejim olmadığı yönünde eleştirilerde bulunmaktadır (101).

Yukarıdaki verilere dayanılarak planlı tandem transplantasyonun yararının net olmadığı söylenebilir. Alternatif bir yaklaşım relaps durumunda ikinci bir transplanta imkan tanıyacak miktarda kök hücre toplanmasıdır.

2.10.4.4. Renal yetmezlik

Renal yetmezlik myelomun morbidite ve mortalitesini artırsa da kök hücre toplama kalitesi veya otolog kök hücre transplantasyonu sonrası engraftment üzerine olumsuz etkisi yoktur (102). Renal yetmezlikli hastalarda kök hücre transplantasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda TRM %5-29 arası oranlarda bildirilmiştir (103).

Serum kreatinini >2,0 mg/dl olan otolog kök hücre transplantasyonu yapılmış olan myelomlu hastalarda 81 hastalık toplam hasta grubunda ortalama toplam sağkalım >53 ay, diyaliz bağımlı olan 38 hasta için >51 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada diyaliz hastalarından yalnızca 2 tanesi transplant sonrası parsiyel olarak renal fonksiyonlarını kazanmıştır (102). Başka bir çalışmada 17 hastanın 4'ü post-transplantasyon ortalama 5 aylık sürede diyaliz ihtiyacından kurtulmuştur (104).

Kök hücre naklinin kemoterapiye üstünlüğünü gösteren randomize çalışmalar esas olarak serum kreatinini <2,0 mg/dl olan hastalarda yapılmıştır. Renal yetmezlikli hastalarda kök hücre transplantasyonu dikkatle yapılmalıdır. Hazırlama rejimi olarak kullanılan melfalan dozu serum kreatinini >2,0 mg/dl olan hastalarda 140 mg/m²'ye düşürülmelidir.

Tablo 2.4. Konsolidasyon tedavisi olarak otolog transplantasyonun sonuçları (18, 19, 22, 25, 52, 59, 83, 84, 85, 94, 97, 99, 100, 106,107, 108, 109, ve 110)

Çalışma	Ortanca yaş	CR oranı	Ortanca Toplam sağkalım(ay)	Ortanca olaysız sağkalım(ay)
Attal ve ark. ¹ 1996(52)(n=200)	57	-	-	-
Tek transplant		22	57	28
Konvansiyonel tdv.		44	44	18
P		<0,001	0,03	0,01
Child ve ark. ¹ 2003(83)(n=407)	<65	-	-	-
Tek transplant		44	54,1	31,6
Konvansiyonel tdv.		8	42,3	19,6
P		-	0,04	<0,001
Palumbo ve ark. ¹ 2003(106)(n=195)	<70	-	-	-
Tek transplant		29	62	28
Konvansiyonel tedavi		6	43	16
P		<0,001	<0,001	<0,001
Ferland ve ark. ¹ 1999(84)(n=190)	55-65	-	-	-
Tek transplant		-	55	24
Konvansiyonel tedavi		-	50	19
P		-	>0,05	-
Blade ve ark. ¹ 2003(85)(n=164)	56	-	-	-
Tek transplant		30	65	42
Konvansiyonel tedavi		11	67	33
P		0,002	>0,05	>0,05
Ferland ve ark. ¹ 1993(107)(n=63)	44			
Tek transplant		20	59	43
Harousseaeu ve ark. ¹ 1995(108)(n=133)	52			
Tek transplant		37	46	33
Vesole ve ark. ¹ 1996(109)(n=496)	50			
Tek transplant		36	41	26
Powles ve ark. ¹ 1997(105)(n=195)	52			
Tek transplant		53	54	25
Allegre ve ark. ¹ 1998(110)(n=259)	52			
Tek transplant		51	36	36
Barlogie ve ark. ² 1999(97)(n=231)	51			
İki transplant		41	68	43
Björkstrand ve ark. ³ 2001				
Tek transplant(n=1380)			67	
İki transplant(n=441)			85	
Desikan ve ark. ² 2001(25,111)				
İki transplant(n=1000)	53	44	60(%40)	60(%25)
İki transplant(n=515) ^a	-	-	84(%31)	84(%18)
Sirohi ve ark. ² 2002(112)(n=451)	53			
Tek transplant		59	68,4	28

Tablo 2.4'ün devamı				
Attal ve ark. ² 2003(99)(n=399)	52			
Tek transplant		34	48	25
İki transplant		35	58	30
P		-	0,01	0,03
Cavo ve ark. ¹ 2002(100)(n=220)				
Tek transplant	N/A	21	56	25
İki transplant		24	60	34
P			>0,05	0,05
Ferland ve ark. ¹ 2001(113)(n=193)				
Tek transplant	N/A	42	27 ölüm	41 olay
İki transplant		37	22 ölüm	43 olay
P			>0,05	>0,05
Segeren ve ark. ¹ 2003(59)(n=261)	55			
Tek transplant [¥]		13	50	21
İki transplant [‡]		29	47	22
P		0,002	0,41	0,28

N/A:ulaşılamaz

¹: Randomize

²: *intention-to-treat* analiz

³: Karşılıklı çift analizi

^a: Analiz tarihinden 5 yıl önce transplante edilmiş 1000 hastalık altgrup

[¥]: iki 70 mg/m² olarak 140 mg/m² melfalan, kök hücre kurtarma olmaksızın

[‡]: Aynı rejim artı siklofosfamid 120 mg/kg ve 9 Gy total vücut ışınlaması

2.10.5. Allojeneik KHT

2.10.5.1. Myeloablatif KHT

Allojeneik KHT için hasta yüksek doz kemoterapi ve tam vücut ışınlaması aldıktan sonra HLA uyumlu vericiden hematopoetik hücreler verilir. Multipl myelomlu hastaların yalnızca %5-10'u bu yaklaşım için adaydır. Geri kalanı yaş, HLA uyumlu akraba verici yokluğu veya yetersiz renal, pulmoner veya kardiyak fonksiyon nedeniyle dışlanır. En önemli problem yüksek transplant ilişkili

mortalitedir. EBMT ve değişik merkezlerden gelen sonuçlara göre bunun son dekada azaldığı ve 2 yıllık TRM 1994 öncesinde %46 iken %30'a düştüğü bildirilmiştir (114,115). Bu durum daha erken dönemde transplantasyon yapılması, destek tedavisinde iyileşme ve/veya dikkatli hasta seçimine bağlıdır. Sağkalımda bu iyileşmeye rağmen allojenik KHT %20 erken mortalite ve fungal enfeksiyonlar, interstisyel pnömonit ve GVHD'ye bağlı %30-50 toplam mortaliteye sahiptir (116).

Çeşitli randomize olmayan çalışma progresif hastalık/relaps durumunda allograftın az katkı sağladığı gösterilmiştir (117). İlk yanıtta transplant yapılan hastalarda %60 tam remisyona ulaşma şansı vardır ve bu hastaların üçte biri çok düşük relaps riski ile persistan moleküler remisyona ulaşır (118).

Allojeneik kök hücre transplantasyonu sonrası relaps olan hastaların %50'den yüksek yanıt oranları ve %17 tam yanıt oranı ile donör lenfosit infüzyonuna yanıt verdiği gösterilmiştir (119). Ayrıca post-transplant 3-6 ayda rezidüel hastalık varsa DLI veya interferon ile tam remisyonun indüklenebileceğine dair kanıtlar vardır (120).

2.10.5.2. Non-myeloablatif allojeneik kök hücre transplantasyonu

Non-myeloablatif kök hücre transplantasyonunun amacı hazırlık rejiminin toksisitelerinden kaçınılırken '*graft versus myeloma*' etkisini indüklemektir. Azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimleri daha az toksisite ve daha düşük transplant ilişkili mortalite ile ilişkilidir (121).

Çeşitli hazırlama rejimleri kullanılmaktadır. Mevcut verilerle birbirlerine gösterilmiş üstünlükleri yoktur.

Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimli *allograftleme* tek başına uygulanabileceği gibi otolog kök hücre transplantasyonunu takiben de uygulanabilir (122,123). 54 hastalık bir seride 100 günlük mortalite %2, toplam yanıt oranı %83, toplam sağkalım 18 ayda %78 olarak bildirilmiştir (124).

Daha büyük, 65 yaşın altında, en az bir HLA uyumlu akrabası olan yeni tanı myelomlu 162 hastalık bir çalışmada tüm hastalar başlangıçta 2 veya 3 kür VAD'ı takiben 3-4 gr/m² siklofosfamid +/- 250 mg/m² paklitaksel ardından G-CSF tedavisiyle kök hücrelerin mobilize edildiği bir protokole alındı. HLA uyumlu akrabası olan hastalar myeloablatif otolog KHT'i takiben non-myeloablatif allojeneik KHT programına alındı (*oto-allo* grubu). HLA uyumlu akrabası olmayan, *allografti* reddeden veya donörü uygun olmayan hastalar orta veya yüksek doz melfalan hazırlaması sonrası çift otolog KHT grubuna alındı (*oto-oto* grubu) (123). Sonuçlar:

2 yıllık tedavi ilişkili mortalitenin kümülatif insidansı *oto-oto* ve *oto-allo* grupları için sırasıyla %2 ve %10 idi.

Ortanca 45 aylık takipte hastalık ilişkili mortalitenin kümülatif insidansı *oto-oto* ve *oto-allo* grupları için sırasıyla %43 ve %7 idi.

Oto-allo grubunda evre II-IV ve evre IV GVHD kümülatif insidansları sırasıyla %43 ve %4 idi.

Ortanca 46 aylık takipte *oto-allo* grubunda median toplan sağkalıma ulaşamamış, *oto-oto* grubunda ise 58 ay idi.

Sonuçlar umut vaat edici olmakla birlikte dikkatle yorumlanmalıdır. *Oto-allo* grubundaki GVHD probleminin yanı sıra tandem otolog transplant kolundaki birçok hasta da standart 200 mg/m² melfalan hazırlama rejimini alamamıştır.

Konvansiyonel hazırlama gibi azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile allograftler de hastalığın erken aşamasında yapıldıklarında daha etkilidirler ve en iyi sonuçlar kemosenitif hastalarda elde edilir (125). Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimli allograftlerde relaps oranları tandem prosedürlerdekinden daha yüksek olarak saptanmıştır (126).

2.10.6. İdame tedavisi

Hasta, serum ve idrarda stabil M protein düzeyi ve myelom progresyonu ile ilgili kanıt olmaması olarak tanımlanan plato fazına ulaşana kadar kemoterapiye devam edilmelidir. Bu genelde minimum 12 aylık bir tedaviyi gerektirir, stabil hastalığın sağlanması en az iki ay gerektirir.

2.10.6.1. Plato fazı

Hastalık stabilizasyonunun prognostik önemi plato fazı konseptine yol açmıştır. Plato fazı MGUS veya smoldering MM 'da görülen durgun faza benzer bir durumdur. Önemli fark myelomda rezidüel malign hücreler genellikle 1-3 yıl içinde, hemen tüm olgularda relapsa neden olurken uzun süreli takipte MGUS hastalarında multipl myelom veya ilişkili hastalıklar hastaların yalnızca dörtte birinde gelişir.

Plato fazına girdikten sonra kemoterapiye devam etmenin yararı olduğuna dair kanıt yoktur. Aksine devam eden kemoterapi daha fazla sayıda myelom hücresinin kemoterapiye rezistan hale gelmesine veya myelodisplazi veya akut lösemi gelişmesine neden olabilir (127).

2.10.6.2. İnterferon alfa

İn vitro çalışmalarda interferon alfa'nın kısmen IL-6 reseptörlerinin *downregülasyonu* yoluyla myelom hücre serilerinin büyümesini inhibe edebildiği gösterilmiş. IFN alfa myelom hücreleri için bir büyüme faktörüdür. İnterferon alfa ile (genellikle 2b) idame tedavisinin yanıt sürekliliği ve sağkalım üzerine etkileri tartışmalıdır (128). Bazı çalışmalar interferon alfa ile idame ile yanıt sürekliliğinde 5 aydan 12 aya artış göstermişken (129,130) diğer çalışmalar bu yaralı etkiyi doğrulayamamıştır (131,132).

Bir meta analizde interferon idamesi ile idame almayan hastalar karşılaştırıldığında interferon idamesinin hastalık ilerlemesini geciktirdiği fakat

önleyemediği gösterilmiştir. Progresyona kadar geçen ortalama zamanda 6 aylık artış, tahmini ortalama sağkalımda 4 aylık artış saptanmıştır (133).

2.10.6.3. Prednizolon

Prednizolon ile idame tedavisi VAD/prednizolon veya VAD/prednizolon/kinin ile indüksiyon tedavisine yanıtı 125 hastada değerlendirilmiştir. Progresyonsuz (14'e karşılık 5 ay) ve toplam (37'ye karşılık 26 ay) sağkalım gün sayısı 50 mg/gün PO prednizolon alan hastalarda 10 mg PO gün sayısı alan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun olarak bulunmuştur. Her iki kolda yan etkiler arasında fark saptanmamıştır. Bu etkinliğin steroid içere rejimlere (VAD gibi) yanıt vermiş olan hastalarla sınırlı olup olmadığı bilinmemektedir (134). Kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda prednizolon idamesinin rolü bilinmemektedir.

2.10.6.4. Talidomid

Tandem otolog KHT sonrası talidomid ve/veya pamidronat ile idame tedavinin rolü 65 yaşın altında 597 myelom hastasında değerlendirilmiştir. Hastalar ikinci transplanttan iki ay sonrasında başlamak üzere random olarak idame tedavi verilmemesi (A kolu), 4 haftada bir 90 mg pamidronat IV (B kolu), veya pamidronat ve talidomid (başlangıç dozu 400 mg/gün C kolu) kollarına ayrılmıştır. Sonuçlar:

Tam veya çok iyi parsiyel yanıt oranları sırasıyla A, B, C kolları için %55, %57 ve %67 idi.

3. yıllık relaps olasılığı sırasıyla %38, %39 ve %51 idi.

Tahmini 4 yıllık toplam sağkalım sırasıyla %77, %74 ve %87 idi.

İskelet olayı gerçekleşen hastaların oranları tedavi kolları arasında farklı değildi (sırasıyla %24, %21 ve %18).

Talidomid olaysız sağkalım, relapsız ve toplam sağkalımı anlamlı olarak iyileştirse de altgrup analizinde kromozom 13 delesyonu olan hastalarda ve KHT sonrası en az çok iyi kısmi yanıt gelişen hastalarda faydalı bulunmamıştır (135).

2.10.6.5. Dendritik hücre aşılması

Otolog periferik kan kök hücre transplantasyonu sonrası idame tedavisi olarak dendritik hücre bazlı *idiotip* aşılamanın klinik çalışmaları yayınlanmıştır (136). Bir çalışmada KHT sonrası rezidüel hastalığa sahip 28 hastadan 6 tanesinde tam remisyon olmak üzere 8 hastada klinik yanıt elde edilmiş ve toksisite gözlenmemiştir. Bu yaklaşım ve diğer immünoterapötik modaliteyi kullanan yaklaşımlar halen deneyseldir.

2.10.7. Relaps ve rezistan myelom tedavisi

İlk tedaviden sonra sağkalan myelomlu hastaların hemen hepsi eninde sonunda nüksedecektir. Böyle hastalarda tedavinin temel taşları konvansiyonel alkilleyici ajan temelli kemoterapi ve kortikosteroidler ve bazı seçilmiş hastalarda otolog veya allojeneik kök hücre transplantasyonudur. Talidomid, lenalidomid ve bortezomib gibi diğer ajanlar relaps myelomda tek ajan olarak umut vaat edici etkinlik göstermiş ve bu hastaların tedavisinde onaylanmıştır (52).

Eğer plato fazına ulaşıldıktan 6 ay sonra relaps olursa ilk kemoterapi rejimi tekrar başlanmalıdır (15). Bir çok hasta tekrar yanıt verir ancak yanıtın sürekliliği ve niteliği genellikle ilk yanıtta daha kötüdür ve her başarılı rejimden sonra progresif olarak kısalmır.

Başlangıçta alkilleyici ajan tedavisine refrakter olanlar veya refrakter hale gelenlerin sonraki tedaviye yanıt oranları da düşüktür ve sağkalım kısadır. Neyse ki ilk indüksiyon kemoterapisine yanıtsızlık otolog hematopoetik hücre transplantasyonuna verilecek yanıtta bağımsızdır (177).

2.10.7.1. İnfüzyonel VAD

İnfüzyonel VAD'a daha önce tedavi almamış veya relaps veya refrakter hastaların yanıtları arasındaki farklılıklar 142 hastalık bir seride bildirilmiştir (75 tanesi daha önce tedavi almamış). Daha önce tedavi almamış hastalarla karşılaştırıldığında relaps veya refrakter hastalığa sahip olanların daha düşük toplam ve tam yanıt oranlarına sahip olduğu (sırasıyla %61'e karşılık %84 ve %3'e karşılık %27) ve çok daha kısa ortalama sağkalıma (10 ay'a karşılık 36 ay) sahip oldukları görülmüştür.(178)

Yüksek doz steroid: Deksametazon tek terapötik ajan olarak verilebilir ve VAD'ın etkilerinin %80'inden fazlasından sorumludur. IV pulse metilprednisolon (2 g IV haftada 3 kez en az 4 ay süreyle) pansitopenisi ve refrakter hastalığı olan hastalarda yararlı olabilir (179).

2.10.7.2. Talidomid

1950'lerde sedatif olarak piyasaya çıkarılan talidomid ciddi doğum defektleriyle ilişkili olduğu ortaya çıkınca 1960'larda piyasadan kaldırılmıştır (137). Eritema nodosum leprosum tedavisinde etkili olduğu ortaya çıkınca terapötik ajan olarak yerini alan talidomid birçok hastalık için de araştırılmıştır. Spesifik olarak relaps, refrakter ve yeni tanı multipl myelomda geniş olarak araştırılmıştır.

a. Etki mekanizması

Antitümör mekanizmaları tam olarak tanımlanmadıysa da apoptoz indüksiyonu, sitokin üretiminin ve angiogenezin inhibisyonu ve T hücreleri ve NK hücrelerinin immün modülasyonunun aracılık ettiği düşünülmektedir (138,124). Apoptozu *caspase-2* aktivasyonu ve *caspase inhibitor of apoptosis protein* inhibisyonu aracılığıyla inhibe eder (139). Antimyelom etkisi ayrıca kısmi olarak multipl myelom hücrelerinin kemik iliği stromal hücreleriyle etkileşiminin inhibisyonuna bağlanabilir. Adezyonun azalması IL-6, VEGF ve IGF-1 gibi

sitokinlerin sekresyonunda azalma, hücre ömründe azalma, angiogenezde azalma ve multipl myelom hücrelerinin kemosensitizasyonuna yol açar (124).

Anjiogenez inhibisyonu önemlidir çünkü anjiogenezin bir belirteci olarak mikrodamar dansitesi myelom ilerledikçe artar ve yüksek düzey anjiogenez azalmış sağkalımla ilişkilidir (140). Talidomide paraprotein yanıtları her zaman mikrodamar yoğunluğu ile korele olmadığı için immünmodülasyon ve adezyonun etkileri anahtar olabilir (141).

b. Tek ajan olarak

Tek ajan olarak çoğu en az bir kez yüksek doz kemoterapi ve otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası relaps olmuş olan daha önce tedavi almış progresif multipl myelom hastalarında yapılmış bir çok çalışma bildirilmiştir (142,143,144,145).

Talidomidin refrakter myelomda tek ajan olarak kullanımı ile ilgili bir çalışmada 800 mg/gün dozuna kadar kademeli bir artış tasarlanmış fakat toksik etkiler nedeniyle çoğu hasta 400 mg/gün alabilmiştir. 169 hastanın sonuçlarında %37'lik bir yanıt oranı ve 2 yıllık sağkalım oranı %60 olarak saptanmıştır (141). Kök hücre transplantasyonu sonrası relaps veya refrakter 84 hastaya 200-800 mg/gün dozunda talidomidin verildiği bir çalışmada major yanıt (paraproteinde %50 veya daha fazla azalma) oranı %25 olarak saptanmıştır (141).

c. Talidomid kombinasyonları

Relaps/refrakter hastalıkta talidomid deksametazon kombinasyonu (Thal/Dex) %50-60'lık toplam yanıt oranları göstermiştir (146,147,148). Thal/Dex'e alkileyici ajanların (melfalan,siklofosfamid) eklenmesi yanıt oranını %75-80'e yükseltirken (145,146) *pegylated* lipozomal doksorubisin eklenmesi toplam %92'lik bir yanıt oranı göstermektedir (148).

47 rezistan myelom hastasında talidomid maksimum tolere edilebilen dozlarda; yüksek doz deksametazonla kombine olarak kullanılmış ve %47 tam veya kısmi yanıt ve 38 aylık bir ortanca sağkalım elde edilmiştir (146).

İkinci bir çalışmada thalidomid +/- deksametazon, relaps veya refrakter multipl myelomu olan 234 hastada kullanılmıştır (147). Toplam yanıt oranları thalidomid/deksametazon için %59, tek başına talidomid için %55 olarak elde edilmiştir.

Talidomid ayrıca kemoterapiyle birlikte de kullanılmıştır (örneğin siklofosamid, thalidomid, deksametazonun değişken kombinasyonları) (149, 150, 151, 152). Günlük thalidomid ve oral deksametazonun cisplatin, doksorubisin, siklofosamid ve etoposidle kombinasyonu (DTPACE) daha önce tedavi almış 236 hastada etkinlik göstermiştir (153). 2 siklus DTPACE sonrası %16'sı tam veya tama yakın yanıt olmak üzere toplam yanıt oranları %48 olarak saptanmıştır.

d. Yan etkiler

En sık gözlenen toksisiteler konfüzyon, kabızlık, depresyon, sersemlik, ödem, bulantı, döküntü, duyusal nöropati, sedasyon ve halsizliktir. >400 mg/gün dozlar yanıt oranında anlamlı yükselmeler yapmaksızın daha fazla toksisiteye neden olur. Çoğu hasta 100-200 mg/gün dozlarla toksisiteyi azaltmak için gerekirse 50 mg/gün'e kadar düşürülerek tedavi edilir. Hastalık stabilleştiğinde ideal doz en düşük etkin doz olmalıdır.

İlacın kesilmesinin gerektiren major istenmeyen etkiler tromboembolik olaylar ve enfeksiyondur (70).

➤ **Nöropati:** Doza bağımlı bir periferik nöropati (motor aksonal nöropatiden ziyade duyusal) uzun tedavi alan hastaların %80'e kadarında görülür ve reverzibl olmayabilir. Buna göre bu komplikasyon gelişen hastalarda nöropatinin şiddetine ve hastalık durumuna göre dozun azaltılması veya ilacın kesilmesi önerilmelidir. Daha önceden varolan nöropatisi olan hastalarda talidomid kullanılmamalıdır.

➤ **Tromboembolizm:** Talidomid tedavisiyle trombotik komplikasyonlar iyi tanımlanmıştır. Tromboprolaksi yapılmadığında tek ajan talidomidle tedavinin ilk 4 ayında tromboz riski %3 veya altında iken deksametazon eklenmesiyle %12-26, ve talidomid doksorubisinle kombine edildiğinde %27-30'dur.

Trombotik bir komplikasyon geliştiğinde talidomid vitamin K analogları veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile antikoagülasyon sağlandıktan sonra güvenle devam edilebilir. Bu olayların insidansının yüksekliği nedeniyle hasta talidomid (deksametazon ve/veya doksorubisin eşlik etsin veya etmesin) aldığı sürece tromboprofilaksi önerilir.

2.10.7.3. Lenalidomid

Lenalidomid (CC-5013) talidomidin daha fazla in vitro etkinliğe sahip, hemen hiç sedatif etkisi olmayan ve seyrek nörotoksik yan etkilere sahip bir türevidir (154). Faz I doz belirleme çalışmasında maksimum tolere edilebilir dozu 25 mg/gün olarak saptanmıştır (155). Faz II çalışmalarında relaps ve/veya refrakter multipl myelom hastalarında paraproteinde >%50 azalmaya %24-40 hastada ulaşıldığı bildirilmiştir (145) ve ilginç olarak daha düşük dozlar (25 mg) ile yüksek (50 mg) doza göre daha iyi yanıtlar elde edilmiştir.

İki büyük uluslararası faz III çalışmada relaps refrakter multipl myelomlu hastalarda lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu yüksek doz deksametazonla karşılaştırılmıştır (146). Bu çalışmaların *interim* analizlerinde lenalidomid ve deksametazon alan hastalarda placebo ve deksametazon alanlardaki %23 ve %22'lik toplam yanıt oranına karşılık %61 ve %58'lik toplam yanıt oranlarına ulaşılmıştır. Tam yanıt lenalidomid ve deksametazon alanlarda %27 ve %14 hastada ulaşılmıştır. Her iki çalışma da lenalidomid artı deksametazon kolunda tek deksametazona kıyasla anlamlı olarak daha iyi yanıt oranları ve progresyona kadar geçen zaman nedeniyle kendi veri güvenilirlik izlem kurullarınca durdurulmuşlardır.

Bu çalışmaların sonucunda lenalidomid ABD'de FDA tarafından daha önce bir tedavi almış multipl myelom hastaları için deksametazonla birlikte kombine kullanım için onaylanmıştır. Lenalidomid deksametazon kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda artmış tromboembolizm insidansı (%8,5'a karşılık yalnızca deksametazon alanlarda %4,5) nedeniyle profilaktik antitrombotik tedavi düşünülmelidir.

2.10.7.4. Bortezomib

Proteazom tüm ökaryot hücrelerde bulunan ve hücre bölünmesi, büyümesi, işlevi ve ölümünü kontrol eden ubiquitin işaretli hücre proteinlerinin %80'inden fazlasını parçalamayla görevli bir multienzim kompleksidir (147). Neoplastik hücrelerde proteazom inhibisyonu ile ilgili bir çok molekül çalışılmış fakat yalnızca boronik asidin peptik bir türevi olan selektif reversibl bir proteazom inhibitörü olan bortezomib (daha önce PS-341 olarak bilinirdi) klinik çalışmalara alınmış ve klinik uygulama için onaylanmıştır (148).

Düzenleyici proteinlerin proteazom tarafından yıkılması normal hücresel işlev ve dengenin sağlanması için şarttır (149). Kanser hücrelerinde ayrıca proteazom tümör hücresi büyümesi, apoptoz, angienez ve metastazın temel mekanizmaları için de şarttır (149, 150). Proteazom inhibisyonu p53 tümör supresor geni, p21 ve p27 cyclin bağımlı kinaz inhibitörleri ve Bax proapoptotik protein gibi önemli intrasellüler proteinlerin birikimi, NF KB aktivitesinde azalma, apoptoz ile ilgili p53 aracılı genlerin transkripsiyonunda artış, p21 ve p27 aracılığıyla hücre siklusu arrestinde artış ile sonuçlanır (151, 152). Dahası proteazom inhibisyonu kemoterapi veya radyoterapiye direnci sağlayan bazı mekanizmalarını geri döndürebilir ve tümör hücrelerinin konvansiyonel kemoterapi ve radyoterapiye duyarlılıklarını artırır (153, 156, 157, 158, 159).

Bortezomibin antitümör etkisi kısmen de kemik iliği mikroçevresindeki dolaylı etkileri aracılığıyla gerçekleşir. Bortezomibin myelom hücrelerinin kemik iliği stromal hücrelerine adezyonunu inhibe ettiği ve interlökin-6, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi sitokinlerin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (197).

Önemli bir nokta da normal hücrelerin tümör hücrelerine nazaran proteazom inhibisyonuna daha az duyarlı olduğu ve tedaviyi takiben normal dokularda proteazom aktivitesinin 24 saat içinde tekrar kazanıldığıdır (148,156).

Faz I çalışmaları multipl myelomun proteazom inhibisyonuna duyarlı olduğu, dozlar arasında 72 saatlik aralıklar bırakıldığında başa çıkılabilir toksisitesi olduğu gösterilmiştir (160,161).

SUMMIT (162) önceki tedavilerden sonra relaps olmuş ve son tedaviye refrakter 202 hastanın alındığı bir faz II çalışmasıydı. Hastalara sikluslar arası 1 haftalık boşluklar olacak şekilde 2 hafta boyunca haftada 2 kez 1,3 mg/m² dozunda bortezomib verildi.

Toplamda hastaların %27'sinde major yanıt izlendi bunların %4'ü tam yanıt ulaşırken %6'sı tama yakın yanıt ve %18'i kısmi yanıt ulaştı (162). 2 siklus sonrası sağ kalan hastaların major yanıt ulaşanlarının ulaşamayanlara göre anlamlı olarak daha uzun süre hayatta kaldığı bildirildi. Ortanca sağkalım 17 ay olarak bildirildi (163). Tedavinin 32 siklusa kadar uzatılmasının da güvenli olabileceği gösterilmiştir.

CREST çalışması ilk tedaviden sonra relaps olmuş hastalarda yapılmıştır (164). Bu 54 hastalık çalışmada bortezomib 1,0 ve 1,3 mg/m² dozlarında; 1,4,8, ve 11. günlerde 3 haftada bir hafta dinlenme olacak şekilde verilmiştir. CR+PR oranları 1,0 mg/m² için %30 ve 1,3 mg/m² için %38 olarak bulunmuştur.

APEX çalışması da bortezomible yüksek doz deksametazonu 669 relaps ve refrakter multipl myelomlu hastada karşılaştıran bir uluslararası çok merkezli faz III çalışmasıdır. Daha önce 1-3 kez tedavi almış multipl myelom hastalarında bortezomib'in etkinlik ve güvenliğinin irdelenmesi ve yüksek doz deksametazonla karşılaştırılması amacıyla düzenlenen çalışmada 669 hasta 1:1 oranında bortezomib veya yüksek doz deksametazon olarak randomize edilmişlerdir. Çalışmanın herhangi bir aşamasında deksametazonla progresyon görülen hastaların bortezomib'e geçmesine izin verilmiş ve böylece deksametazon grubundaki hastaların %44'ü çalışma bitiminden önce bortezomib tedavisi almıştır. Yapılan ara analizde bortezomib alan hastalarda progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalımda yüksek doz deksametazon'a göre anlamlı avantaj gösterilmesi sonucunda yüksek doz deksametazon'a randomize edilmiş hastaların en kısa sürede bortezomib'e geçilmesi önerilmiş ve çalışma sonlandırılmıştır. Bortezomib grubunda progresyona kadar geçen süre 189 gün iken yüksek doz deksametazon grubunda 106 gün olarak

bulunmuştur ($p<0,001$). CR+PR oranları bortezomib alanlarda %38 iken yüksek doz deksametazon grubunda %18 olarak bulunmuştur ($p<0,0001$). Ayrıca bortezomib grubunda %18 CR veya nCR'a ulaşıldığı halde yüksek doz deksametazon grubunda bu oran %2'de kalmıştır. Bu çalışmadan çıkan ilginç bir sonuç ta daha önceden verilen tedavilere göre yanıt oranlarının analizinde talidomid dışında kalan tedaviler bortezomib'e verilen yanıtı etkilemezken daha önceden talidomidle tedavi edilen hastaların hem bortezomib; hem de deksametazon'a daha az yanıt verdiklerinin görülmesidir. Bir yıllık sağkalım bortezomib'de %80 iken yüksek doz deksametazon kolunda %66 idi. Bortezomib ile ortanca total sağkalım 16,6 ay idi (165).

Preklinik kanıtlar bortezomibin etkinliğinin antineoplastik tedaviyle kombine edildiğinde artırılabilirliğini düşündürmüştür. Bortezomibin deksametazonla kombinasyonu myelom hücrelerinde en az aditif etkiyle sonuçlanmıştır (153). Bu preklinik myelom modellerine dayanarak SUMMIT ve CREST faz II çalışmalarında eğer hastalar bortezomib monoterapisine suboptimal yanıt veriyse (2 siklus sonrası progresif hastalık veya ilk 4 siklustan sonra stabil hastalık) deksametazon eklenmesine izin verilmiştir.

SUMMIT'te tek ajan bortezomibe stabil veya progresif hastalık ile yanıt veren hastalarda bortezomib+deksametazonla %18 'inde yanıt gözlemlendi (162). CREST'te bortezomib deksametazon kombinasyonu her iki doz için %37 ve %50'lik toplam yanıt oranlarına ulaştırmıştır (164). Ayrıca daha önce dokümente refrakter hastalığa sahip hastalarda da yanıt gözlenmiştir (166).

Refrakter hematolojik malignitesi olan hastalarda pegylated liposomal doxorubisin ile bortezomib kombinasyonu ile multipl myelomlu hastalarda %72 CR veya PR elde edilmiştir (167). Melfalan bortezomib kombinasyonu ile ise relaps veya refrakter hastalarda %40 yanıt oranına ulaşılmıştır (168).

➤ Yan Etkiler: Bortezomib ile görülen en sık yan etkiler halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve kusma, ateş, ishal, kabızlık, anemi, periferik nöropati, nötropeni ve trombositopeni idi.

Sıklıkla ağırlı olabılen periferel nöropati hastaların yaklaşık %35'inde gelişir. Daha önce nörotoksik tedavi almış veya daha önceden nöropatısı olan hastalarda daha sık ve daha şiddetlidir. Böylece vinkristin ve cisplatin gibi sınırlı tek ajan etkinliğı olan nörotoksik ajanlardan myelom tedavisinde kaçınmak önemlidir.

➤ Renal yetmezlikte kullanım: Renal yetmezlikte kullanımı geniş olarak çalışılmamıştır. SUMMIT/CREST çalışmasındaki kreatinin klirensi ≤ 30 ml/dk olan 10 hasta yönetilebilir bir toksiste ile tedaviyi tolere edebilmiş ve yanıt vermiştir (169). İlk sonuçlar ayrıca bortezomib veya bortezomib temelli rejimlerin diyaliz gerektiren myelom hastalarında da kabul edilebilir toksisiteyle kullanılabileceğini düşündürmüştür.

2.10.7.5. Diğer rejimler

Melfalan/prednisonla veya diğer alkilleiyici ajan temelli rejimlerle kemoterapi relaps myelomda etkili olabilir. Otolog kök hücre transplantasyonu sonrası relaps olan hastalar sıklıkla bu rejimlere daha önce maruz kalmamıştır ve bu nedenle yanıt verebilir (170).

Siklofosfamid ve prednisolon ile tedaviyi takiben progresif hastalığı sahip 103 hastalık bir randomize çalışmada VBCMP (vincristin, BCNU, melfalan, siklofosfamid, prednisolon) tedavisinin sonuçları VAD ile elde edilen ile eşdeğer bulunmuştur. 4 aylık yanıt oranları sırasıyla %56 ve %50 olarak bulunmuştur. Kısa sağkalımın iki majör belirleyicisi tanımlanmıştır: 60 veya altındaki bir Karnofsky skoru ve serum albümini $<3,4$ g/dl. Bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hastalarla bunların her ikisine sahip olanlarda ortanca sağkalım 29 ay'a karşılık 2 ay olarak bulunmuştur.

Arsenik trioksitin diğer ajanlarla kombinasyonu aktif olarak araştırılmaktadır (171). Relaps veya rezistan myelomlu 65 hastalık bir faz II çalışmada melfalan, arsenik trioksit ve askorbik asit ile %48'lik bir toplam yanıt oranına ulaşılmıştır. Çoğı yanıt parsiyel veya minör, ortanca progresyonsuz sağkalım 7 ay olarak bulunmuştur (172).

Deneyisel ajan G3139, bir Bcl-2 *antisense* oligonukleotidi, deksametazon ve talidomidle kombinasyon olarak çalışılmış, fakat tek başına aktivitesi bilinmemektedir (173).

İnterferon alfanın refrakter hastalarda tek ajan olarak kullanımı %10-20'lik yanıt oranlarıyla hayal kırıklığı yaratmıştır (173).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2001 ile Nisan 2007 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniğinde Multipl Myelom tanısı ile izlenmiş ve halen izlenmekte olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yalnızca tedavi endikasyonu bulunan ve dosya kayıtlarına tam olarak ulaşılabilenler çalışmaya alındı. Hastalar litik lezyon varlığı, serum kalsiyum düzeyi, hemoglobin ve paraprotein düzeyleri ve ulaşılabilenlerde beta-2 mikroglobulin düzeylerine göre evrelenerek tedavi gerekliliği belirlendi. Yaş, perfomans durumu ve komorbiditeler yönünden değerlendirilerek otolog kök hücre tranplantasyonuna uygun olup olmadığı belirlendikten sonra kemoterapi protokolü belirlendi.

3.1. İstatistik Analiz

Veriler veritabanına girildikten sonra bağımsız ikinci kişi tarafından denetlendi. Bütün çalışma değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler oluşturuldu (sürekli değişkenler için ortanca ve değer aralığı; kategorik değişkenler için rölatif frekans). Sağ kalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile çizilerek log-rank testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kullanıldı. İstatistik analiz SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı.

4. SONUÇLAR

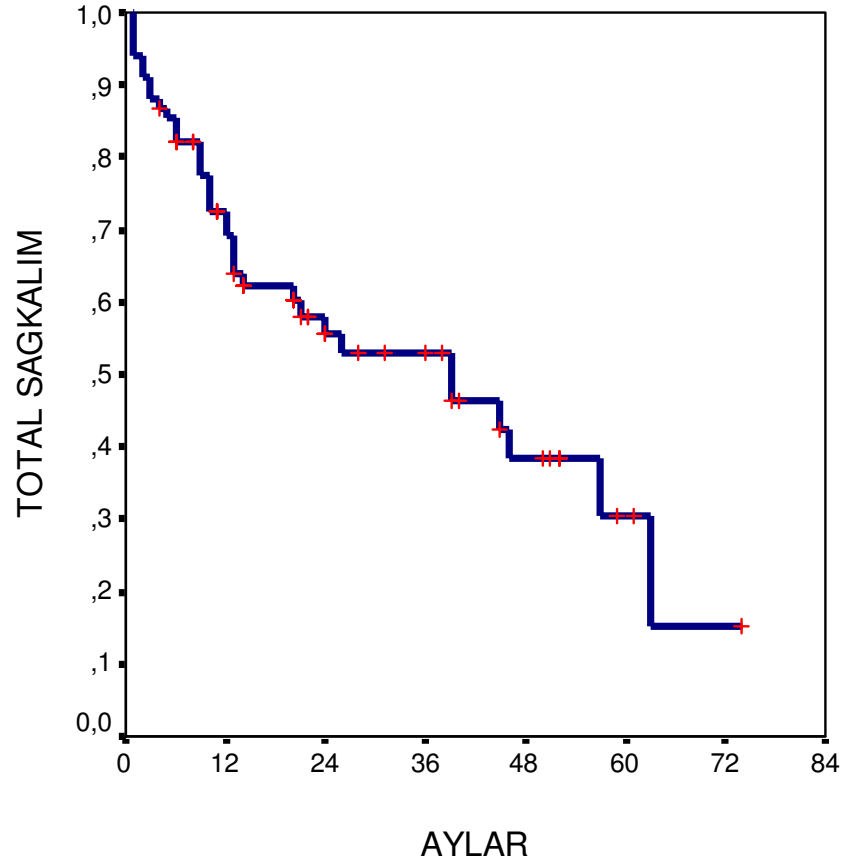
4.1. Tanı Anında Hasta Özellikleri

Multipl Myelom tanısı alan 68 hastanın ortanca yaşı 60(33-82) olup %57,4'ü erkek idi. Paraprotein tiplerine göre hastalar tabloda görülmektedir.

Tablo 4.1. Paraprotein tipleri

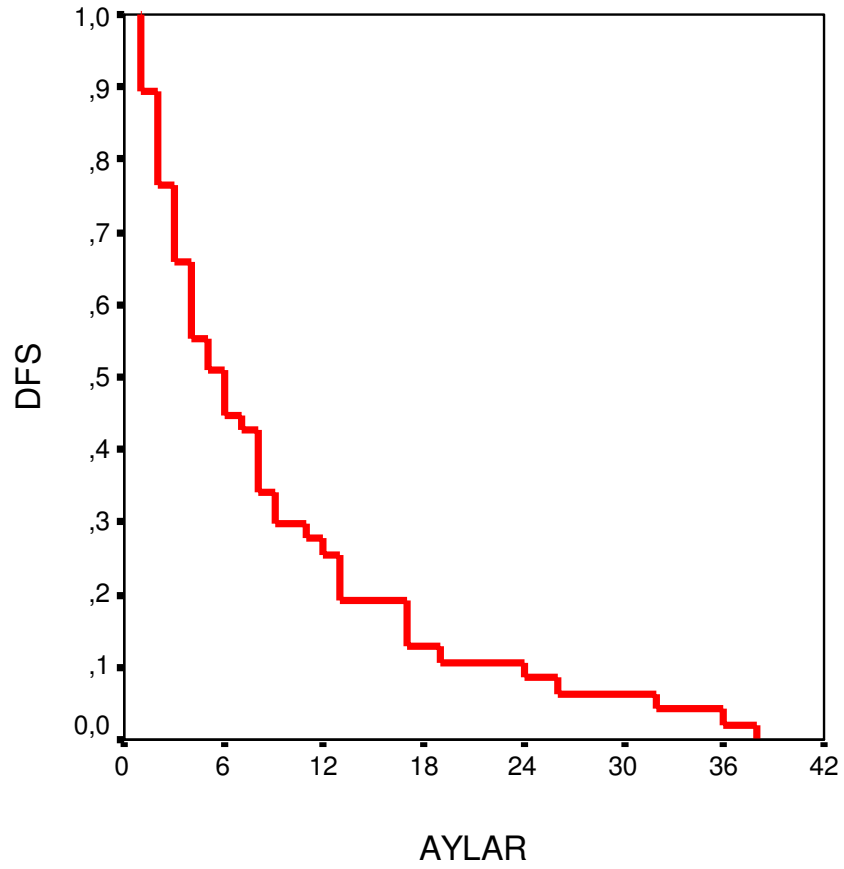
	Sayı	Yüzde
ParaproteinIgGκ	25	36,8
IgGλ	15	22,1
IgAκ	8	11,8
IgAλ	4	5,9
κ	5	7,4
λ	9	13,2
nonsekretuar	2	2,9
Total	68	100,0

Hastaların %11,8'i (n=8) tanıda Durie-Salmon evre 1 ,%29,4'ü (n=20) evre 2 ve %58,8'i (n=40) evre 3 hastalığa sahipti. Ortanca takip süresi 13 aydı (1-74). Hastaların bir kısmı kök hücre nakli için bir referans merkezi olan bölümümüze daha önce kemoterapi olarak yönlendirilmişti. 57 hasta hiç tedavi almamış 11 hasta ise daha önce tedavi almıştı. Tedavi alanların hepsi daha önce 2-6 kür arasında VAD almıştı. İlk kemoterapiye yanıt veren hastalarda maksimum yanıt kadar geçen süre ortalama 5 aydı. Hastaların 2'si kemoterapi alamadan tanıdan kısa bir süre sonra ex oldu. Kemoterapi verilebilen 66 hastanın %66,7'si (n=44) ilk kemoterapi olarak VAD; %16,7'si (n=11) MP; geri kalan 11 hasta %16,6 diğer kemoterapileri (hiper CVAD,EDAP) aldı.



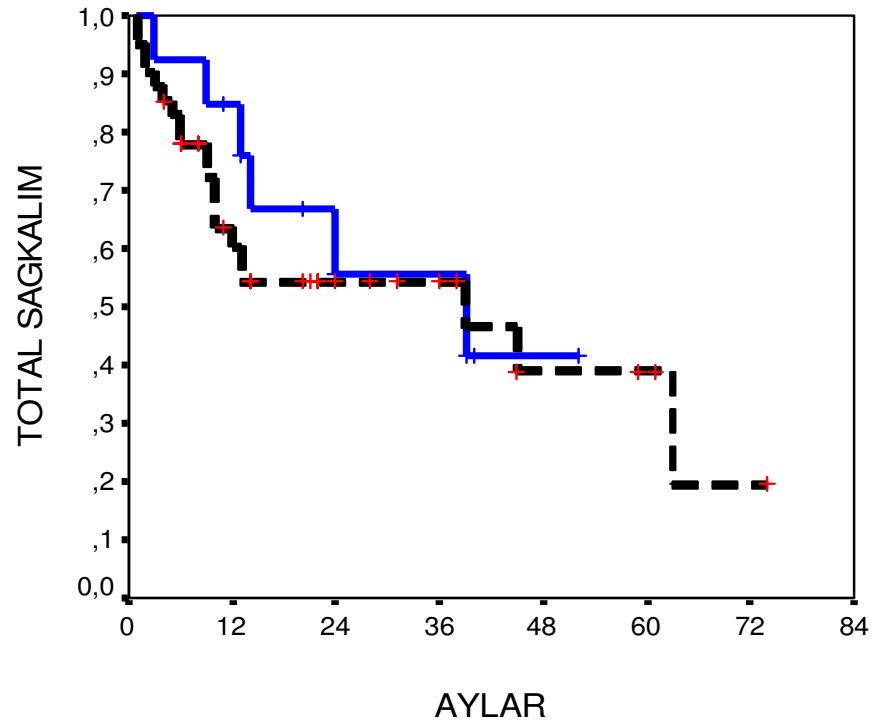
Şekil 4.1. Tüm multipl myelom hastalarının toplam sağkalım eğrisi

Hastaların median toplam sağkalım süresi 39 aydı (%95 CI:15,9-62,09). Şekil 4.1’de tüm multipl myelom hastalarının toplam sağkalım eğrisi görülmektedir.



Şekil 4.2. Tüm multipl myelom hastalarının olaysız sağkalım eğrisi

Tüm gruptaki hastalarda olaysız sağkalım süresi ortanca 6 aydı (%95 CI:3,3-8,67). Hastaların olaysız sağkalım eğrisi Şekil 4.2’de görülmektedir.

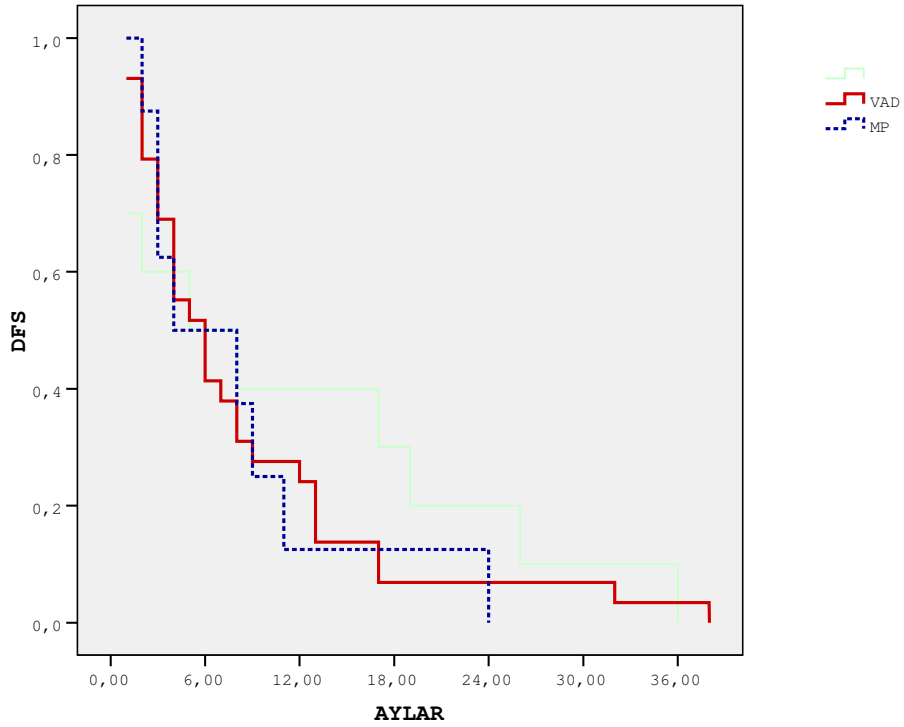


Düz Çizgi : MP kemoterapisi

Kesik Çizgi: VAD KTsi

Şekil 4.3. VAD ve MP alan hastaların total sağkalımları.

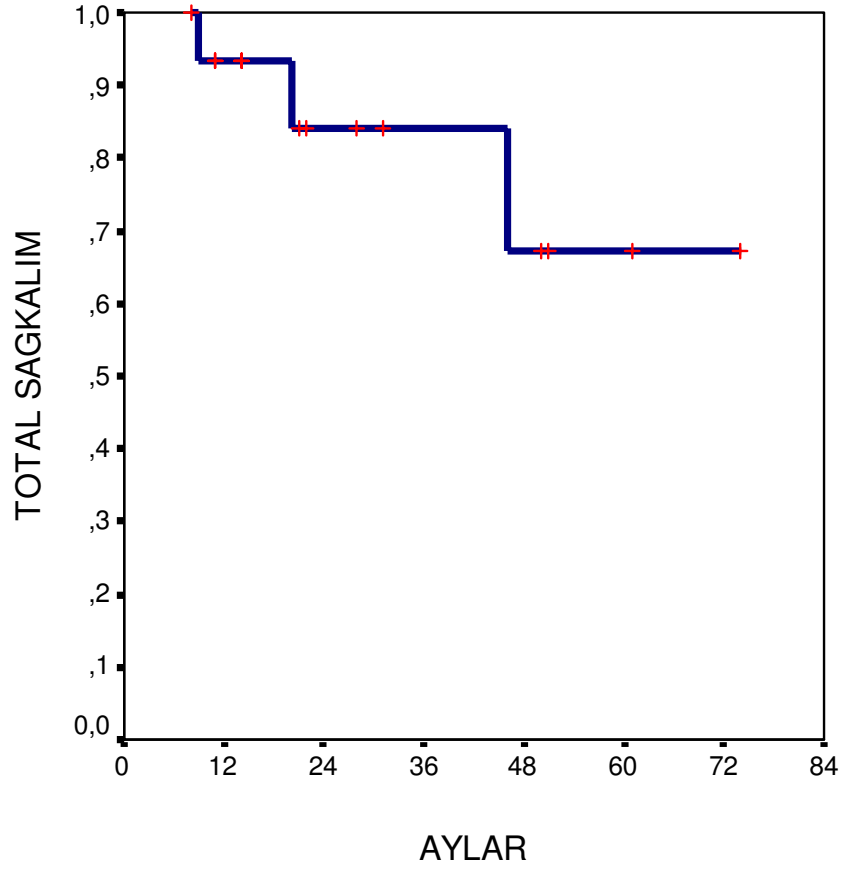
İlk kemoterapi olarak VAD veya MP alan hastaların karşılaştırılmasında ortanca total sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi (Her iki grupta da median 39 ay $p=0,58$). Bu Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. VAD ve MP alan hastaların olaysız sağkalımları

Benzer şekilde olaysız sağkalım süreleri arasında da fark yoktu (VAD grubu için 6 ay; MP grubu için 4 ay; $P=0,774$). Şekil 4.4 VAD ve MP alan hastaların ortanca hastalıksız sağkalım eğrilerini göstermektedir.

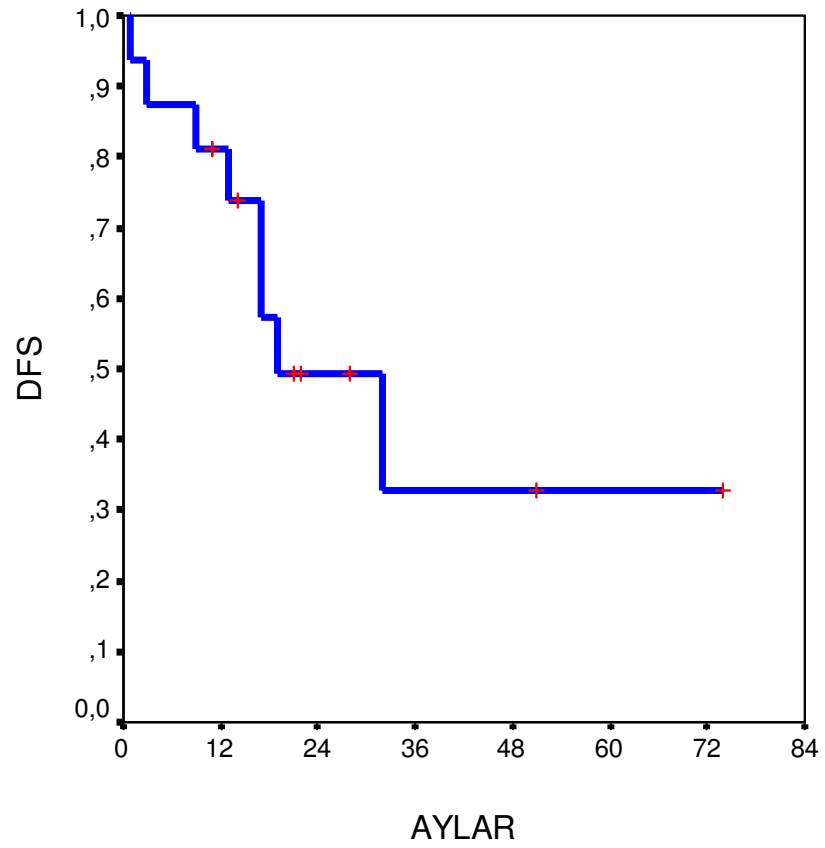
İlk kemoterapi olarak VAD veya MP almış hastaların ilk kemoterapi sonrası yanıt oranlarına bakıldığında ilk kemoterapi olarak VAD almış olan 40 hastada %50 ($n=20$) kısmi yanıt (PR); %22,5 ($n=9$) tam remisyon (CR); %27,5 ($n=11$) tedaviye yanıtızsızlık veya minimal yanıtı olarak bulunmuştur. İlk tedavi olarak MP alan toplam 11 hastanın %54,5 ($n=6$) kısmi remisyona girmiştir. Tam remisyona giren hasta gözlenmemiştir. %45,5 ($n=5$) yanıtızsız veya minimal yanıtı idi. VAD veya MP alan hastaların toplam yanıt (CR+PR) oranları arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,288$).



Şekil 4.5. Otolog kök hücre nakli yapılan hastaların toplam sağkalım eğrisi

Toplam 16 hastaya otolog kök hücre nakli yapıldı. Hastaların yarısından fazlası hayatta olduğu için ortalanca toplam sağkalım süresine ulaşılmadı.

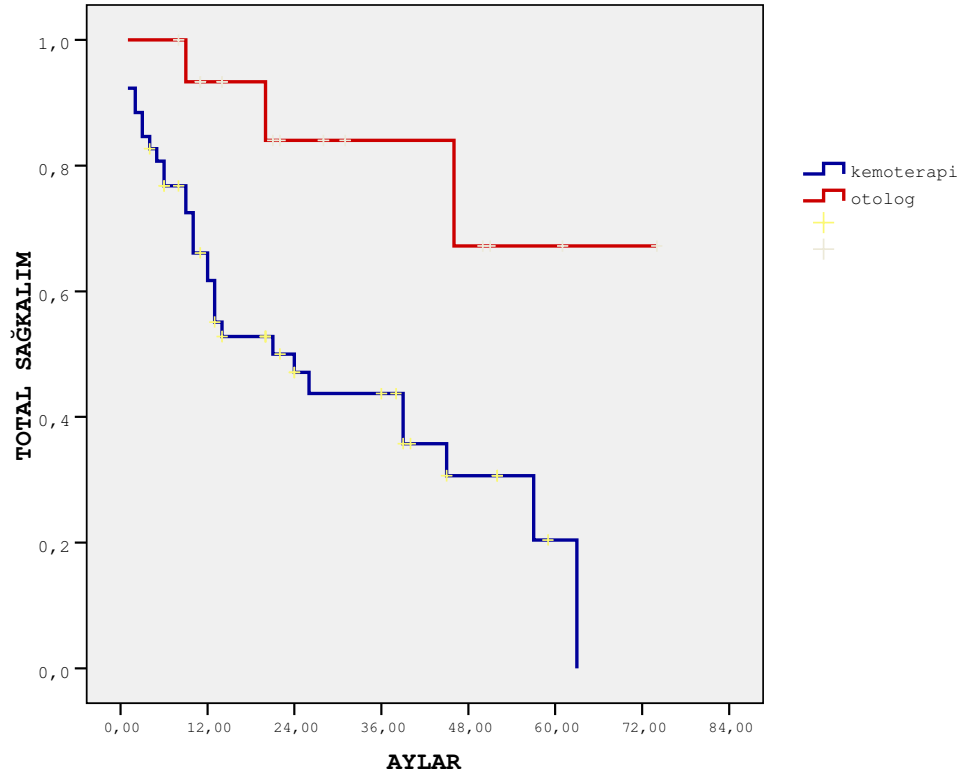
Otolog kök hücre nakli yapılan hastaların toplam sağkalım eğrisi Şekil 4.5'te görülmektedir.



Şekil 4.6. Otolog kök hücre nakli yapılan hastaların olaysız sağkalım eğrisi

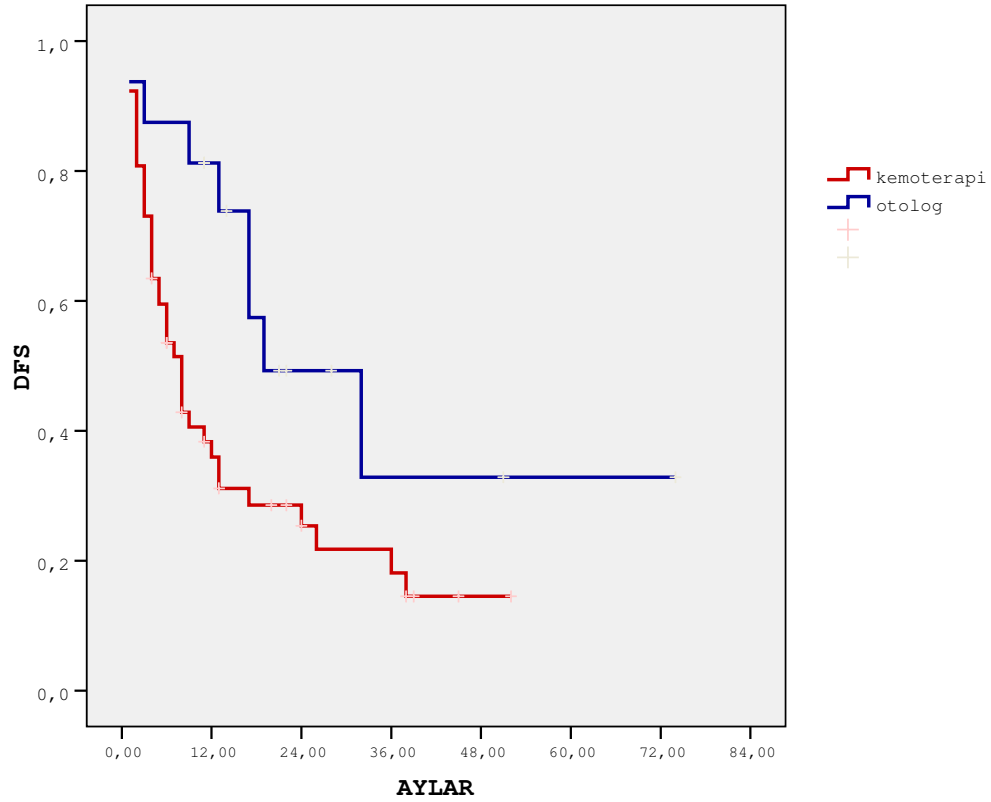
Otolog kök hücre nakli yapılan hastalardaki olaysız sağkalım süresi ortalanca 19 ay (%95 CI: 2, 47-35, 53) olarak bulundu. Bu hastaların olaysız sağkalım eğrisi aşağıdaki Şekil 4.6'da izlenebilir.

Otolog kök hücre nakli yapılmış olan hastaların ortalanca total sağkalım süreleri yalnızca kemoterapi almış hastalara göre anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,005$)



Şekil 4.7. Kemoterapi veya otolog kök hücre transplantasyonu yapılmış hastaların total sağkalım eğrileri.

Şekil 4.7 yalnızca kemoterapi veya herhangi bir aşamada otolog kök hücre transplantasyonu yapılmış hastaların total sağkalım eğrilerini göstermektedir.

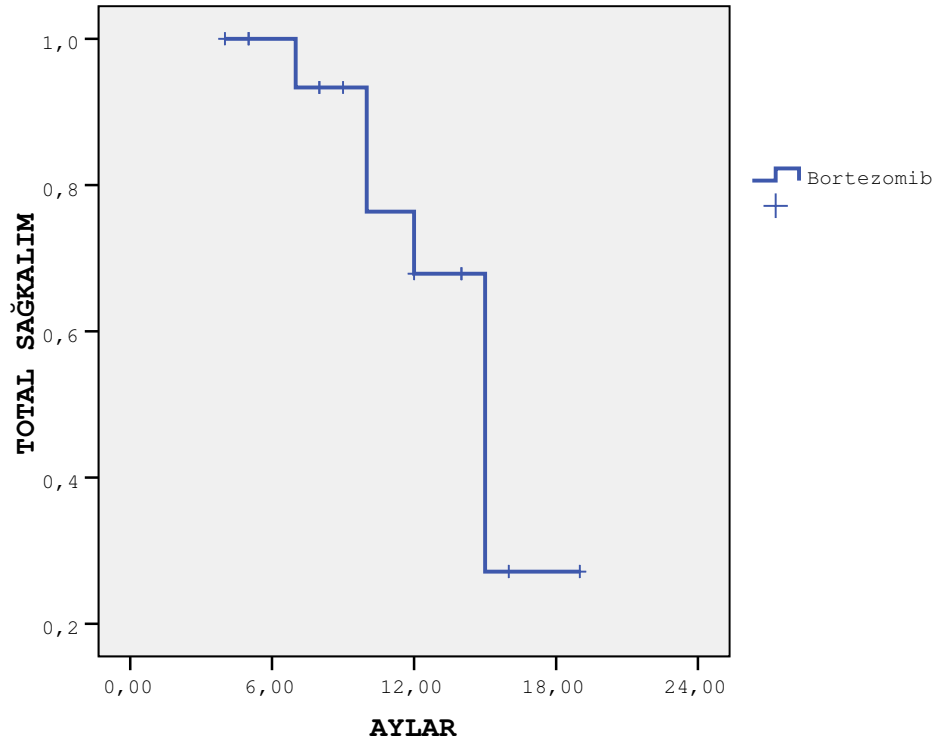


Şekil 4.8. Kemoterapi veya otolog kök hücre transplantasyonu yapılmış hastaların olaysız sağkalım eğrileri

Yalnızca kemoterapi alan veya tedavinin herhangi bir aşamasında (çoğunlukla 4-6 kür VAD ile indüksiyon sonrası) otolog kök hücre transplantasyonu yapılmış hastaların karşılaştırmasında otolog yapılan hastalarda olaysız sağkalımın daha uzun olduğu görüldü. (KT grubunda 8 ay; otolog grubunda 19 ay) ($p=0,026$). Şekil 4.8’de kemoterapi veya otolog kök hücre transplantasyonu yapılmış hastaların olaysız sağkalımları görülmektedir.

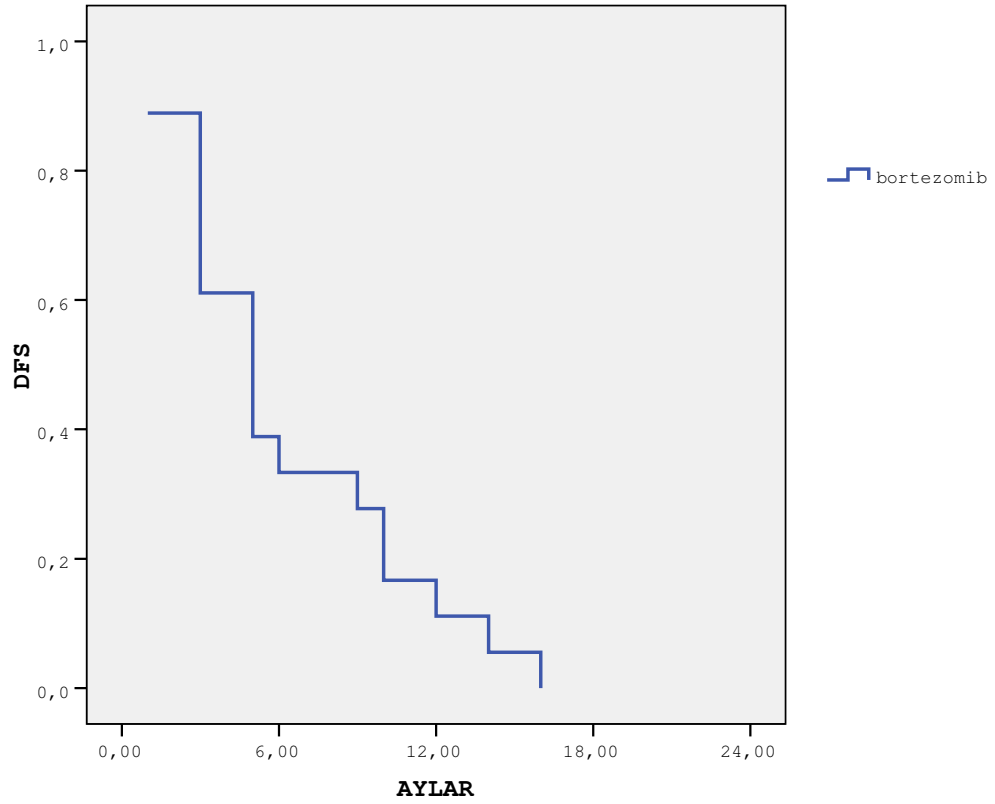
Yalnızca kemoterapi alan 44 hastada %15,9 tam remisyon (CR) ($n=7$); %45,45 kısmi yanıt (PR) ($n=20$); %38,6 ($n=17$) yanıtız veya minimal yanıt olduğu bulundu. Toplam yanıt oranı %61,4 idi. Otolog kök hücre nakli yapılanların ise yalnızca bir tanesi yanıt değerlendirilemeden +1. günde ex oldu. Onun dışında

%43,75'i (n=7) tam remisyon (CR), %50'si (n=8) kısmi yanıt ve toplam yanıt oranı da %93,75 idi. Toplam yanıt oranları (PR+CR) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,011). Otolog kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda transplant ilişkili mortalite %6,25 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.9. İkinci sıra tedavide bortezomib alan hastaların total sağkalım eğrisi

İlk sıra tedavilere yanıtız (refrakter) veya ilk sıra tedavilere yanıtı olup sonradan nükseden hastalarda (relaps) bortezomib tedavisinin etkileri gözden geçirildiğinde bortezomib alan hastalarda ortanca total sağkalım süresi tedavi başlangıcından itibaren 15 aydı. (%95 CI: 12,7-17,3) Şekil 4.9'da ikinci sıra tedavide bortezomib alan hastaların total sağkalımları görülmektedir.



Şekil 4.10. İkinci seçenek tedavi olarak bortezomib alan hastaların olaysız sağkalım eğrisi

Bu grup hastada ortalama olaysız sağkalım 5 aydı (%95 CI: 2,9-7,0) Şekil 4.10'da bortezomib alan hastaların olaysız sağkalım eğrileri görülmektedir.

Bortezomib alan relaps veya refrakter 18 multipl myelom hastasının %16,7'si (n=3) tam yanıtı (CR); %33,3'ü (n=6) kısmi yanıtı (PR); %50'si (n=9) tedaviye yanıtızsız veya minimal yanıtı idi.

5. TARTIŞMA

Literatüre göre multipl myelom erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülür. Bir seride tanıda ortalanca yaş 66 (20-92 arası) olarak saptanmıştır (5). 5, 10 ve 20 yıllık sağkalımlar sırasıyla %31, %10 ve %4 olarak bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da hastaların ortalanca yaşı 60 idi ve erkeklerin oranı bir miktar daha yüksekti (%57,4).

Yine aynı seride serumda M proteinleri %51 Ig G, %21 IgA, %16 hafif zincir, %2 IgD, %2 biklonal, %0,5 IgM ve %7 nonsekretuar olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde %36,8 IgG Kappa, %22,1 IgG Lambda, %11,8 IgA Kappa, %5,9 IgA Lambda, % 7,4 kappa hafif zincir, % 13,2 Lambda hafif zincir idi. Myelomda Kappa hafif zincir Lambda'ya göre 2 kat daha sık görülür.

Bu çalışmada hastaların hastaneye başvuru anında %11,8'i evre 1; %29,4'ü evre 2 ve %58,8'i evre 3 idi. Kök hücre nakli yapılabilen tersiyer bir merkez olduğundan toplam 68 hastanın 11 tanesi (%16,2) hastanemize sevk edilmeden önce VAD kemoterapisi almıştı. Bu hastaların 6'sı yanıtızsız veya minimal yanıtla, 5'i PR olarak hastanemize kabul edilmişti.

Tüm hasta grubu ele alındığında ortalanca olaysız sağkalım süresi 6 ay (%95 CI: 3,33-8,67); total sağkalım süresi 39 ay (%95 CI: 15,91-62,09) olarak saptanmıştır.

Daha önceden tedavi almamış multipl myelom hastalarında konvansiyonel kemoterapi farklı oranlarda parsiyel yanıtla neden olurken nadiren tam remisyona sonuçlanır. İlk kemoterapi seçimi büyük oranda hastanın otolog kök hücre transplantasyonu için aday olup olmamasına bağlıdır. Otolog KHT için aday olanlarda periferik kök hücreler en iyi hasta alkileyici ajanlara maruz kalmadan önce toplanır. Bu nedenle bu hastalarda önerilen tedavi thalidomid+deksametazon (thal-dex) veya yalnızca deksametazon'dur. Ülkemizde şimdilik Thal-Dex yalnızca relaps refrakter hastalıkta onaylandığından bizim hasta grubumuzda ilk seçenek tedavisi olarak bunları alan hasta yoktu. Yaş, kötü performans durumu veya komorbiditeler nedeniyle otolog KHT için aday olmayan hastalarda alkileyici ajanlarla kemoterapi tercih edilen tedavi seçeneğidir (55, 56).

Otolog adayı olmayan hastalar için bizim kliniğimizde tercih edilen tedavi MP'dir. MP'nin oral, hastane dışından uygulanabilir olma ve genel olarak iyi tolerabilite gibi avantajları vardır. Bizim kliniğimizin protokolüne göre günlük oral 9 mg/m² dozunda melfalan ve 100 mg/gün prednisolon 28 günde bir verilir. Melfalan'ın gastrointestinal absorpsiyonu öngörülemez olduğundan hafif granülositopeni hedeflenir. Yeni tanı myelomda; M proteininde en az %75'lik; Bence-Jones proteinürisinde %95'lik azalma ve kemik iliğinde %5'in altında plazma hücreleri remisyon olarak tanımlandığında yaklaşık %40 hastada remisyon sağlanır (175, 176). Median remisyon süresi yaklaşık iki yıl ve median sağkalım yaklaşık 3 yıldır. Hastaların %10'undan azı 10 yıl yaşayabilmiştir.

Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu adayı hastalarda amaç kök hücre mobilizasyonunu engellemeden hızlıca sitoredüksiyon sağlamaktır. Vinkristin, adriamisin, deksametazon (VAD) veya benzeri infüzyonel rejimler örneğin vinkristin, adriamisin, metotreksat ve prednisolon (VAMP) veya VAMP+siklofosfamid (C-VAMP) en sık kullanılan rejimlerdir. Bu rejimler yüksek yanıt oranı ve %10-25'lik tam yanıt oranlarına sahiptir (57, 58). Vinkristin, adriamisin(doksorubisin) ve deksametazon kombinasyonu da yeni tanı myelomlu hastalarda çalışılmıştır. Bizim hastanemizin protokolünde bu rejim vincristine 0,4 mg/gün 24 saatlik infüzyon 1-4. günler; adriamisin 9 mg/m² 24 saatlik infüzyon 1-4. günler; deksametazon 40 mg IV puşe 1-4; 9-12 ve 17-20. günlerde olmak üzere 25 günde bir uygulanır.

Bu rejimlerin dezavantajı önemli oranda kateter enfeksiyonu ve trombozu insdansı ile sonuçlanan santral yol gereksinimidir. Hollanda Belçikalı hematoonkoloji grubu (HOVON) VAD'ın hızlı infüzyon olarak verilmesini araştırmış ve %67'lik bir yanıt oranı gözlemlemişlerdir (59). Son dönemlerde bizim kliniğimizde de hızlı VAD protokolü kullanılmaya başlanmıştır.

VAD tipi rejimlerde etkinin çoğunun deksametazon sayesinde olduğu düşünülmüştür. Randomize olmayan bir çalışmada tek başına yüksek doz deksametazon yeni tanı hastaların %43'ünde yanıt oluşturmuştur (62). Bir karşılaştırmada başlangıç tedavisi olarak yüksek doz deksametazon alan 35 hasta ile VAD alan 72 hastanın sonuçları karşılaştırıldığında yüksek doz deksametazonla yanıt

oranı %63, VAD ile %74 olarak bulunmuştur ($p=0,25$). Post transplant bir yılda progresyonsuz ve toplam sağkalımda anlamlı fark gözlenmemiştir (63).

Glomerüler filtrasyon oranı $<40-50$ ml/dk ise melfalan dozunun %50 azaltılması, $GFR<30$ ml/dk ise kullanılmaması önerilir. Vinkristin, doksorubisin ve deksametazon renal yetmezlikte doz ayarlaması gerektirmez ve ciddi renal yetmezlikli hastalarda bile kullanılabilir (77).

Kök hücre tedavisi öncesi tedavi süresi genellikle 4-6 aydır, ve genellikle maksimum yanıt bu sürede elde edilir.

Kombinasyon tedavisi her ne kadar daha yüksek toplam yanıt oranları ve daha hızlı yanıtı yol açabilse de MP'ye göre sağkalım avantajına yol açamamıştır (54). 27 randomize çalışmanın 6633 hastasını içeren bir meta-analizde kombinasyon kemoterapisi melfalan prednisolon ile karşılaştırılmıştır (54). Kombinasyon tedavisiyle yanıt oranları anlamlı olarak daha yüksek olmakla beraber (%60'a karşılık % 53, $p<0,0001$) sağkalım açısından fark saptanmamıştır.

Bu verilerle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da VAD ile MP alanlar karşılaştırıldığında ortanca sağkalım süreleri arasında fark saptanmadı. (VAD için 39 ay, MP için 39 ay; $p=0,58$) Olaysız sağkalım süreleri açısından da fark yoktu (VAD 6 ay; MP 4 ay; $p=0,774$). Toplam yanıt oranları (CR+PR) bizim çalışmamızda VAD için %72,5; MP için %54,5 iken bu fark istatistiki anlamlılığa erişmemekteydi ($p=0,288$).

Kemoterapi verilebilen 66 hastanın %66,7'si ($n=44$) ilk kemoterapi olarak VAD; %16,7'si ($n=11$) MP; geri kalan 11 hasta %16,6 diğer kemoterapileri (hiper CVAD, EDAP) aldı.

İlk kür kemoterapiye yanıtlar %13,6 ($n=9$) CR; %45,5 PR ($n=30$); %18,2 ($n=12$) minimal yanıt veya yanıtsızlık; %12,1 ($n=8$) progresyon; %10,6 ($n=7$) değerlendirilmedi- takip dışı olarak tespit edildi. Yanıtlı 39 hastanın paraproteindeki maksimum azalmaya kadar geçen ortanca zamanı 5 aydı (2-15 ay arası).

Konvansiyonel melfalan içeren rejimlerle hastalık stabilizasyonu sağlanan hastalarda objektif yanıt kriterlerini sağlayıp sağlamadıklarından bağımsız olarak sağkalım süreleri benzerdir bu nedenle kısmi yanıt elde eden hastalar da yanıtı olarak kabul edilmelidir (177, 178, 179). Örneğin 243 hastalık bir seride objektif yanıt, parsiyel yanıt veya tam remisyon gelişen hastalarda hızlı tümör yanıtı geliştiren hastalar gibi ortanca sağkalım benzer bulunmuştur (42-43 ay) (177). Diğer yandan yanıtsız hastalarda ortanca sağkalım anlamlı olarak daha kısa olarak bulunmuştur (19 ay).

Uygulamada 70 yaş altındaki myelom hastalarına verilen standart tedavi indüksiyon tedavisini takiben periferik kök hücre kurtarması ile yüksek doz(200 mg/m²) melfalandır. Tedavi ilişkili mortalite oranı %10'un altındadır ve artık 70 yaşın üzerinde veya renal yetmezlikli hastalara da uygulanmaktadır (105, 53, 101).

Bizim çalışmamızda otolog kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların ortanca sağkalımına ulaşılmamış iken kemoterapi alanların ortanca sağkalımı 24 ay idi. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım uzamasına işaret ediyordu (p=0,005). Olaysız sağkalım süreleri yönünden de yalnız kemoterapi alanlarda olaysız sağkalım 8 ay iken otolog kök hücre nakli yapılanlarda 19 aydı ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,026).

Intergroupe Francais du Myelome 90 (IFM90) çalışmasında (52) 65 yaşın altında 200 hasta randomize olarak 12 ay süreyle yalnızca kemoterapi veya konvansiyonel kemoterapiyi takiben yüksek doz kemoterapi ve ototransplant gruplarına ayrılmıştır. Yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu grubunda %38 hastada (n=38) tam veya çok iyi parsiyel yanıt gelişirken konvansiyonel kemoterapi grubunda %14 (n=14) hastada tam veya çok iyi kısmi yanıt oranlarına ulaşılmıştır (p<0.001). Konvansiyonel tedavi grubunda %43 hasta yanıtsız veya minimal yanıtı iken yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu grubunda %19 hasta en az kısmi yanıtı elde edememiştir. Yalnızca kemoterapi grubunda sağkalan hastaların ortanca takip süresi 37 ay iken median olaysız sağkalım süresi 18 ay, ortanca total sağkalım süresi 37,4 ay olarak bulunmuştur. Yüksek doz kemoterapi grubunda ortanca olaysız sağkalım 27 ay iken ortanca total sağkalımına yayınlandığında ulaşılmamıştı. Bu veriler yüksek doz

tedavinin olaysız sağkalım ve toplam sağkalımı da anlamlı olarak iyileştirdiğini göstermiştir (p değerleri sırasıyla 0,01 ve 0,03) (180). İngiltere’de yapılan Medical Research Council Myeloma VII çalışmasında (83) 65 yaş altında daha önce tedavi almamış 401 hastada konvansiyonel kemoterapiyle yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu karşılaştırıldığında ortalama 42 aylık takipte yüksek doz tedavinin konvansiyonel tedaviye kıyasla ortalama total sağkalımı 1 yıl uzattığı saptanmıştır (54 aya karşılık 42 ay). Başka bir çalışma (106) 50-70 yaş arası 185 tane daha önce tedavi almamış hastada melfalan prednisolon 6 ay ve interferon idamesi grubu ile iki kez ardışık melphalan 100 mg/m² ardından ototransplant’ı karşılaştırdı. Otolog kök hücre nakli grubunda ortalama total sağkalım 16 ay daha uzun bulundu. 65-70 yaş arası hastaların altgrubunda total sağkalım otolog kök hücre nakli grubunda 21 ay daha uzundu. Femand ve arkadaşlarının çalışmasında konvansiyonel kemoterapi ve otolog kök hücre nakli grubunda toplam sağkalım açısından fark olmadığı saptanmıştır (84). Blade ve arkadaşlarının çalışmasında (85) yalnızca ilk kemoterapiye yanıt veren hastalar randomize edildi. Ortalama 66 aylık takipte yüksek doz tedavi tam yanıt oranını anlamlı olarak artırırken olaysız ve toplam sağkalım üzerine etkisi saptanmadı.

Melphalan 200 mg/m² en yaygın kullanılan ve ünitemizde de kullanılan rejimdir ve bir randomize çalışmada optimum rejim olarak bulunmuştur (87).

Bir non-randomize çalışmada otolog kök hücre transplantasyonu için potansiyel adaylar olan (65 yaş altı, evre 2-3, iyi performans durumu ve ilk kemoterapiye yanıtı) hastalarda yapılan bir çalışmada bu hastalara yalnızca konvansiyonel kemoterapi verildiğinde otolog kök hücre nakline benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu da otolog kök hücre nakliyle elde edilen sağkalım avantajının hasta seçimiyle ilgili olabileceği şüpheleri uyandırmaktadır (181).

Yüksek doz tedavinin hemen indüksiyondan sonra mı relapsta mı yapılmasının daha iyi olduğu Femand ve arkadaşlarının bir çalışmasında araştırılmıştır (86). Bu çalışmada 57 yaşının altında 185 hasta 3-4 kür vinkristin, doksorubisin, metilprednisolon kemoterapisi sonrası yüksek doz kemoterapi ve ototransplantasyon veya konvansiyonel kemoterapi ve primer rezistans veya relaps durumlarında yüksek doz kemoterapi ve ototransplantasyon gruplarına randomize

edilmiştir. Ortanca sağkalım her iki grupta da benzer bulunmuştur (65 aya karşılık 64 ay). Erken ototransplantasyonun ana avantajları daha iyi yaşam kalitesi, daha kısa süre kemoterapi, daha uzun semptomsuz süre ve daha uzun olaysız sağkalım idi (39 aya karşılık 13 ay).

Tek veya tandem ototransplant için veriler kafa karıştırıcıdır. Barlogie ve arkadaşlarının kontrolsüz bir serisinde 231 hasta tandem transplant rejimine alınmıştır. %71'inde ikinci transplantlar yapılmıştır. İlk transplant sonrası %41 CR, %83 CR+PR elde edilmiş;

ikinci transplantasyon yapılabilen hastalardan %51'inde CR, %95'inde CR+PR'a ulaşılmıştır. İkinci transplantasyonun olaysız ve total sağkalımı anlamlı olarak uzatabildiği gösterilmiştir (97).

Bu çalışmanın 9 yıllık takibinde 15 yıllık total ve olaysız sağkalım oranları sırasıyla %17 ve %7 olarak saptanmıştır.

Attal ve arkadaşlarının çift veya tek ototransplant karşılaştırdığı çalışmasında (99) çift ototransplantın tek'e göre 7 yıllık olaysız sağkalımı (%20'ye karşı %10) ve total sağkalımı (%42'ye karşı %21) anlamlı oranda uzattığı gözlenmiştir. Toplam sağkalıma ikinci transplantın olumlu etkileri ilk transplantın yanıtına göre değişmektedir. İlk transplantta CR veya çok iyi PR'a ulaşan hastalar ikinci transplanttan anlamlı olarak yarar görmemişlerdir. Fakat ilk transplantta en az VGPR gelişmemiş hastalar ikinciden anlamlı fayda görmüşlerdir. 7 yıllık total sağkalım oranları tek transplant grubunda %11, çift transplant grubunda %43 olarak bulunmuştur.

Başka bir retrospektif çalışmada tandem tandem transplantlar tek transplantta göre ufak fakat anlamlı bir sağkalım avantajı sağlamıştır (98).

Bologna 96 çalışmasında (100) ortanca 3 yıllık takibin erken analizlerinde tandem transplant ile olaysız sağkalımda anlamlı fayda elde edilirken olaysız sağkalımda fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada tandem transplant ile tek transplantta göre daha uzun remisyon süresi elde edilmiştir (44ay'a karşı 25 ay, p=0.005).

Tablo 5.1. Otolog kök hücre transplantasyonuna karşılık konvansiyonel kemoterapi. Randomize çalışmaların sonuçları.

Çalışma	Hasta sayısı	Yaş	CR oranı KT vs OTO	P değeri	EFS(ay) KT vs OTO	P değeri	OS(ay) KT vs OTO	P değeri
IFM90	200	≤65	5 vs 22	<0,001	18 vs28	0,01	44vs57	0,03
MRC7	401	≤64	8 vs 44	<0,001	19 vs31	<0,001	42vs54	<0,001
MAG91	190	55-65			19 vs25	0,05	45vs42	NS
Pethema	164	≤65	11vs30	0,002	34vs42	NS	67vs65	NS
USIG	50		15 vs17	NS	21vs25	0,05	53vs58	NS
IMMSG	195	50-70	7 vs26	<0,0001	16vs28	0,0036	43vs58+	0,0008

Bir boronik asit dipeptidi olan ve proteazom inhibitörü olarak selektif etkinliğe sahip olan bortezomib NF-κB aktivasyonunu inhibe eder; myelom hücrelerinin bağlanmasıyla kemik iliği stromal hücrelerinden IL-6 *up-regülasyonunu* bloke eder; deksametazon, alkilleyici ajanlar ve antrasiklinlere dirençli myelom hücrelerinde apoptozu indükler ve VEGF düzeylerini azaltır ve bununla ilişkili angiogenezi inhibe eder.

Bizim çalışmamızda refrakter veya relaps hastalarda bortezomib tedavisi ile ortalanca total sağkalım süresi tedavi başlangıcından itibaren 15 ay, ortalanca olaysız sağkalım 5 aydı. Bortezomib alan relaps veya refrakter 18 multipl myelom hastasının %16,7'si (n=3) tam yanıtı (CR); %33,3'ü (n=6) kısmi yanıtı (PR); %50'si (n=9) tedaviye yanıtızsız veya minimal yanıtı idi.

Relaps veya refrakter multipl myelomlu 202 hastada yapılan SUMMIT çalışmasında toplam yanıt oranı %35; CR ve near CR oranı %10 idi. İlk yanıt kadar süren median süre CR veya PR olan hastalarda 38 gün ve ortalanca yanıt süresi 12,7 aydı. Yanıt oranları daha önce alınan tedavilerin sayı ve tipinden bağımsızdı. Bu çalışmada en sık bildirilen yan etkiler bulantı, diare, yorgunluk, trombositopeni,

konstipasyon, duyuşal nöropatiyi de kapsayan periferik nöropati veya mevcut nöropatinin şiddetlenmesi ve anemidir (162).

Bu çalışmanın gözlemlerini doğrulamak ve dozun yanıt oranları ve toksisite üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla düzenlenen faz 2 CREST çalışmasında 1,3 mg/m² veya 1,0 mg/m² bortezomib 54 relaps-refrakter hasta üzerinde karşılaştırıldı. Önceki çalışmadaki gibi suboptimal yanıt veren hastalarda deksametazon 20 mg tedavi günü ve sonraki güne eklendi. Tek bortezomib ile CR+PR oranı 1,0 mg/m² grubunda %30 ve 1,3 mg/m² grubunda %38 idi. Deksametazonla kombine edildiğinde 1,0 mg/m² grubunda %37 ve 1,3 mg/m² grubunda %50 idi. Önceki çalışmayla benzer yan etkiler 1,0 mg/m² grubunda daha az görülmüştü. Buna göre önerilen 1,3 mg/m² dozu ile başlanması ve toksisiteye göre dozun azaltılması önerilir (164).

Daha önce 1-3 kez tedavi almış multipl myelom hastalarında bortezomib'in etkinlik ve güvenliğinin irdelenmesi ve yüksek doz deksametazonla karşılaştırılması amacıyla düzenlenen faz 3 APEX çalışmasında ise 669 hasta 1:1 oranında bortezomib veya yüksek doz deksametazon olarak randomize edilmişlerdir. Bortezomib grubunda progresyona kadar geçen süre 189 gün iken yüksek doz deksametazon grubunda 106 gün olarak bulunmuştur (p<0,001). CR+PR oranları bortezomib alanlarda %38 iken yüksek doz deksametazon grubunda %18 olarak bulunmuştur (p<0,0001). Ayrıca bortezomib grubunda %18 CR veya nCr'a ulaşıldığı halde yüksek doz deksametazon grubunda bu oran %2'de kalmıştır. Bir yıllık sağkalım bortezomib'de %80 iken yüksek doz deksametazon kolunda %66 idi. Bortezomib ile ortanca total sağkalım 16,6 ay idi (165).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Multipl myelom'un otolog kök hücre naklinin keşfinden önceki standart tedavisi olan melfalan-prednisolon artık yerini uygun hastalarda (65 yaşından küçük, performans durumu iyi) yüksek doz kemoterapi ardından otolog kök hücre kurtarması tedavisine bırakmıştır. Standart tedavi olmasına rağmen myelomun ileri yaşta ortaya çıkan bir hastalık olması nedeniyle (bizim çalışmamızda 60) birçok hasta otolog kök hücre nakli için gerekli koşulları taşımayıp konvansiyonel tedavi almaktadır.

Bu çalışmada verilen tedavi modalitesinden bağımsız olarak ortanca olaysız sağkalım süresi 6 ay; total sağkalım süresi 39 ay; ortanca takip süresi 13 ay idi.

Literatürde saptanamayan kombinasyon kemoterapisi ile MP arasındaki sağkalım farkı bu çalışmada da saptanmamıştır. Toplam yanıt oranı VAD ile biraz daha yüksek saptansa da istatistiksel anlamlılık taşımadığı görülmüştür.

Uygulamada 65 yaş altındaki myelom hastalarına verilen standart tedavi indüksiyon tedavisini takiben periferik kök hücre kurtarması ile yüksek doz (200 mg/m²) melfalandır. Tedavi ilişkili mortalite oranı %10'un altındadır ve artık 70 yaşın üzerinde veya renal yetmezlikli hastalara da uygulanmaktadır (53, 101, 105.). Bu önerinin kaynağı olan literatürdeki bir çok çalışmayla kanıtlanan sağkalım avantajı bu çalışmada da doğrulanmıştır.

Bizim çalışmamızda otolog kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların ortanca sağkalımına ulaşamamışken kemoterapi alanların ortanca total sağkalım süresi 24 ay idi. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım uzamasına işaret ediyordu (p=0,005). Olaysız sağkalım süreleri yönünden de yalnız kemoterapi alanlarda olaysız sağkalım 8 ay iken otolog kök hücre nakli yapılanlarda 19 aydı ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,026).

Multipl myelom biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla geliştirilen yeni ajanlar myelom tedavisinde son 10 yıla damgasını vurmuştur. Bu ajanlar (talidomid ve bortezomib) ülkemizde relaps ve refrakter hastalarda kullanım için onaylanmıştır.

Bortezomib ülkemizde kullanıma son 2 yılda girmiştir. Myelomun doğal seyri olarak hastaların hemen tamamında er veya geç relapslar beklenir ve bir kez relaps olduktan sonra sağkalım süresi anlamlı oranda kısalmır. Bu çalışma da literatürle uyumlu olarak bortezomib ile relaps refrakter hastalarda total sağkalım ortalama 15 ay; olaysız sağkalım 5 ay olarak bulunmuş ve total yanıt oranı %50 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Hematoloji bölümünde izlenen multipl myelom hastaları retrospektif olarak incelenmiş ve bulgular genel olarak daha önce literatürde varolan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Yeni ajanlardan olan bortezomib ile tedavilerde olumlu sonuçlar alınmıştır. Yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre transplantasyonu en iyi sağkalım sonuçları ile standart tedavi olma özelliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Durie BGM: Staging and kinetics of multiple myeloma. Semin Oncol 1986; 13: 300-309.
2. Kyle RA: Multiple myeloma: How did it begin?. Mayo Clin Proc 1994; 69: 680-683.
3. Ichimaru M, Ishimaru, T, Mikami, M, Matsunaga, M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: Relationship to radiation dose absorbed by marrow. J Natl Cancer Inst 1982; 69: 323.
4. Riedel DA, Pottern, LM. The epidemiology of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6: 225-232
5. Kyle RA, Gertz, MA, Witzig, TE, ve ark. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003; 78 :21-29
6. Grosbois, B, Jego, P, Attal, M, ve ark. Familial multiple myeloma: Report of fifteen families. Br J Haematol 1999; 105:768-774
7. Brenner, H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. Lancet 2002; 360: 1131
8. WM Kuehl, PL Bergsagel. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions, Nat Rev Cancer 2002; 2: 175–187.
9. PR Greipp, JA Lust, WM O'Fallon ve ark. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma, Blood 1993;81: 3382–3387.
10. Facon, T, Avet-Loiseau, H, Guillermin, G, ve ark. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta(2)-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. Blood 2001; 97: 1566-1571.
11. Fonseca, R, Blood, E, Rue, M, ve ark. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. Blood 2003; 101: 4569-4575.
12. T Hayashi, T Hideshima, KC Anderson. Novel therapies for multiple myeloma, Br J Haematol 2003; 120: 10–17.
13. G Teoh, KC Anderson. Interaction of tumor and host cells with adhesion and extracellular matrix molecules in the development of multiple myeloma, Hematol Oncol Clin North Am 1997; 11: 27–42.
14. M Hallek, PF Bergsagel, KC Anderson. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process, Blood 1998; 91: 3–21.

15. H Spets, T Stromberg, P Georgii-Hemming, J Siljason, K Nilsson, H Jernberg-Wiklund. Expression of the bcl-2 family of pro-and anti-apoptotic genes in multiple myeloma and normal plasma cells: regulation during interleukin-6(IL-6)-induced growth and survival, *Eur J Haematol* 2002; 69: 76–89.
16. CS Mitsiades, SP Treon, N Mitsiades ve ark. TRAIL/Apo2L ligand selectively induces apoptosis and overcomes drug resistance in multiple myeloma: therapeutic applications, *Blood* 2001; 98: 795–804.
17. H Schwarzenbach. Expression of MDR1/P-glycoprotein, the multidrug resistance protein MRP, and the lung-resistance protein LRP in multiple myeloma, *MedOncol* 2002; 19: 87–104.
18. Kyle, RA. Multiple myeloma: Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 29-41.
19. Baur, A, Stabler, A, Nagel, D, ve ark. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon?. *Cancer* 2002; 95: 1334-1342.
20. Mariette, X, Zagdanski, A-M, Guermazi, A, ve ark. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 104: 723-730.
21. Walker, R, Barlogie, B, Haessler, J, ve ark. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1121-1130.
22. Winearls, CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 1347-1359
23. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Working Group. *Br J Haematol*. 2003; 121: 749–757.
24. Avet-Loiseau, H, Daviet, A, Brigaudeau, C, ve ark. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: A study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myelome and the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood* 2001; 97: 822-831.
25. Tricot, G, Barlogie, B, Jagannath, S, ve ark. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995; 86: 4250-4255.
26. Zojer, N, Konigsberg, R, Ackermann, J, ve ark. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2000; 95: 1925-1934

27. BGM Durie, SE Salmon, 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.
28. B Sirohi, R Powles, J Mehta ve ark. Complete remission rate and outcome after intensive treatment of 177 patients under 75 years of age with IgG myeloma defining a circumscribed disease entity with a new staging system, *Br J Haematol* 1999; 107: 656–666.
29. Jaksic, W, Trudel, S, Chang, H, ve ark. Clinical outcomes in t(4;14) multiple myeloma: a chemotherapy-sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7069-7076.
30. Chang, H, Sloan, S, Li, D, ve ark. The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. *Br J Haematol* 2004; 125: 64-72.
31. Gertz, MA, Lacy, MQ, Dispenzieri, A, ve ark. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005; 106: 2837-2848.
32. Kyle, RA, Therneau, TM, Rajkumar, SV, ve ark. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564-573.
33. Møller-Petersen, J, Schmidt, EB. Diagnostic value of the concentration of M-component in initial classification of monoclonal gammopathy. *Scand J Haematol* 1986; 36: 295-309.
34. Kyle, RA. "Benign" monoclonal gammopathy — after 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 26-40.
35. Kyle, RA, Greipp, PR. "Idiopathic" Bence Jones proteinuria: long-term follow-up in seven patients. *N Engl J Med* 1982; 306: 564-570.
36. Milla, F, Oriol, A, Aguilar, J, ve ark. Usefulness and reproducibility of cytomorphologic evaluations to differentiate myeloma from monoclonal gammopathies of unknown significance. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 127-132.
37. Bellaiche, L, Laredo, JD, Liote, F, ve ark. Magnetic resonance appearance of monoclonal gammopathies of unknown significance and multiple myeloma. *Spine* 1997; 22: 2551-2559.
38. Cesana, C, Klersy, C, Barbarano, L, ve ark. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1625-1634.
39. FE Davies, PD Forsyth, AC Rawstron ve ark. The impact of attaining a minimal disease state after high dose melphalan and autologous transplantation for multiple myeloma, *Br J Haematol* 2001; 112: 814–819.

40. Chapel, H.M., Lee, M., Hargreaves, R., Pamphilon, D., Prentice, A.G. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma *Lancet* 1994, 343, 1059-1063.
41. Aparicio, A., Gardner, Y., Tu, A., Savage, J., Berenson, A., Lichtenstein, A. In vitro cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates, *Leukemia* 1998; 12: 220-229.
42. Djulbegovic, B., Wheatley, K., Ross, J., Clark, O., Bos, G., Goldschmidt, H., et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. 2002, Cochrane Database of Systematic Reviews, CD003188.
43. McCloskey, E.V., Dunn, J.A., Kanis, J.A., MacLennan, I.C., Drayson, M.T.; Long term follow up of a prospective, double blind, placebo controlled randomised trial of clodronate in multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2001; 113: 1035-1043.
44. Berenson, J.R., Lichtenstein, A., Porter, L., Dimopoulos, M.A., Bordoni, R., George, S., et al. Long term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events, *Journal of Clinical Oncology*, 1998, 16: 593-602.
45. Zucchelli, P., Pasquali, S., Cagnoli, L., Ferrari, G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney International*. 1988; 33: 1175-1180.
46. Johnson, W.J., Kyle, R.A., Pineda, A.A., O'Brien, P.C., Holley, K.E. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Archives of Internal Medicine* 1990; 150: 863-869.
47. Dmetri, G.D., Kris, M., Wade, J., Degos, L., Cella, D. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *Journal of Clinical Oncology*, 1998; 16: 3412-3425.
48. Dammacco, F., Castoldi, G., Rodger, S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anemia of multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2001; 113: 172-179.
49. Hedenus, M., Adriansson, M., San Miguel, J., Kramer, M.H., Schipperus, M.R., Juvonen, E., et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Haematology* 2003; 122: 394-403.
50. Kyle, R.A., Dispenzieri, A. Neurological aspects of monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and related disorders. *Multiple Myeloma and Related Disorders* 2004: 350-365.

51. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 115: 522-532.
52. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto, J.J., Fuzibet, J.G., Rossi, J.F ve ark. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myélome. *N Engl J Med*. 1996; 335: 91-97.
53. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris, C., Desikan, R., Zangari, M., ve ark. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol*. 2001; 114: 600-607.
54. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 3832-3842.
55. Kyle, RA, Rajkumar, SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-1871.
56. Barlogie, B, Shaughnessy, J, Tricot, G, ve ark. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20-28.
57. Gore, M.E., Selby, P.J., Viner, C., Clark, P.I., Meldrum, M., Millar, B. ve ark. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989; 2: 879-882.
58. Alexanian, R., Barlogie, B. & Tucker, S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *American Journal of Hematology* 1990; 33: 86-89.
59. Segeren, C.M., Sonneveld, P., van der Holt, B., Vellenga, E., Croockewit, A.J., Verhoef, G.E., ve ark. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003; 10: 2144-2151.
60. Cook, G., Sharp, R.A., Tansey, P. & Franklin, I.M. A phase I/II trial of Z-Dex (oral idarubicin and dexamethasone), an oral equivalent of VAD, as initial therapy at diagnosis or progression in multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 1996; 93: 931-934.
61. Cook, G., Clark, R.E., Morris, T.C., Robertson, M., Lucie, N.P., Anderson, S., Paul, J. & Franklin, I.M. A randomized study (WOS MM1) comparing the oral regime Z-Dex (idarubicin and dexamethasone) with vincristine, adriamycin and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2004; 126: 792-798.
62. Alexanian, R., Dimopoulos, M.A., Delasalle, K. & Barlogie, B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80: 887-890.

63. Kumar, S., Lacy, M.Q., Dispenzieri, A., Rajkumar, S.V., Fonseca, R., Geyer, S., ve ark. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 34: 485–490.
64. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, ve ark. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4319-4323.
65. Weber D, Rankin K, Gavino M, ve ark. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 16-19.
66. Rajkumar SV, Blood E, Vesole DH, ve ark Thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (E1A00): Results of a phase III trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (abstract 205). *Blood* 2004; 104: 63a.
67. Cavo, M, Zamagni, E, Tosi, P, ve ark. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 35-43.
68. Oken, MM, Harrington, DP, Abramson, N, ve ark. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma. Results of Eastern Cooperative Oncology Study E2479. *Cancer* 1997; 79: 1561-1570.
69. Hernandez, J.M., Garcia-Sanz, R., Golvano, E., Blade, J., Fernandez-Calvo, J., Trujillo, ve ark. Randomized comparison of dexamethasone combined with melphalan versus melphalan with prednisone in the treatment of elderly patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2004; 127: 159–164.
70. Palumbo, A, Bertola, A, Musto, P, ve ark. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma. *Cancer* 2005; 104: 1428-1436.
71. Palumbo, A, Bringhen, S, Caravita, T, ve ark. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825-839.
72. Facon, T, Mary, JY, Hulin, C, ve ark. Major superiority of melphalan - prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma (abstract). *Blood* 2005; 106: 230a.

73. Facon, T, Mary, J, Harousseau, F, ve ark. Superiority of melphalan-prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24: 1s.
74. Jagannath, S, Durie, BG, Wolf, J, ve ark. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 776-789.
75. Oakervee, HE, Popat, R, Curry, N, ve ark. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 755-763.
76. Sagaster, V, Ludwig, H, Kaufmann, H, ve ark. Bortezomib in relapsed multiple myeloma: response rates and duration of response are independent of a chromosome 13q-deletion. *Leukemia* 2007; 21: 164-171.
77. Aitchison, R.G., Reilly, I.A.G., Morgan, A.G. & Russell, N.H. Vincristine, adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *British Journal of Cancer* 1990; 61: 765-766.
78. Cany, L., Fitoussi, O., Boiron, J.M. & Marit, G. Tumor lysis syndrome at the beginning of thalidomide therapy for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 2212-2223.
79. Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults Report on the second myelomatosis trial after five years of follow-up. *British Journal of Cancer* 1980; 42: 813-822.
80. Belch, A., Shelley, W., Bergsagel, D., Wilson, K., Klimo, P., White, D. & Willan, A. A randomized trial of maintenance vs. no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *British Journal of Cancer* 1988; 57: 94-99.
81. Lemoli, RM, Martinelli, G, Zamagni, E, ve ark. Engraftment, clinical, and molecular follow-up of patients with multiple myeloma who were reinfused with highly purified CD34+ cells to support single or tandem high-dose chemotherapy. *Blood* 2000; 95: 2234-2241
82. Attal, M. Updated Results IFM 90 Abstracts of International Myeloma Workshop, Banff, Canada; 2001
83. Child, J.A., Morgan, G.J., Davies, F.E., Owen, R.G., Bell, S.E., Hawkins, K., Brown, J., Drayson, M.T. & Selby, P.J. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1875-1883.
84. Femand, J.P., Ravaud, P., Katsahian, S., Divine, M., Leblond, V., Belanger, C.ve ark. High dose therapy and autologous blood stem cell transplantation versus conventional treatment in multiple myeloma: results of a randomized

trial in 190 patients 55 to 65 years of age. *Blood* 1999; 94 (Suppl. 1): 396a (abstract).

85. Blade, J., San Miguel, J.F., Fontanillas, M., Esteve, J., Maldonado, J., Alcala, A., ve ark. Increased conventional chemotherapy does not improve survival in multiple myeloma: long-term results of two PETHEMA trials including 914 patients. *Hematology Journal* 2001; 2: 272–278.
86. JP Fermand, P Ravaud and S Chevret ve ark. High dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicentre sequential randomised clinical trial, *Blood* 1998; 92: 3131–3136.
87. Moreau, P., Facon, T., Attal, M., Hulin, C., Michallet, M., Maloisel, F. ve ark. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99: 731–735.
88. Lahuerta, J.J., Grande, C., Blade, J., Martinez-Lopez, J., de la Serna, L., Alegre, A., ve ark. Spanish Multiple Myeloma Group Myeloablative treatments for multiple myeloma: update of a comparative study of different regimens used in patients from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 2002; 43: 67–74.
89. Ria, R., Falzetti, F., Ballanti, S., Minelli, O., Di Ianni, M., Cimminiello, M., ve ark. Melphalan versus melphalan plus busulphan in conditioning to autologous stem cell transplantation for low-risk multiple myeloma. *Hematology Journal* 2004; 5: 118–122.
90. Siegel, D.S., Desikan, K.R., Mehta, J., Singhal, S., Fassas, A., Munshi, N., ve ark. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 51–54.
91. Sirohi, B., Powles, R., Treleaven, J., Mainwaring, P., Kulkarni, S., Pandha, ve ark. The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 533–539.
92. Reece, D.E., Bredeson, C., Perez, W.S., Jagannath, S., Zhang, M.J., Ballen, K.K., ve ark. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients <60 vs ≥60 years of age. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 32: 1135–1143.
94. Palumbo, A., Triolo, S., Argentino, C., Bringhen, S., Dominietto, A., Rus, C., ve ark. Dose intensive melphalan with stem cell support (MEL 100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood* 1999; 94: 1248–1253.

95. Morineau, N., Tang, X.W., Moreau, P., Milpied, N., Mahe, B., Bataille, R. & Harousseau, J.L. Lack of benefit of CD34+ cell selected over non-selected peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a single center study. *Leukemia* 2000; 14: 1815–1820.
96. Barlogie, S Jagannath, D Vesole ve ark. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma, *Blood* 1997; 89: 789–793.
97. B Barlogie, S Jagannath, KR Desikan ve ark. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma, *Blood* 1999; 93: 55–65.
98. B Björkstrand, A Hagman, P Ljungman ve ark. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma (MM), *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: (suppl 1) 40-51.
99. Attal, M., Harousseau, J.L., Facon, T., Guilhot, F., Doyen, C., Fuzibet, J.G., ve ark. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 2495–2502.
100. Cavo, M., Zamagni, E., Cellini, C., Tosi, P., Ronconi, S., Cangini, D., ve ark. Writing Committee of the "Bologna 96" Clinical Trial Single versus tandem autologous transplants in multiple myeloma: Italian experience. *Proceedings of the IXth Myeloma Workshop. Hematology Journal* 2003; 4(Suppl. 1): 60 (abstract).
101. Badros, A, Barlogie, B, Siegel, E, ve ark. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114: 822-833.
102. San Miguel, J.F., Lahuerta, J.J., Garcia-Sanz, R., Alegre, A., Blade, J., Martinez, R., ve ark. Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? *Hematology Journal* 2000; 1: 28–36.
103. Knudsen, L.M., Nielsen, B., Gimsing, P. & Geisler, C.: Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *European Journal of Haematol* 2005; 75: 27–33.
104. Bird, JM, Fuge, R, Sirohi, B, ve ark. The clinical outcome and toxicity of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with myeloma or amyloid and severe renal impairment: a British Society of Blood and Marrow Transplantation study. *Br J Haematol* 2006; 134: 385-396.
105. R Powles, N Raje, S Milan ve ark. Outcome assessment of a population based group of 195 patients under 70 years of age offered intensive treatment, *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 435–443.
106. A Palumbo, S Bringhen, MT Petrucci ve ark. A prospective randomised trial of intermediate dose melphalan (100mg/m²) vs oral melphalan/prednisone, *Blood* 2003; 102: 984a.

107. JP Femand, S Cherret, P Ravaud ve ark. High-dose chemoradiotherapy and autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a phase II trial involving 63 patients, *Blood* 1193; 82 : 2005–2009.
108. JL Harousseau, M Attal, M Divine ve ark. Comparison of autologous bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma, *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 963–969.
109. DH Vesole, G Tricot, S Jagannath ve ark. Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned?, *Blood* 1996; 88: 838–847.
110. A Alegre, J Diaz-Mediavilla, J San-Miguel ve ark. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a report of 259 cases from the Spanish Registry, *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 133–140.
111. G Tricot, T Spencer, J Sawyer ve ark. Predicting long-term (5 years) event-free survival in multiple myeloma patients following planned tandem autotransplants, *Br J Haematol* 2002; 116: 211–217.
112. B Sirohi, R Powles, J Mehta ve ark. Single center results of 200mg/m² melphalan (HDM200) and autograft (tx) in 451 myeloma patients: identifying patients with prolonged survival based upon albumin and β 2 Microglobulin at transplant, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 269a.
113. JP Femand, JP Marolleau, C Albertini ve ark. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (absc) transplantation using unselected or CD34 enriched ABSC: preliminary results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM), *Blood* 2001; 98: 815a.
114. Russell, N., Bessell, E., Stainer, C., Haynes, A., Das-Gupta, E. & Byrne, J. Allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma or plasma cell leukaemia using fractionated total body radiation and high-dose melphalan conditioning. *Acta Oncologica* 2000; 39: 837–841.
115. Gahrton, G., Svensson, H., Cavo, M., Apperly, J., Bacigalupo, A., Bjorkstrand, ve ark. Progress in allogenic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983–93 and 1994–8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *British Journal of Haematology* 2001; 113: 209–216.
116. Gahrton, G, Tura, S, Svensson, H, ve ark. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma- an update of the EBMT Registry. Vith International Workshop on Multiple Myeloma, Syllabus, Boston, MA, June 14-18, 1997
117. Einsele, H., Schafer, H.J., Hebart, H., Bader, P., Meisner, C., Plasswilm, L., ve ark. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing

- allografts after reduced-intensity conditioning. *British Journal of Haematology*, 2003; 121: 411–418.
118. Corradini, P., Cavo, M., Lokhorst, H., Martinelli, G., Terragna, C., Majolino, I., ve ark. Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 1927–1929.
 119. Lokhorst, H.M., Wu, K., Verdonck, L.F., Laterveer, L.L., Van De Donk, N.W., Oers, M.H., ve ark. The occurrence of Graft versus Host Disease is the major predictive factor for Response to Donor Lymphocyte Infusions in Multiple Myeloma. *Blood* 2004; 103: 4362–4364.
 120. Byrne, J.L., Carter, G.I., Bienz, N., Haynes, A.P. & Russell, N.H. Adjuvant alpha-interferon improves complete remission rates following allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 22: 639–643.
 121. Badros, A., Barlogie, B., Morris, C., Desikan, R., Martin, S.R., Munshi, N., ve ark. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97: 2574–2579.
 122. Maloney, DG, Molina, AJ, Sahebi, F, Stockerl-Goldstein, K.E., Sandmaier, B.M., Bensinger, W. ve ark. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 3447–3454.
 123. Bruno, B, Rotta, M, Patriarca, F, ve ark. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:1110–1121.
 124. Davies FE, Raje N, Hideshima T, ve ark. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 210–216.
 125. Kroger, N., Sayer, H.G., Schwerdtfeger, R., Kiehl, M., Nagler, A., Renges, H., Zabelina, T., Fehse, B., Ayuk, F., Wittkowsky, G., Schmitz, N. & Zander, A.R. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 2002; 100: 3919–3924.
 126. D'Sa, S., Peggs, K., Pizzey, A., Verfuerth, S., Thurai Sundaram, D., Watts, M., ve ark. T- and B-cell immune reconstitution and clinical outcome in patients with multiple myeloma receiving T-cell-depleted, reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation with an alemtuzumab-containing conditioning regimen followed by escalated donor lymphocyte infusions. *British Journal of Haematology* 2003; 123: 309–322.

127. Govindarajan, R, Jagannath, S, Flick, JT, ve ark. Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996; 95: 349-355.
128. Jelinek, DF, Aagaard-Tillery, KM, Arendt, BK, ve ark. Differential human multiple myeloma cell line responsiveness to interferon-alpha. Analysis of transcription factor activation and interleukin 6 receptor expression. *J Clin Invest* 1997; 99: 447-455.
129. Westin, J, Rodger, S, Turesson, I, ve ark. Interferon alfa-2b versus no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma: A randomized study. Cooperative Study Group. *Br J Haematol* 1995; 89: 561-568.
130. Browman, GP, Bergsagel, D, Sicheri, D, ve ark. Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2354-2361.
131. Peest, D, Deicher, H, Coldewey, R, ve ark. A comparison of polychemotherapy and melphalan/ prednisone for primary remission induction, and interferon-alpha for maintenance treatment, in multiple myeloma. A prospective trial of the German Myeloma Treatment Group. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 146-155.
132. Drayson, MT, Chapman, CE, Dunn, JA, ve ark. MRC trial of alpha-2b-interferon maintenance therapy in first plateau phase of multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 101: 195-201.
133. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001; 113:1020-1032.
134. Berenson, JR, Crowley, JJ, Grogan, TM, Zangmeister, J. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2002; 99: 3163-3170.
135. Attal, M, Harousseau, JL, Leyvraz, S, ve ark. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289-3285.
136. Lacy, MQ, Geyer, S, Wettstein, P, ve ark. Post autologous transplantation consolidation of multiple myeloma with idiotypic-pulsed antigen presenting (dendritic) cells (APC8020) is associated with a trend to longer time to progression (TTP) [abstract]. *Blood* 2002; 100: 433a.
137. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, ve ark. Current therapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2002;77: 813-822.
138. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, ve ark. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943-2950.

139. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, ve ark. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002; 99: 4525-4530.
140. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, ve ark. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2210-2216.
141. Singhal S, Mehta J, Desikan R, ve ark. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-1571.
142. Offidani, M, Bringhen, S, Corvatta, L, ve ark. Thalidomide-dexamethasone plus pegylated liposomal doxorubicin vs. thalidomide-dexamethasone: a case-matched study in advanced multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2007;
143. Rajkumar, SV. Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1549-1557.
144. Zangari, M, Barlogie, B, Anaissie, E, ve ark. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004; 126:715-723.
145. Zangari M, Barlogie B, Jacobson J, ve ark. Revimid 25 mg (REV 25) x 20 versus 50 mg (REV 50) x 10 q 28 days with bridging of 5 mg x 10 versus 10 mg x 5 as post-transplant salvage therapy for multiple myeloma (MM) (abstract 1642). *Blood* 2003; 102: 450a.
146. Dimopoulos M, Weber D, Chen C, ve ark. Evaluating oral lenalidomide (Revlimid) and dexamethasone versus placebo and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (abstract 0402). *Haematologica* 2005; 90(suppl 2): 160.
147. Ciechanover A, Orian A, Schwartz AL. Ubiquitin-mediated proteolysis: biological regulation via destruction. *Bioessays* 2000; 22: 442–451.
148. Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, ve ark. Proteasome inhibitors: A novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res* 1999; 59: 2615-2622.
149. Almond JB, Cohen GM. The proteasome: a novel target for cancer chemotherapy. *Leukemia* 2002; 16: 433–443.
150. Spataro V, Norbury C, Harris AL. The ubiquitin-proteasome pathway in cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 448–455.
151. Kisselev AF, Goldberg AL. Proteasome inhibitors: from research tools to drug candidates. *Chem Biol* 2001; 8: 739–758.
152. Voorhees PM, Dees EC, O'Neil B, Orlowski RZ. The proteasome as a target for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 6316–6325.

153. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Elliott PJ, Adams J ve ark. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 3071–3076.
154. Berenson J, Yang H, Swift R, ve ark. Bortezomib in combination with melphalan in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A phase I/II study (abstract 209). *Blood* 2004; 104:64a.
155. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, ve ark. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 3063-3067.
156. Ma MH, Yang HH, Parker K, Manyak S, Friedman JM, Altamirano C ve ark. The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1136–1144.
157. Mitsiades N, Mitsiades CS, Richardson PG, Poulaki V, Tai YT, Chauhan D ve ark. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 2003; 101: 2377–2380.
158. Russo SM, Tepper JE, Baldwin Jr AS, Liu R, Adams J, Elliott P ve ark. Enhancement of radiosensitivity by proteasome inhibition: implications for a role of NF-kappaB. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 183–193.
159. Delic J, Masdehors P, Omura S, Cosset JM, Dumont J, Binet JL ve ark. The proteasome inhibitor lactacystin induces apoptosis and sensitizes chemo- and radioresistant human chronic lymphocytic leukaemia lymphocytes to TNF-alpha-initiated apoptosis. *Br J Cancer* 1998; 77: 1103–1107.
160. Aghajanian C, Soignet S, Dizon DS, ve ark. A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies. *Clin Cancer Res* 8: 2505-2511, 2002.
161. Orlowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, ve ark. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4420-4427.
162. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, ve ark. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-2617.
163. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, ve ark. Survival, duration of response, and time to progression with bortezomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: An update with additional follow-up. *Hematol J* 2004; 5: 129-138.

164. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, ve ark. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165-172.
165. Richardson P, Sonneveld P, Schuster MW, ve ark. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 352: 2487-2498.
166. Jagannath S, Richardson P, Barlogie B, ve ark. Phase II trials of bortezomib in combination with dexamethasone in multiple myeloma (MM): Assessment of additional benefits to combination in patients with sub-optimal responses to bortezomib alone (abstract 2341). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 582-589.
167. Orlowski RZ, Voorhees PM, Garcia RA, ve ark. Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 2005.
168. Berenson J, Yang H, Swift R, ve ark. Bortezomib in combination with melphalan in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A phase I/II study (abstract 209). *Blood* 2004; 104: 64a.
169. Chanan-Khan, AA, Kaufman, JL, Mehta, J, ve ark. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007; 109: 2604-2612.
170. Mineur, P, Menard, JF, Le Loet, X, ve ark. VAD or VBMCP in multiple myeloma refractory to or relapsing after cyclophosphamide-prednisone therapy. *Br J Haematol* 1998; 103: 512-519.
171. Douer, D, Tallman, MS. Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2396-2405.
172. Berenson, JR, Boccia, R, Siegel, D, ve ark. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicentre, phase II, single-arm study. *Br J Haematol* 2006; 135: 174-180.
173. Badros, AZ, Goloubeva, O, Rapoport, AP, ve ark. Phase II study of G3139, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in combination with dexamethasone and thalidomide in relapsed multiple myeloma patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4089-4096.
174. Avvisati, G, Mandelli, F. The role of interferon-alpha in the management of myelomatosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 395-404.
175. Alexanian R, Haut A, Khan AU, ve ark. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208: 1680-1685.

176. McLaughlin P, Alexanian R. Myeloma protein kinetics following chemotherapy. *Blood* 1982; 60: 851-855.
177. Bladé, J, López-Guillermo, A, Bosch, F, ve ark. Impact of response to treatment on survival in multiple myeloma: Results in a series of 243 patients. *Br J Haematol* 1994; 88: 117-124.
178. Riccardi, A, Mora, O, Tinelli, C, ve ark. Response to first-line chemotherapy and long-term survival in patients with multiple myeloma. results of the MM87 prospective randomised protocol. *Eur J Cancer* 2003; 39: 31-40.
179. Oivanen, TM, Kellokumpu-Lehtinen, P, Koivisto, AM, ve ark . Response level and survival after conventional chemotherapy for multiple myeloma: a Finnish Leukaemia Group study. *Eur J Haematol* 1999; 62: 109-117.
180. M Attal, JL Harousseau, ve ark. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome, *Semin Hematol* 2001; 38: 226–230.
181. Bladé, J, San Miguel, JF, Fontanillas, M, ve ark . Survival of multiple myeloma patients who are potential candidates for early high-dose therapy intensification/autotransplantation and who were conventionally treated. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2167-2174.
182. Barlogie, B, Tricot, GJ, van Rhee, F, ve ark. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; 135:158-164.