

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



OTOLOG KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU YAPILMIŞ MULTİPL MYELOM
TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ CEVABININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. GÖKTUĞ SARİBEYLİLER

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MELİHA NALÇACI

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

En başta, 22 yıllık öğrenim serüvenim boyunca, bu serüvenin ilk dakikasından itibaren yanımda olup, her an ellerinden gelen tüm destek ve motivasyonu bana sağlayan sonsuz değerdeki aileme,

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD'nda ihtisasım süresince bilgi, tecrübe ve vizyonlarıyla bugünkü konumuma gelmemde muazzam katkıları olan hocalarıma,

İç hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şükrü Palanduz hocama ve tüm iç hastalıkları asistanları gibi benim için de adeta ikinci bir anne konumunda olan ve bu tezin danışman öğretim üyesi olan çok değerli Prof. Dr. Meliha Nalçacı hocama,

Öğrenim hayatım boyunca bana katkıda bulunmuş olan, naçizane başarımda çok değerli katkıları bulunan tüm öğretmenlerime ve tıp fakültesi öğrenimimi tamamlamış olduğum Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ndeki hocalarıma,

Uz. Dr. Burak İnce, Uz. Dr. Murat Bektaş, Uz. Dr. Nevzat Koca ve Uz. Dr. Selahattin Şeker başta olmak üzere; asistanlığım boyunca emek birliğinde bulunduğumuz, kendilerinden çok şey öğrenmiş olduğum, zor ve kritik anlarda beraber fedakarca çalıştığımız, her koşulda en iyisini yapmayı ilke edinmiş ve Türkiye'de iç hastalıkları hekimliğinin parlak geleceği olan İTF Dahiliye asistanlarına, İTF Dahiliye Kliniği çalışanlarına, içinde bulunmaktan bir an bile pişman olmadığım, bilakis hayatım boyunca üyesi olmaktan onur duyacak olduğum, en büyük öğretmen bizzat kendisi olan ve benim nezdimde her zaman yaşayan bir organizma olacak olan "Çapa Dahiliye Kliniğine",

Hayatım boyunca çok değerli destek ve katkılarını gördüğüm, çok değerli dostlarım olan Osman Şahin Köşker, İsmail Özkısaoğlu ve Ömer Çel'e,

Son olarak; hayatımı paylaştığım, varlığı mutluluğumun ve çabalamamın sebebi, benim için değerli paha biçilemez olan Alev Eda Okutan'a,

Sonsuz teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

- **Kısaltmalar**
- **Tablolar**
- **Özet**
- **İngilizce Özet/Abstract**
- **Giriş**
 - -Genel Bilgiler
 - -Epidemiyoloji
 - -Tarihsel Bakış Açısı
 - -Patobiyoloji
 - -Klinik Bulgular
 - -Laboratuar Bulguları
 - -Tanı ve Risk Belirleme
 - -Tedavi
 - -Otolog Kök Hücre Nakli
- **Materyal-Metod**
 - -Amaç
 - -Çalışma Popülasyonu
 - -Hastaların Evrenmesi
 - -Laboratuar Değerlendirmesi
 - -Klinik Değerlendirmeler
 - -Tedavilerin Değerlendirmesi
 - -İstatistiksel Analiz
- **Bulgular**
- **Tartışma**
- **Sonuç**
- **Kaynaklar**

KISALTMALAR

MM: Multipl Myelom

OKHN: Otolog kök hücre nakli

İTF: İstanbul Tıp Fakültesi

KT: Kemoterapi

PS: Progresyonsuz Sağkalım

OS: Ortalama Sağkalım

MGUS: Önemi belirsiz monoklonal gamopati

SMM: Sessiz-sinsi Multipl Myelom/ Smoldering Multipl Myelom

Ig: İmmunglobulin

κ:Kappa

λ: Lambda

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

RANKL: Receptor activator of nuclear factor κ -B ligand

DKK-1: Dick Kopf aracılı protein 1

NSAID: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

Iv: İntravenöz

EPO: Eritropoetin

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

RT: Radyoterapi

POEMS Sendromu: Polinöropati-Organomegali-Endokrinopati-Monoklonal gamopati-Cilt değişiklikleri

SSS: Santral sinir sistemi

MAG: Myelin ilişkili globulin

DVT: Derin ven trombozu

BT: Bilgisayarlı tomografi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

DM: Diyabetes mellitus

HT: Hipertansiyon

IMWG: Intenational Myeloma Working Group

CRAB: Hiperkalsemi-Böbrek yetmezliği-Anemi-Kemik hastalığı (Calcium, Renal, Anemia, Bone)

SLiM: Kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut manyetik rezonansda birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı

MDE: Myelom Tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events)

ISS: Uluslararası Skorlama Sistemi

LDH: Laktat dehidrogenaz

R-ISS: Revize edilmiş ISS

VAD: Vinkristin-Doksorubisin-Deksametazon

VD: Bortezomib-Deksametazon

VCD: Vinkristin-Siklofosfamid-Deksametazon

PAD: Bortezomib-Doksorubisin-Deksametazon

VTD: Vinkristin-Talidomid-Deksametazon

RVD: Lenalidomid-Vinkristin-Deksametazon

MP: Melfalan-Prednisolon

TD: Talidomid-Deksametazon

MPT: Melfalan-Talidomid-Prednisolon

TAD: Talidomid-Adriamisin-Deksametazon

Rd: Lenalidomid-Deksametazon

BEAM: Karmustin-Etoposid-Sitozin Arabinozid-Melfalan)

VTD: Bortezomib-Talidomid-Deksametazon

TB: Talidomid-Bortezomib

VBMCP: Vinkristin-Bortezomib-Melfalan-Siklofosamid-Prednisolon

VBAD: Vinkristin-Bortezomib-Adriablastin-Dekzametazon

VMP: Bortezomib-Melfalan-Prednisolon

IMID: İmmünomodölatör

CGA: Geriatrik değerlendirme (Comprehensive geriatric assessment)

OYO: Ortalama yanıt oranı

TY: Tam yanıt

ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt

YDT: Yüksek doz tedavi

EFS: Event-free survival

SDK: Standart doz kemoterapi

SEER: Takip Epidemiyoloji ve Sonuç Programı (Surveillance Epidemiology and End Results Program)

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TABLolar

- Tablo 1. Multipl myelomda tekrarlayan sitogenetik değişiklikler
- Tablo 2. Multipl myelomlu hastaların klinik prezentasyonundaki değişim
- Tablo 3. Multipl myelom ilişkili ve multipl myelom öncülü durumların tanı kriterleri
- Tablo 4. Multipl myelom tanımlayıcı olaylar
- Tablo 5. Güncel risk belirleme sistemleri
- Tablo 6. Multipl myelomda yüksek riski belirleyen faktörler
- Tablo 7. Standart doz terapi ile yüksek doz terapiyi karşılaştıran büyük çalışmaların sonuçları
- Tablo 8. Hastaların cinsiyet ve yaşlarına göre dağılımı
- Tablo 9. Multipl myelom hastalarının tanı anında laboratuvar bulguları
- Tablo 10. Hastaların tanı anındaki evreleri
- Tablo 11. Multipl myelom hastalarında protein tipleri
- Tablo 12. Cinsiyet dağılımı ve genel sağkalım bilgileri
- Tablo 13. Multipl myelom hastalarında protein tiplerine göre kappa/lambda oranları
- Tablo 14. Tanı sırasında multipl myelom hastalarında görülen ek hastalıklar
- Tablo 15. Birinci basamak kemoterapi rejimleri
- Tablo 16. Birinci basamak kemoterapi tedavisine yanıtın değerlendirmesi
- Tablo 17. İkinci basamak kemoterapi uygulamaları
- Tablo 18. İkinci basamak tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi
- Tablo 19. Otolok kök hücre nakli indüksiyon kemoterapi rejimleri
- Tablo 20. Otolog kök hücre nakli öncesi indüksiyon kemoterapi yanıt değerlendirmesi
- Tablo 21. ISS evrelendirme sistemine göre hastaların toplam sağkalım sürelerinin değerlendirmesi
- Tablo 22.1. Multipl myelom tiplerinin ortalama yaşam süresi üzerine etkisi
- Tablo 22.2. Multipl myelom tiplerinin ortalama yaşam süresi üzerine etkisi

- **Tablo 23. Sadece kemoterapi tedavisi alan hastalarda kemoterapi rejimlerinin toplam sağkalım sürelerine etkisi**
- **Tablo 24. 2007-2012 arasında tanı almış sadece kemoterapi tedavisi uygulanan multipl myelom hastalarında tedavi rejimleri ve sağkalım değerlendirmesi**
- **Tablo 25. 2007-2012 arasında tanı almış sadece kemoterapi tedavisi uygulanan multipl myelom hastalarında tedavi rejimlerinin Bortezomib içerip içermemesi durumuna göre sağkalım analizi**
- **Tablo 26. Otolog kök hücre nakli sonrası sekonder hastalıkların değerlendirmesi**
- **Tablo 27. Sadece kemoterapi+otolog kök hücre nakli tedavisi alan hastalarda kullanılan kemoterapi rejimlerinin toplam sağkalım sürelerine etkisi**



ÖZET

Giriş ve Amaç:

Multipl Myelom (MM), en sık görülen hematolojik malignitelerden biridir. MM tedavisinde her geçen gün yeni moleküller geliştirilmekle birlikte, halen tedavide kür sağlanamamaktadır. Ototolog kök hücre nakli (OKHN) tedavisi, yaklaşık 30 yıldır uygulanmakta olan etkin bir tedavi metodudur. Ancak yeni nesil tedavi molekülleri ve rejimlerinin kullanılabilir hale gelmesiyle OKHN tedavisinin gerekliliği günümüzde tartışılır hale gelmiştir.

Çalışmamızın amacı, 2008 - 2015 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Hematoloji Polikliniği'ne başvuran erişkin yaş grubundaki MM tanılı hastaların klinik özelliklerinin tespit edilmesi, bu hastaların tedavilerinde uygulanan kemoterapi (KT) rejimleri ve OKHN tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve bu tedavilerin birbirlerine üstünlüklerinin ölçülmesidir.

Materyal ve Metod:

Retrospektif kesitsel tanımlayıcı bir çalışma olarak planlanan bu çalışmada İTF Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran MM tanılı hastalar değerlendirildi. 35 ile 81 yaş aralığında, 50'si kadın 48'i erkek olmak üzere toplam 98 hastanın verisine ulaşıldı.

Çalışmamızda, MM tanılı hastaların aldıkları tedaviler 1. ve 2. basamağa ayrıldı. Bu basamaklarda hastalara OKHN veya standart KT uygulanmış olmasına göre hastalar gruplandırıldı. Hastalar, uygulanan tedavi modaliteleri, aldıkları tedavi rejimleri ve klinik özelliklerine göre progresyonsuz sağkalım (PS = Progression Free Survival) ve ortalama sağkalım (OS) analizlerine tabi tutuldu. Bu analizler neticesinde hastaların klinik özellikleri, MM'da KT rejimleri ve OKHN tedavisinin özellikleri ile başarıları ölçüldü ve değerlendirildi.

Bulgular:

Çalışmamızda 98 MM tanılı hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 40'ına OKHN tedavisi uygulanmış olup, 58'ine sadece KT tedavisi uygulanmıştı. Çalışmaya alınan hastalardan 2009 sonrasında tanı almış olanlar değerlendirildiğinde; 2012 öncesi OKHN yapılmış, 63 ay ve üzeri izlenmiş olan hastaların ortalama PS süreleri 17.88 ± 11.396 ay, OS süreleri ise $73,60 \pm 21,649$ ay olarak hesaplandı. Aynı özellikleri taşıyan, yine 2009 sonrasında tanı almış olan ve OKHN tedavisi uygulanmamış hastaların ortalama PS süreleri 5.15 ± 7.05 ay, OS süreleri ise $45,40 \pm 19,548$ ay olarak hesaplandı. Bu analizler sonucunda OKHN uygulanan hastaların hem PS sürelerinin hem de OS sürelerinin, OKHN tedavisi uygulanmamış hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç:

Çalışmamız güncel tedavi ajanları ve metodlarının geçerli olduğu son dönemde yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi, OKHN tedavisinin halen PS ve OS sürelerinde iyileşme sağlıyor olduğunu göstermiştir. Bunların yanında, MM tüm bu yeni ve hızlı gelişmelere rağmen halen kür sağlanamayan bir hastalık olduğundan, yeni moleküller ve yeni tedavi rejimlerinin bulunması, kullanılabilir hale gelmesi ve bunların ışığında MM'un kür sağlanabilen bir hastalık haline getirilmesi için laboratuvar ve klinik araştırmalara halen büyük ihtiyaç duyulmaktadır. MM'da kür sağlayabilen moleküllerin dönemi gelene kadar, daha uzun sağkalım süreleri sağlayabilmek için elimizde seçenek olarak bulunan yeni nesil moleküller ve OKHN tedavileri ile MM hastalarının tedavisi sürdürülmelidir.



ABSTRACT

Introduction and Aim:

Multiple Myeloma is one of the most common hematological malignancies. Even though there is a constant improvement about the disease's treatment, the disease still remains as incurable and so far it can only be decelerated by available agents and treatments. Autologous stem cell transplantation is an effective treatment method of the disease which is been used for 30 years. In the era of novel agents, the necessity of autologous stem cell transplantation has become arguable.

The aim of our study is, establishing the clinical features of adult Multiple Myeloma patients whom treated at İstanbul Medical Faculty Hematology Clinic between 2008-2015, evaluating the effectiveness of agents, regimens and autologous stem cell transplantation treatment on our patients and measuring the superiority between these treatments.

Material and Method:

Our study was designed as a descriptive retrospective cross-sectional research to investigate Multiple Myeloma patients who appealed to İstanbul Medical Faculty Hematology Clinic. As 50 females and 48 males totally 98 patients' informations have been reached.

As the design of the study, the treatment process is divided into first and second steps. In each step, patients are grouped according to whether them to be autologous stem cell transplanted or not. These patients have been subjected to mean progression free survival and mean overall survival analyses with regards to applied treatment modalities, treatment regimens, and clinical features. As the results of these analyses, characteristics and success of treatment regimens and autologous stem cell transplantation are measured and assessed.

Results:

40 of our patients were autologous stem cell transplanted and 58 of them were treated only with chemotherapeutics. On the investigation of the patients who diagnosed after 2009; mean progression free survival period of the patients treated by autologous stem cell transplantation before 2012 calculated as 17.88 ± 11.396 months and mean overall survival period of the same patients calculated as $73,60 \pm 21,649$ months. The mean progression survival period and mean overall survival period of the patients who diagnosed after 2009 and treated by chemotherapeutics without autologous stem cell transplantation

were 5.15 ± 7.05 months and $45,40 \pm 19,548$ months, respectively. As the results of these analyses, both mean progression free survival and mean overall survival periods were determined longer as statistically meaningful.

Conclusion:

Our study puts forward and represents that, autologous stem cell transplantation treatment is still effective about supplying better progression free survival and overall survival than treatment with only chemotherapeutics, like the other studies which were published on the era of novel agents. Beside all these, because of Multiple Myeloma is remaining as an incurable disease, there is still a big necessity for lots of laboratory and clinical studies to explore new agents and those agents to become usable to provide cure on the treatment of Multiple Myeloma. Until the era of agents which will supply cure in Multiple Myeloma, clinicians need to keep treating their patients with novel agents and autologous stem cell transplantation if the patient is suitable for that to provide longer survival periods for Multiple Myeloma patients.

GİRİŞ

Genel bilgiler:

MM, son aşamaya kadar farklılaşmış plazma hücrelerinin habis bir hastalığıdır. MM spektrumunu içinde, göreceli olarak selim bir durum olan önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), sessiz-sinsi myelom (smoldering multipl myeloma-SMM), semptomatik habis bozukluk olan MM ve onun agresif formu ve çevresel kanda dolaşan myelom hücrelerinin bulunduğu plazma hücreli lösemi bulunmaktadır. (1)

MM, klonal plazma hücrelerinin mevcudiyetine ek olarak, olguların çoğunda bir monoklonal immunglobulin veya onun küçük bir parçasının üretimi ve bu durumun organ fonksiyonlarını etkilemesi ile karakterizedir. İmmunglobulin (Ig) G , IgM, IgA, IgD, IgE olmak üzere 5 çeşit Ig'in herhangi biri klonal plazma hücreleri tarafından üretilebilir. Daha az sıklıkla ise, Ig'lerin ağır zincir komponentleri klonal plazma hücreleri tarafından üretilmezler ve hastalık sadece kappa (κ) ve lambda (λ) isimli hafif zincirlerin üretilmesi ve salgılanması ile kendini gösterir. Çok nadiren ise, myelom dikkate değer düzeyde hiçbir protein salgılamaz ve sekretuar olmayan multipl myelom (nonsekretuar multipl myelom) olarak ortaya çıkar. Son yıllarda, yüksek duyarlılık oranlarıyla serbest hafif zincir düzeylerinin ölçülebilmesinin mümkün hale gelmesiyle, sekretuar olmayan multipl myelom tanı sıklığı ciddi oranda azaltmıştır. (1)

Epidemiyoloji:

MM, tüm kanserlerin içinde yaklaşık %1, hematolojik malignitelerin içinde ise 2. sırada yer alarak %10'luk bir yer tutar. Tanı anında ortalama yaş 66'dır. Hastaların %2 gibi düşük bir oranı 40 yaş altındadır. (2)

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verileri baz alınarak yapılan değerlendirmelerde MM'un; erkeklerde kadınlardan, siyahilerde beyazlardan daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Yine bu verilere bakılarak, MM görülme insidansının siyahi erkeklerde yıllık 100.000'de 14,5, siyahi kadınlarda 100.000'de 10,2 olduğu, buna karşılık aynı insidansın beyaz erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla yıllık 100.000'de 7,2 ve 4,6 olduğu görülebilir (1).

MM insidansında son yıllarda artış görülmekle birlikte, tarama, tespit, tedavi, takip konularındaki gelişmeler ve dünya genelinde ortalama yaşam süresinin artışının bu durumun sebebi olduğu düşünülmektedir. Dahası, MM tanılı hastaların ortalama yaşam süresi dünya genelinde ortalama olarak yaklaşık 3 yıldan 7 yıl ve üzerine yükselmiştir. (1)

Tarihsel Bakış Açısı:

MM tanılı bir hastanın ilk tanımlanışı 19. yüzyıla dayanmaktadır. Bu konuda literatürde farklı görüşler bulunmaktadır. 2011 yılında yayımlanan bir yazıda MM tanılı ilk raporun Dr. Samuel Solly tarafından 1844 yılında yayımlandığı belirtilmiştir. (3)

Literatürde ağırlıklı olarak, halen birçok kaynakta da geçtiği üzere uzun yıllar boyunca, Dr. Henry Bence Jones'un 1850 yılında halsizlik, yaygın kemik ağrısı, sık idrara çıkma klinik özellikleri ile tanımladığı Thomas Alexander McBean isimli hastanın ilk MM olgusu olduğu kanısı hakim olmuştur. Dr. Henry Bence Jones bu hastanın idrar incelemesinde idrarın ısıtılması sonucu ayrıışan bir protein olduğunu (Bence Jones proteinürisi) 1847 yılında tespit etmiş ve bu durumu 1848 yılında yayımlamıştır. (1,4)

Hastalığın MM olarak adlandırılması ise 1873 yılında Rustizky tarafından benzer bir hastada multipl kemik lezyonları olduğunun gözlemlenmesi sonucunda yapılmıştır. 1889 yılında Dr. Kahler'in daha detaylı bir derleme yayımlaması üzerine hastalık, özellikle Avrupa'da, bir dönem Kahler Hastalığı olarak da tanınmış ve sık kullanılmamakla birlikte bu isim halen, ikinci ve tarihi bir adlandırma olarak bazı kaynaklarda yer almaktadır. (1,5,6)

Daha sonra sırasıyla, 1900 yılında plazma hücre ve radyografik anormallikler Dr. Wright tarafından tanımlanmış, 1929'da kemik iliği aspirasyonu yapılmış, 1937'de elektroforez kullanılmış, 1953'te immünelektroforez ağır ve hafif zincirlerin tanımlanmasında kullanılmıştır. Son yıllarda ise, tekrarlayan kromozom translokasyonları aracılığıyla MM hastaları alt gruplara ayrılabilmiş, gen ekspresyon profillemesi ve proteomik çalışmalarda hastalığın moleküler düzeyde daha iyi idrak edilmesini sağlamıştır. (1)

MM hakkında ilk randomize tedavi çalışması, urethane ve plasebo ile yapılmış ve urethane kolu ortalama yaşam süresi bakımından plasebo kolunun altında kalmıştır. Myelom tedavisinde ilk ilerleme, 1958 yılında Blokhin ve arkadaşları tarafından Sarcolysine isimli kemoterapötik ajanın kullanımı ile sağlanmıştır. 1962 yılında ise Bergsagel ve arkadaşları tarafından melfalan kullanılmış, 1967'de yüksek doz glukokortikoidler kullanılmaya başlanmış ve sonrasında bugün bile halen kullanılmakta olan Melfalan-Glukokortikoid kombinasyonu kullanılmaya başlanmıştır. (1,7)

1983'te McElwain ve Powles tarafından Melfalan'ın yüksek tedavi dozunda kullanılması ile hastaların bir kısmında ilk kez tam remisyon elde edilmiştir. Son 10-15 yılda ise Talidomid ve onun yeni geliştirilen immunomodülatuar analogu olan Lenalidomid ve proteazom inhibitörü Bortezomib'in kullanımıyla MM'da ortalama yaşam süresinde önemli bir artış sağlanabilmiştir. (1)

Patobiyoloji:

MM, birçok başka malignitede de olduğu gibi, genomik değişikliklerden başlangıcını alan ve bu genomik değişikliklerin tümör hücrelerine kontrolsüz proliferasyon imkanı sağlamasıyla süregiden bir hastalıktır. MM, premalign bir başlangıç süreci olan MGUS ile ortaya çıkan, gen ekspresyonundaki değişiklikler gibi tekrarlayan sitogenetik anormalliklerin gösterilmiş olduğu klasik çok basamaklı dönüşüm sürecini temsil eden bir hastalıktır. Günümüzde tüm MM olgularının MGUS zemininde geliştiği net olarak ortaya konmuştur. Bu durum, MGUS'a dönüşümde tetikleyici bir durumun MM gelişimindeki çok basamaklı sürecin ilk basamağı olduğunu düşündürmektedir. (1)

Sitogenetik Değişiklikler:MM, dikkat çekici moleküler ve genomik bir heterojenite ile karakterizedir. Karyotip sıklıkla komplekstir ve hem sayısal hem de yapısal kromozom anomalileri mevcuttur. Yeni tanı alan olgularda geleneksel sitogenetik yöntemler kullanılarak yapılan değerlendirmelerde kromozom anomali oranı MM hücrelerinin düşük proliferasyon aktivitesine bağlı olarak yalnızca %30-50 civarında görülmesine rağmen, hücre proliferasyon indeksinin sıklıkla daha yüksek saptandığı ileri derecedeki olgularda, daha yüksek oranlarda anomaliler saptanmaktadır. Bu konuda önemli bir gösterge de, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve flow sitometri bazlı DNA anöploidisi analizleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde MM hastalarının %90'ından fazlasında genomik değişikliklerin görülüyor oluşudur. Bu sonuçlar, normal sitogenetik bulguların gözlemlendiği olguların çoğunda, incelemelerin kemik iliğindeki MM klonuna ait hücrelerde değil de sağlıklı hücrelerde yapılıyor olduğunu düşündürmektedir. MGUS ve SMM'da ise karyotip analizlerinde anormallikler ileri derecede düşük saptanır olmakla birlikte, bu durumun yukarıda da bahsedildiği üzere bu hastalarda proliferasyon olan hücrelerin aktivitesindeki düşüklük dolayısıyla olduğu düşünülmektedir. Zira, FISH yöntemi kullanıldığında MGUS ve SMM olgularında % 50'ye varan oranlarda genomik değişiklikler tespit edilmektedir. (1)

Her bir kromozomun p ve q kolları ayrı ayrı incelenerek, bunlardaki kazanım, kayıp ve translokasyon detaylı biçimde değerlendirildiği 542 hasta ile yapılan bir çalışmada karmaşıklığa rağmen birkaç tekrarlayan değişiklik saptanmıştır. İçlerinde en dikkat çekici olanı; sıklıkla 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 ve 21. kromozomların tamamının ilave olduğu hiperdiploidi olmasıdır. Diğer tekrarlayan anomaliler içinde kromozom 13'ün kaybı, t(4;14)(p16;q32) ve t(14;16)(q23;q32) gibi bozukluklar tespit edilmiştir. Bu translokasyonlara en yaygın biçimde ilave olan kromozom bölgesi IgH genini içeren 14q32 bölgesi olarak saptanmıştır. Bu durum, bu anomalinin plazma hücre bozukluklarının oluşumunda önemli bir öncül olay olabileceğini düşündürmektedir. FISH analizi ile interfaz aşamasındaki hücreler incelenerek bu durumun MGUS'ta %47, MM'da %70 oranında görüldüğü gösterilmiştir. Bu sonuç da bu hipotezi güçlü biçimde desteklemektedir. Lambda hafif zincir bölgesini de içeren kromozom 22'nin de MM tanılı hastalarda %17 oranında translokasyonlara eşlik ettiği gözlemlenmiştir. Kappa hafif zinciri genini içeren kromozom 2'nin translokasyonlara dahil oluşu ise nadir olarak görülmüştür. (1)

Tablo-1**Myelomda Tekrarlayan Sitogenetik Değişiklikler (1)**

Sık Görülen Sitogenetik Değişiklikler		
Kromozom Anomalileri	Sıklık (% hasta)	İlgili Genler
Hiperdiploidi	50-60	Belirsiz
Hipodiploidi	20	Belirsiz
Psödodiploidi	15	Belirsiz
Del(17p)	8	P53
t(4;14):	15	FGFR3, MMSET
t(11;14):	20	Cyclin D1
t(14;16):	3	c-maf
t(14;20)	1	maf-b
t(6p25 ya da 6p21;14)	1	IRF4 veya CCND3
t(8;14)	5	c-myc
t(9;14)	<1	PAX-5
del(13) veya (13q)	50	Belirsiz
Son yıllarda tanımlanmış değişiklikler		
1q+: %35		
1p-: %30		
5q+: %50		
12p-: %10		

Klinik bulgular:

MM tanılı hastalarda, kemik iliğinin plazma hücreleri tarafından infiltre edilmesi, end-organ hasarına bağlı böbrek fonksiyonlarının bozulması, kemik lezyonları, immunoparezi gibi nedenlere bağlı gelişen bir dizi klinik bulgu ve semptom görülür. Bununla birlikte MM tanısı alan hastaların yaklaşık %20'sinde ise tanı asemptomatik bir klinik ile rutin tetkikler sırasında saptanan anormalliklerin araştırılması sonucunda konur. Aynı zamanda kemik iliği stromal hücreleri veya myelom hücreleri tarafından salgılanan IL-6, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinler aracılığıyla veya hafif zincir ya da amiloid birikimi gibi paraproteinlerin çeşitli organlarda birikimiyle gelişen semptomlar da hastalık seyrinde görülebilir. Son 25 yılda rutin kan testi uygulaması sıklığındaki artış ve duyarlılığı yüksek testlerin kullanıma girmesi sonucu MM'un klinik prezentasyonu değişiklik göstermiştir. MM tanılı hastaların kemik ağrılarıyla, patolojik kırıklarla, böbrek yetersizliği ve hipervizkozite ile daha az sıklıkla prezente oluşu, bu durumun bir sonucu olarak değerlendirilebilir. (1)

Tablo-2

Myelomlu Hastaların Klinik Prezentasyonundaki Değişim (1)

	Kyle (%)	Riccardi (%)
MM ilişkili semptomlar	90	66
Kemik ağrısı	68	37
Patolojik fraktür	60	34
Hiperkalsemi	30	18
Böbrek Yetersizliği (kreatinin >2 mg/dl)	29	10
Anemi (hgb <12 g/dL)	62	39
Hipervizkozite (>1.8 cp)	89	55

Kemik Hastalığı:MM hastalarının 2/3'ü ana semptom olarak kemik ağrısıyla başvururlar. MM hastalarında kemik tutulumunun mekanizması multifaktöryeldir. Osteoblastların aktivitesinde supresyon ve osteoklastlardaki dengesiz aktivite artışına bağlı kemiklerde gelişen destrüksiyon bu süreçte önemli yer tutar. Bu etkiler, kemik iliği mikroçevresi düzeyinde kemik iliği stromal hücreleri ve myelom hücreleri arasındaki etkileşim sonucu salgılanan IL-6, IL-1 β , TNF- α ve MIP1 α 'nın dahil olduğu bir sitokin salınımı tarafından güçlendirilir. TNF ailesinin üyelerinden biri olan RANKL (receptor activator of nuclear factor κ -B ligand) da, osteoklastların üzerinde bulunan reseptörü aracılığıyla osteoklastların büyümesi ve farklılaşmasına önemli katkı sağlamaktadır. RANKL, stromal hücre ve

osteoblastlar tarafından salgılanarak, osteoklast öncülerinin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını uyarır. Osteoprotegerin, RANKL için bir tuzak reseptörü görevi görerek MM'da kemik hastalığının gelişmesinde önemli bir rol oynar. Önemli bir nokta da, ciddi bir osteoblast inhibitör aktivitesine sahip olan, böylece yeni kemik yapımını suprese eden ve bu özellikleri dolayısıyla myelomda kemik hastalığının gelişiminde anlamlı yeri olan Dickkopf aracılı protein 1'in (DKK-1), myelom hücreleri tarafından salgılanıyor oluşudur. DKK-1 myelomdaki kemik hastalığının tedavisi açısından önemli bir hedef olarak görülmektedir. Ayrıca myelom hücrelerinin kemiği doğrudan infiltrate etmesi de kemik destrüksiyonuna sebep olmaktadır. Tüm bu faktörler bir arada myelomdaki osteoporoz ve litik kemik lezyonlarının gelişimine yol açarlar. (1)

Klinik açıdan değerlendirirsek; bu hastalarda, hareketle artış gösteren ağrılar, vertebrada çökme fraktürü ve bu duruma bağlı sırt-bel ağrısı, boya kısalma ve vertebralardaki çökme fraktürünün yol açtığı medulla spinalis basısına bağlı kompresyon bulguları görülebilir. Ayrıca yine ekstremitelerde ve spinalardaki ağrıya bağlı olarak daha hareketsiz hale gelen hastalarda, bu durumun getirisi ile birlikte trombotik olaylara yatkınlık meydana gelebilir. (1)

Hiperkalsemi:Hiperkalsemi, hastaların yaklaşık %25-30'unda gözlenir ve genellikle kötü gidişatin göstergesidir. Kemik hastalığının varlığına ve çeşitli sitokinlerin salınımına bağlı kemikten artmış kalsiyum rezorpsiyonuna bağlı gelişir. Hiperkalsemi, mental durumda bozulma, letarji, bulantı-kusma, kabızlık ve halsizlik-bitkinlik gibi klinik bulgulara yol açar. İleri vakalarda nöbetler gelişebilir. Hiperkalsemi aynı zamanda dehidratasyona bağlı böbrek yetersizliğine de sebep olabilir. Bu sebeple hematolojik bir acil durum gibi değerlendirilerek, hiperkalsemisi olan MM hastalarında ivedilikle tedaviye başlanması gerekmektedir. (1)

Böbrek Yetersizliği:Multifaktöryel etyolojide gelişen, MM'un sık karşılaşılan ve ciddi bir komplikasyonudur. Myelomda böbrek yetersizliğinin en sık ve geri döndürülebilir sebebi hafif zincir birikimidir (sıklıkla kappa hafif zincir). Benzer biçimde amiloid birikimi de böbrek yetersizliğine sebep olabilir (lambda hafif zincir - spesifik olarak lambda hafif zincir subtip 6-daha sık olmak üzere). Amiloidoz geliştiğinde genellikle nefrotik düzeyde proteinüri görülür. Bir başka sebep, hiperkalsemiye ikincil olarak geliştiği gözlenen osmotik diürece bağlı volüm kaybıyla ilişkili prerenal etyolojide böbrek yetersizliği gelişimidir. Myelomda böbrek yetersizliğinin diğer yaygın sebepleri, böbrekte kalsiyum birikimine bağlı interstisyel nefrit gelişimi, ağrı kontrolü sağlanması amacıyla nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAID) kullanımı, hiperürisemi, görüntüleme amaçlı intravenöz (iv) ilaç kullanımı, kemoterapötiklere bağlı nefrotoksisite ve bifosfonat kullanımıdır. Hafif zincir silendir nefropatisi gelişiminin hafif zincirlerin böbrek distal tübüllerinde birikimini sağlayan Tom-Horsfall proteini ile ilişkili

olduğu gösterilmiştir. Böbrek yetersizliği olan hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik hastalarda ise ön planda, halsizlik, güçsüzlük, bulantı ve kusma görülür. (1)

Anemi:MM'da hekime başvurunun en sık sebeplerinden biridir. Halsizlik ve nefes darlığı gibi semptomlara sebep olur. Anemi genellikle normokrom normositer özelliktedir ve etyolojik olarak birkaç sebebi mevcuttur. Bunlar; böbrek yetersizliğine bağlı yetersiz eritropoetin (EPO) üretimi, myelom hücreleri tarafından salgılanan çeşitli sitokinlere bağlı olarak EPO yanıtı zayıflığı, ciddi artış gösteren Ig düzeylerine bağlı dilüsyon ve kemik iliğinin infiltrasyonu olmaktadır. Kemoterapötik tedavi alan hastalarda sık karşılaşılan anemi sebeplerinden biri de uygulanan kemoterapötiklerin kemik iliğini baskılayıcı etkisine bağlı gelişen anemidir. (1)

Nörolojik Bulgular:MM tanılı hastalarda sinir sisteminin direkt etkilenmesi ya da salgılanan sitokin ve paraproteinlerin sinir sistemini etkilemesine bağlı olarak bir dizi nörolojik bulgu görülebilir. En sık gözlenen anormallikler arasında, spinal kord ya da sinir köklerinin basısına bağlı olarak gelişebilen ağrı, parapleji, mesane ve barsak kontrolünde kayıp bulunmakla birlikte, MM hastalarında nörolojik bulgular son derece geniş bir yelpazededir. Spinal kord basısı ivedilikle müdahale ve tedavi edilmesi gereken ve tedavi edildiği zaman tamamen iyileşip, ortaya çıkardığı bulguların da kaybolabildiği, geri dönüşümü olan bir durumdur. Hızlıca yapılan bir manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile tanının netleştirilmesini takiben ivedilikle radyoterapi (RT) veya cerrahi müdahale uygulanmalıdır. Periferik nöropati de ileri tetkik modaliteleri kullanıldığı takdirde yeni tanı alan hastaların 1/3'ünde görülen bir sorundur. Periferik nöropati, talidomid, bortezomib, vinkristin gibi kemoterapötik tedavilerin istenmeyen etkisi olarak da görülebilmektedir. Dahası, POEMS sendromu'na (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamopati, cilt değişiklikleri) bağlı sklerotik myelom ile ilişkili olarak dikkat çekici bir duysal nöropati görülebilir. Bazı olgularda, klonal Ig'lerin çeşitli santral sinir sistemi (SSS) hücrelerini etkilemesine bağlı olarak paraneoplastik SSS bulguları da gözlenebilmektedir. Polinöropati, MM hastalarında birçok farklı etyolojik zeminde gözlenebilmektedir. Amiloid birikimi, infiltratif süreçler, diğer proteinlerin birikimi, hiperkalsemiyle ilişkili metabolik sebepler, hipervizkozite, immün süreçler, sitokin etkileri gibi sebeplerle bu hastalarda polinöropati gözlenebilir. Myelin ilişkili globulin (MAG), IgM ilişkili bir nöropati sebebi olarak iyi tanımlanmıştır ve bu hastaların %50'sinde görülür. MAG bu hastalarda, tanısal olarak bir ipucu olmanın yanında tanı sonrası izlem amaçlı da kullanılabilir. Klasik bir bilgi olarak, bu hastalarda meningeal tutulum çok nadir olarak saptanmaktadır; ancak son yıllarda ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte daha sık gözlenmeye başlamıştır. Son olarak da, ileri olgularda, intrakranial plazmasitomların beyin parankimi, kafa tabanı ve kafa iskeletini tutması ile ilişkili bulgular gözlenebilmektedir. (1)

Hipervizkozite:Waldenström Makroglobulinemisi'ne kıyasla MM'da nispeten daha az görülmektedir. Genel olarak IgG MM'da hipervizkozite çok nadir gelişir. Hipervizkoziteye bağlı semptomların gelişmesi için IgG düzeyinin 10 g/dL, IgA düzeyinin 7 g/dL , IgM düzeyininse 5 g/dL üzerinde olması gerektiği düşünülmektedir. Nadiren, Ig'lerin fizikokimyasal yapılarına bağlı olarak daha düşük seviyelerde de hipervizkozite gözlenebilir. IgG myelomları içinde bu durum daha sıklıkla IgG3 alt tipi ile ilişkili olarak görülebilmektedir. Sık gözlenen semptomlar, hayati organların dolaşımındaki azalmayla ilişkili olarak gelişen baş ağrısı, görsel semptomlar, nefes darlığı, burun kanaması gibi kanama sorunları ve mental durumda bozulmadır. Daha düşük değerlerde de hipervizkozite kliniği görülebilmekle birlikte, vizkozite ölçümü yapılarak vizkozitenin 4.0 cp ünite düzeyini aştığı durumlarda hipervizkozitenin varlığından söz edilebilir. Tedavi vizkozite ölçümünden ziyade semptom bazlı olarak değerlendirilmelidir. Hipervizkozite bulguları mevcutsa ivedilikle plazmaferez uygulanarak semptomlarda hızlı bir iyileşme sağlanabilir. (1)

İnfeksiyonlar:MM tanılı hastalarda morbidite ve mortalitenin en önde gelen sebeplerindendir. T ve B hücre fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olarak MM tanılı hastalar tekrarlayan bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonların gelişimi için yüksek risk altındadırlar. Bu hastaların immun sisteminin özellikle polisakkarit kapsüllü bakteriler ve gram negatif enterik basillere karşı zaafiyeti mevcuttur. Dahası kortikosteroidler başta olmak üzere terapötik amaçla kullanılan ilaçlar da bu hastaları infeksiyonlara elverişli hale getirmektedir. Örneğin yüksek doz kortikosteroid tedavileri sonrası fungal infeksiyonlar, sıklıkla oral candidiazis, Bortezomib tedavisi sonrası da herpes zoster infeksiyonları daha sık olarak gelişmektedir. Her iki durumdan da korunmak adına, söz konusu tedavileri alan hastalarda profilaktik antibiyotik ve antiviral kullanımı önerilmektedir. Yine tedavi altında reaktivasyon tüberkülozunun sıklığının arttığı bilinmektedir. Özellikle tedavinin ilk 2 ayında infeksiyon riski, MM'un henüz kontrol altına alınamamış olması sebebiyle MM'a bağlı olan immunsupresyon ve uygulanan terapötiklerin yol açtığı immunsupresyonun additif etkisi dolayısıyla en yüksek seviyededir. İnfeksiyonların erken tanınması ve süratle tedavi edilmesi ya da tercihen tedavi altındaki hastalarda profilaktik antibiyotiklerin kullanımı majör komplikasyonların meydana gelmesini önleyici olacaktır. (1)

Koagülasyon Bozuklukları:MM'da kemik iliği supresyonuna bağlı olarak sitopenilere farklı etyolojilere bağlı koagülasyon anomalileri eşlik eder. MM'da hem kanama sorunları hem de trombotik olaylar görülebilir. Koagülasyon sorunları yüksek düzey paraproteinlerin normal koagülasyon kaskatıyla etkileşmesi yanısıra trombositlerin sayısında azalma ve fonksiyonlarında bozulmayla ilişkilidir. Kazanılmış Faktör 8 eksikliği de bu koagülasyon anormalliklerinden biridir. Hiperkoagülabilitate IgG MM hastalarının %15'inde, IgA MM hastalarının 1/3'ünde görülür. Sebepler hipervizkozite, edinilmiş aktive protein C rezistansı,

trombotik komplikasyonlara sebep olan lupus benzeri antikoagülanların varlığı, edinilmiş protein S eksikliği ve talidomid, lenalidomid gibi immunmodülatuar ajanlara bağlı tedaviyle ilişkili hiperkoagülabilitedir. Profilaksi uygulanmadan kullanıldıklarında immunmodülatuar ajanlarla derin ven trombozu (DVT) gelişme sıklığı %10-20 arasındadır. Bu oran kortikosteroid ve diğer kemoterapötik ajanların kullanımı, geçirilmiş DVT öyküsünün varlığı, immobilite ve ailede DVT öyküsünün bulunması durumunda daha da artmaktadır. (1)

Bu hastalarda trombositoz, trombositopeniye oranla daha sık görülmektedir. Bunun sebebi IL-6'nın megakaryositlerde büyüme ve olgunlaşmaya yol açmasıdır. Nadiren ileri olgularda kemik iliğinin infiltre olması ya da yoğun kemoterapötik uygulanmasına bağlı olarak gelişen trombositopeni de bu hastalarda gözlenebilmektedir. (1)

Amiloidoz: Monoklonal protein, özellikle hafif zincirler, çeşitli organlarda çözünmeyen fibriler bir protein olan amiloid olarak birikip, organ disfonksiyonuna sebep olabilir. Primer amiloidoz (AL) tanılı hastaların yaklaşık %20'sinde eş zamanlı MM da görülmektedir. Aynı zamanda, AL-amiloid birikimi olan hastaların tümünde klonal hafif zincir üretimi de mevcuttur. MM tanılı hastalarda aşikar amiloidoz daha az sıklıkla görülmekle birlikte, klinik bulgular yokken, yağ dokusu biyopsisi, kemik iliğinin Sudan Black ile boyanması ya da rektal biyopsi işlemi gibi ileri incelemeler yapılırsa, hastaların 1/3'ünde değişen ölçülerde amiloid birikimi olduğu saptanır. Amiloid birikimi olan hastalarda, böbrek ve kalp fonksiyonlarında bozukluk ya da karpal tünel sendromu benzeri tutulan organa spesifik bulgular görülür. İleri seviye amiloidozda ise, göz kapak cildinde frajilite, rakun gözü bulgusu, makroglossi gibi bulgular klasik prezentasyon şeklindedir. İleri düzeyde amiloidoz görülen MM hastalarında genellikle seyir kötüdür, yine de tedavi açısından bu hastalarda diğer hastalardan farklı tedavi modaliteleri önerilmemektedir. (1)

Laboratuvar Bulguları

Klonalitenin Araştırılması

Protein elektroforezi: Serum protein elektroforezi MM'daki klonal proteinlerin kantite edilmesi amacıyla uygulanmaktadır. Bu monoklonal protein hastaların %70'inde IgG, %20'sinde IgA, %5-10'unda ise sadece hafif zincirlerdir. Hastaların %1'inden azında ise monoklonal protein IgD, IgE ya da IgM'dir ya da hastalık gerçek nonsekretuar myelomdur. Paraproteinlerin tam anlamıyla tanımlanabilmesi için serum ve idrar immunfiksasyonu incelemesi gerekmektedir. Bu tetkik tanı anında yapılmalı ve tam yanıt varlığını netleştirebilmek adına tedavi sonrasında da tekrarlanmalıdır. Ig üretimi ve salınımı olan hastalarda aynı zamanda aşırı boyutlarda hafif zincir üretimi de olabilir (örneğin, IgG kappa ve kappa hafif zincir myelomu). MM tanılı hastalarda monoklonal proteinlerin varlığına bağlı olarak diğer Ig düzeylerinde supresyon görülür. Örneğin IgG tipi MM'lu hastalarda IgM ve IgA düzeylerinde azalma olur. Bu 3 Ig

düzeyinde de azalma saptandığında ise hafif zincir hastalığı ya da IgD veya IgE salgılayan MM'dan şüphelenilmelidir. Çok nadiren biklonal veya triklonal immunglobulin paterni, görece sıklıkla aynı hafif zincir ile daha da nadiren farklı hafif zincirlerin salgılanmasıyla birlikte gözlenebilir. Bu durum, özellikle de farklı hafif zincirlerin salgılanması ile birlikte olduğunda gerçekten ayrı klonların varlığına işaret eder. Bence Jones proteinürisinin kantite edilmesi halen tanı ve izlemde önemli yer tutmaktadır. İdrarda serbest hafif zincir bakılmasıysa bilgilendirici değildir. İdrarda sadece monoklonal protein bulunan hastalarda izlem sırasında sık sık 24 saatlik Bence Jones proteinürisi varlığına bakılmalıdır. Tedavi boyutunda bakılırsa, tüm Ig alt tiplerine sahip MM hastalarında aynı terapötik yaklaşım önerilmekle birlikte, IgA alt tipindeki hastaların ortalama yaşam süresi daha kısadır. (1)

Serum Serbest Hafif Zincir Tayini:Serum serbest zincir tayini testi, plazma hücre proliferasyonunun ölçüm ve göstergeliğini yapan ve bu sayede daha önceleri oligo veya nonsekretuar olduğu düşünülen bir grup hastanın protein düzeylerinin hesaplanabilmesini sağlamış olan bir testtir. Örneğin; bu tetkik öncesi nonsekretuar MM olarak değerlendirilen hastaların %80'inde ölçülebilir serum serbest hafif zincirleri bulunduğu görülmüştür. Serum serbest hafif zincir tayini; tanı, yanıt değerlendirmesi ve prognoz değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Serum serbest hafif zincir oranı bakılarak MGUS ve SMM tanılı hastaların semptomatik MM'a dönüşme ihtimalini tespit etmek mümkündür. Ancak daha önceleri düşünüldüğü gibi, bu tetkik 24 saatlik idrarda Bence Jones proteinürisi testinin yerini tutmamaktadır. (1)

Kemik İliği İncelemesi:Soliter plazmositom hastaları haricindeki hemen tüm plazma hücre bozukluklarında kemik iliğinde klonal plazma hücreleri %5'in üzerinde saptanır. Kemik iliği biyopsi ya da aspirasyonunda - ikisi de yapıldıysa hangisinde daha yüksek oranda mevcutsa- klonal plazma hücre oranının %10'un üzerinde olduğu durumlarda ise MGUS, SMM ve MM arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Plazma hücrelerinin kantitasyonu en azından 200 hücre sayılarak yapılmalıdır ve kappa/lambda boyaması yapılarak veya flow sitometri kullanılarak klonalitenin mutlaka konfirme edilmesi gerekmektedir. Kemik iliği infiltrasyonunun olmadığı durumlarda, biyopsi ile gösterilmiş yumuşak doku veya kemik plazmasitomu varlığı da tanı için yeterlidir. Kemik iliği incelemelerinde sitogenetik ve FISH çalışmaları yapılmalı ve düşük risk grubu sonucu alınmışsa, nüks durumu geliştiğinde yeni kemik iliği incelemesi yapılırken bu tetkikler tekrarlanmalıdır. Prognostik açıdan önem taşımakla birlikte; MGUS ve SMM tanılı hastalarda sitogenetik inceleme ve FISH ile tanımlanmış anomalilerle MM tanısı konamaz. (1)

End-Organ Hasarının Araştırılması

Radyografik Tetkikler:MM'da kemik lezyonlarının standart incelemesi tüm iskelet sisteminin direk grafiler yoluyla görüntülenmesi ile yapılmaktadır. Tipik litik kemik lezyonlarının varlığının tanısız olduğu düşünülmektedir. Nadiren, POEMS sendromu varlığında kemik lezyonları osteosklerotiktir. Kemik lezyonları etkin tedaviler sonrası her zaman gerilemeyebilir. Osteoblast aktivitesindeki supresyon dolayısıyla kemik sintigrafisi tetkiki MM'da kemik lezyon değerlendirmesinde faydalı bir yöntem değildir. Hemen tüm hastalarda dengesiz osteoklast aktivitesine bağlı olarak osteoporoz görülmektedir. Kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi osteoporozun gösterilmesi açısından faydalı bir tetkiktir. Ancak tüm hastalarda halihazırda bifosfonat kullanılması dolayısıyla, kemik mineral yoğunluk ölçümünün terapötik kararda etkin rol oynamaması sebebiyle, bu tetkik tüm hastalarda standart bir biçimde kullanılmamaktadır. (1)

MRI, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri MM tanılı hastalarda giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. MRI, kemik iliğinin infiltrasyon düzeyini ve spinal kordun tutulumunun değerlendirilmesini sağlar. MRI incelemesi, soliter plazmasitomdan şüphelenilen ve SMM tanılı hastalarda fokal kemik iliği tutulumu değerlendirmesi yapılmak istenen her hastada endikedir. İskelet sisteminin direk grafilerle yapılan taramalarında tespit edilemeyen lezyonları gösterebilmesiyle, progresyonun erken tanımlanmasını ve erken tedavi edilebilme imkanını sağlar. (1)

Semptomatik M'da, şüphelenilmeyen fokal lezyonların tespitini sağlamada, kemik iliği tutulumunun yaygınlığını tespit etmede, özellikle spinalar ve pelvisin incelenmesinde ve kord kompresyonu şüphesinin netleştirilmesinde MRI rutin bir tetkik olarak değerlendirilebilir. MRI nonsekretuar myelomda da yanıt kontrolünü değerlendirmek açısından kritik önemi olan bir incelemedir.

BT incelemesi de fokal lezyonların tespitinde ve sitolojik inceleme amacıyla yapılacak ince iğne biyopsisi sırasında rehber olarak kullanılmaktadır. BT, kemik tutulumunu iyi gösteren bir inceleme olduğundan bu amaçla da kullanılmaktadır. BT eşliğindeki PET incelemesi de medüller lezyonların dışında ekstramedüller lezyonların da tanımlanabilmesi ve değerlendirilmesi için önemli bir incelemedir. Ayrıca nonsekretuar myelom takibinde MRI incelemesini tamamlayıcı rolü de mevcuttur. Bunun dışında PET tutulumunun MM hastalarında prognostik önemi de vardır. (1)

Böbreklerin Fonksiyonu:Serum kreatininin 173 mmol/L'den büyük oluşunun end-organ hasarını yansıttığı düşünülmektedir. Mutlak kreatinin değerleri, ileri yaştaki hastalarda renal fonksiyonlardaki gerilemeyi olduğundan daha az gösterdiğinden, renal fonksiyonları değerlendirmede kreatinin klirensinin kullanımı daha mantıklı olacaktır. MM sıklıkla ileri yaştaki hastalarda görüldüğü ve bu popülasyonda renal fonksiyonlardaki bozuklukların en sık

sebeplerinden olan diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) gibi hastalıklar da sık görüldüğü için, renal fonksiyonlardaki bozukluğun plazma hücre bozukluğuyla ilişkisini netleştirmek gerekmektedir (Bence Jones proteinürisinin varlığını göstermek gibi). Bence Jones proteinürisi yokluğunda böbrek biyopsisi yapmak gerekebilir. Özellikle de renal tutulum olmadığı takdirde MGUS veya SMM olarak değerlendirilecek ancak renal tutulum varlığında MM gibi tedavi edilecek hastalarda bu durum daha da önem kazanmaktadır. Yine de böbrek biyopsisinin tüm hastalara değil de klinisyenin renal disfonksiyonun sebebinden emin olamadığı hastalarda yapılmasının önerildiği unutulmamalıdır. İdrardaki proteinler arasında Bence Jones proteinürisinin baskın olduğu durumlarda hafif zincir silendir nefropatisini göstermek için böbrek biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Renal disfonksiyon MM'a atfedilmeden önce diğer renal disfonksiyon sebepleri gözden geçirilmelidir. (1)

Hemogram ve Serum Kalsiyum Düzeyi: Hemoglobin seviyesinin 10 g/dL veya normal değerinin 2 g/dL altında olması tanısal bir kriter olarak değerlendirilmektedir. Diğer anemi sebeplerinin ayırt edilmesi önemlidir. Serum kalsiyum düzeyi albumin düzeyine göre düzeltilerek ya da iyonize kalsiyum düzeyi değerlendirilerek gerçek kalsiyum miktarı tespit edilir. (1)

Tanı ve Risk Belirleme

MM tanı kriterleri, 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group (IMWG)) tarafından revize edilmiştir (Tablo 3). Belli belirteçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemde kabaca %80'inin tedavi gerektiren myeloma dönüşmesi bu kriterlerin IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren myelomu tanımlayan (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı) [calcium, renal, anemia, bone (CRAB)] bulgularına üç yeni belirteç eklenmiş (SLiM - kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MRI'da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) ve tedavi gerektiren myelomu tanımlayan bulgular bütününe Myelom Tanımlayıcı Olaylar [Myeloma Defining Events (MDE)] adı verilmiştir (Tablo 4). (2)

Myelom için pek çok risk belirleme sistemi geliştirilmiş, bunlardan en geniş kabul gören sistem olan Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) yakın dönemde laktat dehidrogenaz (LDH) ve sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde revize edilmiştir [revised ISS (R-ISS)] (Tablo 5). Yine myelom tanısı konan hastalarda hastalık seyrini öngördürebilen pek çok farklı, hastaya veya hastalığa özgül faktör bulunmaktadır (Tablo 6). Myelom öncülü durumlar için de geniş hasta serilerinin izlemi sonucunda ilerleme riskini öngördürebilecek belli faktörler tanımlanabilmiştir. (2)

Tablo 3: Myelom ilişkili ve myelom öncülü durumların tanı kriterleri (2)

MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamapati)	SMM (Smoldering Multipl Myelom)	MM (Multipl Myelom)
<p>IgM Dışı MGUS (IgG ve IgA)</p> <p>Bütün kriterler karşılanmalı</p> <ul style="list-style-type: none">• Serum M proteini <3 g/dL• Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <% 10* <p>IgM MGUS</p> <p>Bütün kriterler karşılanmalı</p> <ul style="list-style-type: none">• Serum M proteini <3 g/dL• Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <% 10* <p>Hafif zincir MGUS</p> <p>Bütün kriterler karşılanmalı</p> <ul style="list-style-type: none">• Anormal serum FLC oranı (<0,26 veya >1,65)• Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (FLC oranı >1,65 ise artmış kappa düzeyi veya FLC oranı <0,26 ise artmış lambda düzeyi)• İmmünfiksasyonda Ig ağır zincir karşılığının bulunmaması• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10*• İdrar M proteini < 500 mg/24 saat ve <p>Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması</p>	<ul style="list-style-type: none">• Serum M proteini ≥ 3 g/dL veya• İdrar M proteini ≥ 500 mg/24 saat ve/veya• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60* ve• Amiloidozun eşlik etmemesi ve <p>Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması</p>	<ul style="list-style-type: none">• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq 10\%$* veya• Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmasitom ve <p>Myelom Tanımlayıcı Olay varlığı:</p> <p>En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması (Tablo 2) veya</p> <p>En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması (Tablo 2)</p>

*: Klonalite flow sitometri, immünohistokimya veya immünofloresan yöntemler ile kappa veya lambda kısıtlılığının saptanması ile ortaya konabilir. Kemik iliği plazma hücre oranı aspirasyon veya biyopsi ile değerlendirilebilir, eğer iki değer arasında uyumsuzluk söz konusu ise yüksek değer kullanılmalıdır. SLiM ve CRAB (altta yatan plazma hücre proliferasyonu ile karakterize hastalığa atfedilebilecek uç organ hasarı kanıtı) bir bütün olarak Myelom Tanımlayıcı Olaylar olarak isimlendirilmiştir.

Tablo 4: Myelom Tanımlayıcı Olaylar (2)

SLiM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
<p>(S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı >%60,</p> <p>(Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı >100*,</p> <p>(M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı</p>	<p>(C) Artmış serum kalsiyum düzeyi: Serum kalsiyumun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması,</p> <p>(R) Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensinin 40 mL/dk'nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması,</p> <p>(A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/ dL altında olması veya hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması,</p> <p>(B) Kemik lezyonları: Direk grafide, MR, tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması</p>

*Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır.

Tablo 5: Güncel risk belirleme sistemleri (2)

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)1	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)2
<p>1. Serum B2 mikroglobin düzeyi <3.5 mg/L ve serum albumin düzeyi >3.4 g/dL</p> <p>2. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması</p> <p>3. Serum B2 mikroglobin düzeyi $\geq 5,5$ mg/L</p>	<p>ISS evre gruplarına ek olarak Interfaz FISH ile kromozomal anomaliler:</p> <ul style="list-style-type: none">- Yüksek risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı- Standart risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu <p>LDH:</p> <ul style="list-style-type: none">- Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi- Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi Yeni risk modellemesi (R-ISS)

Tablo 6: Multiple Myelomda yüksek riski belirleyen faktörler (2)

Hastaya Özgül Faktörler	Hastaya Özgül Faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Komorbiditeler (kardiyak hastalıklar, diyabetes mellitus gibi)• Düşük performans durumu• Böbrek hastalığı	<ul style="list-style-type: none">• ISS evresi-'R-ISS' evresi• Kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı• Yüksek LDH plazmablastik hücre morfolojisi • Artmış plazma hücre proliferasyon hızı• Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu• Yüksek sayıda (>400 hücre/ mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı*

<p>Kötü prognostik sitogenetik anomaliler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kompleks karyotipik anomali • t(4;14), t(14,16), t(14,20) • Metafaz del 13 • del 17p • 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı) • 1p delesyonları • Hipodiploidi 	<ul style="list-style-type: none"> • İlik dışı hastalık (ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi) • Yanıtsızlık durumu (optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler) • Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler) • İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt <p>Kötü prognostik etkisi olmayan sitogenetik anomaliler (standart risk veya nötral etki)</p> <ul style="list-style-type: none"> • t(6;14) • t(11;14) • 5q amplifikasyonu • Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir*)
--	--

Tedavi

Yeni tanı MM hastasının tedavi aşamasında önemli bir unsur, hastanın OKHN adayı olup olmadığına tespit edilmesidir. MM'li genç hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve OKHN standart tedavi olarak uygulanmaktadır. OKHN tam remisyon oranlarını artırmakta, progresyonsuz ve tüm sağkalımı uzatmaktadır. MM Avrupa'da ve Amerika'da en çok kök hücre transplantasyonu yapılan hastalıktır. "Genç hasta" terimi, 65 yaşını geçirmemiş hastalar için kullanılmakla birlikte, performans durumu uygun ve organ fonksiyonları yeterli olan 65 yaşının üstündeki hastalara da olog nakil yapılabilir. Tanı anında performans ve organ fonksiyonları kök hücre nakli için uygun olmasa da, bazı hastaların durumlarının birkaç kür kemoterapi sonrası düzeliş, nakil yapılabilecek duruma gelmesi olasıdır. Son yıllarda tartışılan bir konu da, MM'de yeni ilaçlar devrinde, bu ilaçların transplantasyonun gerekliliğini ortadan kaldırıp, kaldırmadığıdır. Bu konuda yayınlanmış ve yayınlanacak bazı faz III çalışmaları, yüksek doz melfalan ve OKHN'nin üstünlüğünü hala koruduğu yönündedir. Olası nakil adayı hastalara indüksiyon tedavisinde, kök hücre mobilizasyonunu engellediği için melfalan vermektен kaçınılmalıdır. RT de aynı nedenden dolayı, omurga ve kalça kemiklerinde yaygın alanlarını kapsayacak şekilde olmaktan çok, belirgin tehlike içeren noktalara odaklanarak yapılmalıdır. (2)

Son on yılda transplanta uygun hastaların başlangıç (indüksiyon) tedavisinde önemli değişiklikler yapılmıştır. Eskiden en sık kullanılan tedavi Vinkristin-Doksorubisin-Deksametazon (VAD) idi. Bu ilaçlardan vinkristin hem MM'de yeterli etkinliğe sahip olmadığından hem de nörotoksik etkilerinden dolayı, ilerideki dönemlerde hastaların etkili,

fakat nörotoksisite yan etkisi olan Bortezomib ve Talidomid gibi ilaçları kullanmalarını kısıtladığından, uluslararası myelom merkezlerinde artık kullanılmamaktadır. Yapılan faz III çalışmaları, yeni ilaçlardan oluşan bazı kombinasyonların, indüksiyonda VAD tedavisine olan üstünlüğünü kanıtlamıştır. Uluslararası myelom merkezlerinde bortezomib içeren üçlü bir kombinasyon indüksiyon tedavisinde standart olarak kullanılmaktadır. Bortezomib içeren ve içermeyen indüksiyon tedavilerini karşılaştıran faz III çalışmalarının meta-analizi, bortezomib içeren tedavilerin tam yanıt oranını, ortanca progresyonsuz sağkalımı ve 3 yıl sonraki sağkalım oranlarını anlamlı olarak arttırdığını göstermektedir. (2)

Sadece Bortezomib-Deksametazon (VD) içeren bir indüksiyon tedavisi, bir faz III çalışmasında VAD tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kısa süreli bir takip sonrası, VD tedavisinin progresyonsuz sağkalım açısından VAD'a üstün olduğu saptanmış ise de, uzun vadeli takipte VD'nin VAD'a karşı anlamlı bir üstünlüğü olmadığı görülmüştür. Dolayısı ile daha etkili sonuçlar alabilmek için bortezomib içeren üçlü bir tedavi kullanılmalıdır. Burada Vinkristin-Siklofosfamid-Deksametazon (VCD), Bortezomib-Doksorubisin-Deksametazon (PAD), Vinkristin-Talidomid-Deksametazon (VTD) ve Lenalidomid-Vinkristin-Deksametazon (RVD) gibi seçenekler vardır. Tabii tıpta her zaman olduğu gibi bu noktada da hastanın özelliklerini ve ilaçların yan etki profilini dikkate alarak karar vermek gerekir. 2015 yılında yayınlanan bir randomize faz III çalışmada, kök hücre nakli öncesi verilen indüksiyon tedavisinde VCD ve PAD protokolleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, VCD tedavisinin, en az PAD kadar etkili olduğu, fakat bazı yan etkilerinin daha az olduğu gösterdiğinden, VCD pratik açıdan uygun bir seçenek oluşturur. Myelomun indüksiyon tedavisine refrakter olması, hastaya yüksek doz melfalan verilip, OKHN yapılmasına engel değildir, bu tip hastalar da transplantasyondan faydalanırlar. Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda kullanılan indüksiyon tedavisine Bortezomib ve Deksametazonun yanında bir immünomodülatör (IMiD) ilaç (Lenalidomid) da eklemek iyi bir tedavi seçeneği oluşturur. (2)

Böbrek yetmezliği olan hastalarda VAD yerine Bortezomib içeren bir indüksiyon tedavisi, sadece yanıt oranını değil, toplam yaşam süresini de anlamlı şekilde etkiler. VAD ile PAD indüksiyonunu karşılaştıran randomize bir çalışma, tedavi başında kreatinin düzeyi 2 mg/dL veya üstündeki hastalarda, 3 yıllık toplam sağkalım oranları arasında çok büyük bir fark saptanmıştır: VAD ile %34, PAD ile ise %74. Dolayısı ile böbrek yetmezliği olan hastalarda VAD yerine Bortezomib içeren bir tedavi vermek büyük önem taşır. İndüksiyon tedavisi genellikle 4 kür (3-6 kür) olarak uygulanır. Kök hücre toplanması için kemoterapi (genellikle Siklofosfamid) + G-CSF veya sadece G-CSF kullanılır. Yeterli sayıda kök hücre toplanamazsa, pleriksafor kullanılabilir. Bazı merkezler 2 (veya 3) transplantasyona yetecek kadar kök hücre toplamayı ve saklamayı hedeflerler, çünkü hastaya çift transplantasyon yapılması veya uzun süreli bir remisyon sonrası nüks olursa yeniden nakil yapılması istenebilir. Yüksek doz kemoterapi verilmiş olan bir hastada tekrar kök hücre toplamak genellikle zor olabilir ve bu durumlarda pleriksafor kullanılması gerekebilir. Yüksek doz Melfalan genellikle 200 mg/m² olarak kullanılır. Böbrek yetmezliğinde Melfalan dozunun adapte edilmesi gereklidir. Yaşlı hastalarda veya bazı durumlarda doz 140 mg/m²'ye düşürülebilir. Son yıllarda yapılan bazı

çalışmalar, çift transplantasyonun tek transplantasyona üstünlüğüne işaret etmektedir. Çift transplantasyondan en büyük yarar, ilk transplantasyondan sonra tam yanıt elde edemeyen hastalar ile, sitogenetik bulguları del17p veya t(4;14) olan hastalarda saptanmıştır. OKHN sonrası ek bir tedavi uygulanmazsa, hastaların çoğu nüks ettiğinden, bazı uluslararası myelom merkezlerinde OKHN'den 2 ay kadar sonra başlayarak pekiştirme (konsolidasyon) ve idame tedavisi verilmektedir. Nakil sonrası kısa süreli (2-3 ay) verilen pekiştirme tedavisi, yanıt oranlarını arttırarak hastalık kontrolünün daha iyi olmasını sağlayabilir. Pekiştirme tedavisi için 2 kür VTD veya VRD uygulanması ile moleküler veya akım sitometrik tam yanıt oranları artabilir. (2)

Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda uzun süreli tedavi büyük önem taşır. Eğer hastanın t(4;14) translokasyonu varsa, transplantasyondan sonra da bir süre Bortezomib tedavisine devam etmek, bu translokasyonun neden olduğu yüksek riski önemli ölçüde azaltır. Uygun hastalarda yan etkileri göz önünde bulundurulmak şartıyla Lenalidomid veya Bortezomib ile idame tedavisi, progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzatır, fakat bu endikasyon için halen (10/2016) ruhsatları yoktur. Lenalidomid idame tedavisinin özellikle daha önce alkilleyici maruziyeti olan hastalarda ikinci maligniteleri anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır. Çok yüksek riskli myelomu olan ve HLA uyumlu vericisi bulunan genç hastalarda allojeneik kök hücre transplantasyonu hastaya sunulabilecek bir tedavi seçeneğini oluşturabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda Bortezomib, nöropati öyküsü olan hastalarda ise Lenalidomid içeren rejimler tercih edilebilir. Hastanın durumu ve yan etkilere göre doz ayarlaması yapılması, özellikle yaşlı hastalarda önem taşır. Tedavi süreleri yeterince uzun olmalıdır (1 yıl). İlaçların kullanım sürecinde, ülkemizde endikasyon dışı kullanılacak ilaç ve ilaç rejimleri için endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu yapılması gerekmektedir. Yaşlı hastalarda geriatrik değerlendirme (CGA), komorbiditelerinin değerlendirilmesi ve ilaç dozlarının ayarlanması yüksek önem taşımaktadır (yüksek doz deksametazondan kaçınmak gibi). Silendir nefropatisi ile başvuran hastalarda tedavi etkinliği ortaya çıkana kadar dolaşan hafif zincir yükünü azaltmak amacı ile uygulanacak kısa süreli plazma değişimi ile renal sağkalım iyileştirilebilir. (2)

Standart Kemoterapi Tedavileri

Deksametazon: Glukokortikodler myelom hücrelerinde apoptozu uyarırlar. İlk siklusta, 40 mg dozunda Deksametazon, tedavinin 1,9 ve 17. günlerinden başlanmak üzere 4 gün üst üste uygulanır. Bazı çalışmalarda bu doz ve programa her 35 günde bir devam edilmiştir. Bazı çalışmalarda ise 28 günlük siklusların 1 ila 4. günleri arasında bu dozda Deksametazon uygulanmıştır. Sonuçlar, tek başına pulse Deksametazon uygulanmasının, VAD kemoterapisi ve Melfalan-Prednisolon (MP) tedavisine eşdeğer yanıt oranları ve OS sağladığını göstermiştir. Tek başına Deksametazon tedavisinin yeni tanı konmuş MM hastalarında günümüzde uygulanması önerilmemektedir. Yine de ciddi spinal kord basısı, hiperkalsemi ve hafif zincir nefropatisine bağlı akut böbrek yetersizliği gibi seçilmiş klinik durumlarda, tek

başına Deksametazon kullanımı uygun olabilir. Hastalar yoğun Deksametazon tedavisi altındayken, hiperglisemi açısından yakın izlem, bakteriyel infeksiyonlar, pneumocystis carinii pnömonisi ve fungal infeksiyonlara karşı profilaksi uygulanması önerilmektedir. Kilo alımı, duygudurumda değişimler, uykusuzluk, sıvı retansiyonu, proksimal myopati ve steroid psikoza bilinen yan etkileridir. Katarakt, osteoporoz ve kalçada avasküler nekroz gelişimi steroide uzun süre maruz kalınımının sonuçlarındandır. (1)

Vinkristin-Adriamisin-Deksametazon:Pulse deksametazon tedavisinin yanında Vinkristin ve Adriamisin infüzyonu uygulanması etkin bir kök hücre ayırıcı indüksiyon tedavisidir. Vinkristin ve Adriamisin 4 gün boyunca sırasıyla 0.4 mg/gün ve 9 mg/m²/gün dozlarında infüzyon biçiminde, 40 mg/gün dozunda yine 4 gün boyunca oral olarak verilen Deksametazon ile birlikte uygulanırlar. 6 ile 9 siklus sonrasında ortalama yanıt oranı (OYO) %44-55, tam yanıt (TY) oranı %5'in altındadır. Standart alkilleyici ajanlarla kıyaslandığında, PS (18 ay) ve OS'de (3 yıl) benzer sonuçlar alınmaktadır. Yine de, indüksiyon tedavisini takiben yüksek doz Melfalan ve OKHN konsolidasyon tedavileri uygulanırsa PS ve OS'da azımsanmayacak bir artış meydana gelir. Saçlarda dökülmeye sebep olması ve uygulanması için katater takılması gerekmesi hastaların tedaviyi kabul etmelerinin önünde önemli bir engeldir. (1)

Alkilleyici Ajanlarla Kemoterapi:Alkilleyici ajanlardan Melfalan ve Siklofosfamid MM tedavisinde 1960'ların başlarından itibaren kullanılmakta olup bu ilaçların MM tedavisinde günümüze dek uzanan kritik bir rolleri olmuştur. MP altın standart tedavi haline gelmiş, tüm yeni kombinasyon ve tedaviler MP tedavisiyle kıyaslanmıştır. MP tedavisi, farklı dozlarda minimum 9-18 ay kullanılmaktadır. Siklofosfamid, Karmustin, Vinkristin ve Adriamisin, MP tedavisiyle başarılı biçimde kombine edilmişlerdir. Kombinasyon tedavileri yanıt oranlarını artırmakla birlikte OS'de bir artış sağlamamıştır. MP tedavisinin %50-60 oranında OYO mevcuttur. MP tedavisi 18 ay PS ve 30-36 ay OS süresi sağlamaktadır. 1960'larda tek başına oral Siklofosfamid ile oral Melfalan tedavileri karşılaştırılmış ve çift kör çalışmalarda antimyelom aktivitelerinin eşit olduğu saptanmıştır. Siklofosfamid kök hücrelere karşı Melfalana kıyasla daha az toksiktir. Yüksek doz Siklofosfamid'i (2 g/msq ila 6 g/msq) takiben Filgrastim uygulaması, kök hücre mobilizasyonu amacıyla kullanılmıştır. Yüksek doz Melfalan (200 mg/msq) rutin olarak OKHN hazırlama rejimi olarak kullanılmaktadır. Kronik Melfalan tedavisiyle ikincil lösemi görülme insidansının daha yüksek olması (%17.4, 50 aylık tedavide), Melfalanın idame tedavisi olarak kullanımının terk edilmesine yol açmış ve maruziyetin 1 yıl ve altında tutulması yaklaşımına yol açmıştır. (1)

Yeni Nesil Ajanlar:

İmmunmodulator İlaçlar:Talidomidin hem selektif sitokin inhibitör aktivitesi hem de immünmodulator aktivitesi bulunmaktadır. Talidomidin iki grup ilaç türetilmiştir: İmmunmodulator aktiviteyi artıran ilaçlar ve selektif sitokin inhibitör aktivitesine sahip ilaçlar. İmmunmodulator ilaçlar, T hücre proliferasyonunu, IL-2 ve interferon gama üretimini uyarır, TNF-alfa ve IL-1 beta üretimini inhibe eder, periferik kandaki mononükleer hücreler aracılığıyla IL-10 üretimini artırır. Lenalidomid ve pomalidomid

immunomodülatuar aktivite bakımından talidomide kıyasla, sırasıyla 100 ve 1000 kat güçlüdürler.

Talidomid:Talidomid-Deksametazon (TD) tedavisinin, tek başına Deksametazon tedavisine kıyasla üstün olduğu, yapılan uluslararası bir randomize faz 3 çalışmasında gösterilmiştir. TD tedavisininin OYO %63 ve PS ortalaması 14.9 ay, Deksametazon tedavisindeyse bu oranlar sırasıyla %46 ve 6.5 ay olarak saptanmıştır. Ancak 18 aylık izlem sonucunda OS'de farklılık bulunmamıştır. Pretransplantasyon indüksiyon rejimi olarak VAD tedavisiyle TD arasında fark gözlenmemiştir. Benzer biçimde, ileri yaştaki hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak MP ile kıyaslandığında TD hafifçe daha zayıf bir ortalama yaşam süresi sonucu vermiştir. TD, günümüzde yeni tanı alan MM hastalarında ideal bir tedavi olarak görülmemektedir. Talidomid genellikle 200 mg/gün olarak reçetelendirilir. Maksimum tolere edilen bir doz tanımlanmamış, 200 mg/gün seviyesinde dozlar kullanılmıştır. Majör yan etkisi, tedavi başlanmasını takiben 6 ay ve daha sonrasında meydana gelen geri dönüşümsüz periferik nöropatiye yol açmasıdır. Diğer yan etkileri, Deksametazonla birlikte kullanımında, DVT ve pulmoner emboliye yol açabilmesidir ve tromboz profilaksisi gerektirmektedir. DVT gelişimi için ilave bir risk faktörü olmayan hastalarda profilaksinin düşük doz aspirin (81-100 mg) ile yapılması uygundur. Diğer klinik önem taşıyan yan etkileri, ciddi konstipasyon, ciddi bradikardi ve cilt döküntüleridir. (1)

Talidomid, yeni tanı almış MM hastalarında diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılmaktadır. Melfalan ve Prednisolon'a ek olarak Talidomidin kullanıldığı ve sadece Melfalan ile Prednisolon'un kullanıldığı toplam 6 geniş randomize klinik çalışma yürütülmüştür. Yapılan bir meta-analizde Melfalan-Talidomid-Prednisolon'un (MPT), MP tedavisine göre üstün olduğu saptanmıştır. MPT ve MP tedavilerinin sırasıyla, OYO %59-%37, ortalama PS'si 20 ay-15 ay, OS'si 39 ay-33 ay olarak saptanmıştır. MPT tedavisi 65 yaş üstündeki hastalarda kabul edilebilir bir ilk basamak tedavisidir. Bu çalışmada yan etkiler ise MPT kolunda daha yoğun gözlenmiştir. DVT %6-%12'ye karşılık MP kolunda %1-%4 oranında görülmüş, periferik nöropati ise %6-%23 oranına karşılık MP kolunda %0-%5 oranlarında görülmüştür. Tedavinin sonlandırılması bakımından da MPT tedavisinde %41-%45'e karşılık MP tedavisinde %6-%11 oran görülerek MPT tedavisi MP tedavisine göre bu açıdan daha başarılı bulunmuştur. (1)

Geniş bir randomize klinik çalışma olan HOVON'da, Talidomid-Adriamisin-Deksametazon (TAD) indüksiyon tedavisini takiben OKHN uygulaması ve Talidomid idame tedavisi, VAD indüksiyonu sonrası OKHN ve interferon idame tedavisine üstün bulunmuştur. (1)

Lenalidomid:Lenalidomid-Deksametazon (Rd) tedavisi, daha önce tedavi görmemiş semptomatik MM hastaları için efektif bir tedavi kombinasyonudur. Eastern Cooperative Oncology Group tarafından yürütülen açık etiketli geniş bir faz 3 çalışmasında Lenalidomid ve yüksek doz Deksametazon tedavisiyle Lenalidomid ve haftalık Deksametazon tedavileri kıyaslanmış ve Lenalidomid-Deksametazon tedavisinin transplant öncesi indüksiyon

tedavisinde ve OKHN yapılmaksızın ilk basamak tedavisinde kullanılabilir bir rejim olduğu ortaya konmuştur. İlk 4 siklusta, Lenalidomidin 3 hafta boyunca 25 mg/gün dozunda uygulanıp, 1 hafta tedaviye ara verilmesi ve Deksametazon'un 40 mg pulse biçimde 1-4, 9,12 ve 17-20. günler arasında uygulanması (yüksek doz Deksametazon kolu) ile 1'er hafta aryla 40 mg Deksametazon (düşük doz Deksametazon kolu) uygulanmasına oranla %79'a %60 gibi daha yüksek oranda yanıt oranı sağlamıştır. Ancak yüksek doz Deksametazon kolunda, daha yüksek infeksiyon, venöz tromboembolizm oranı ve düşük doz Deksametazon koluna göre (%96) daha düşük 1 yıllık yaşam oranı (%87) gözlenmiştir. Bununla birlikte, daha uzun süreli izlemde iki kol arasında OS'de farklılık gözlenmemiştir. Tek merkezde yapılan retrospektif bir vaka kontrol serisinde, Rd tedavisinin TD tedavisine göre daha iyi tolere edilebildiğini, daha yüksek OYO (%80-%61) sağladığını, yine ÇIKY oranlarının (%34-%12), PS'nin (27 ay-17 ay) ve OS'nin Rd kolunda daha iyi olduğu gösterilmiştir. Lenalidomid ve düşük doz Deksametazon tedavisine Klaritromisin eklenmesiyle OYO hastaların %90'ında, ÇIKY hastaların %74'ünde, TY ise hastaların %39'unda sağlanmıştır. Buna dayanarak, Rd tedavi rejiminin ilk basamak indüksiyon rejiminde yeni tanı MM hastalarında mükemmel bir seçenek olduğu söylenebilir. Lenalidomid'in aynı zamanda idame tedavisi açısından da MP ile kombinasyonunun tek başına MP idame rejimine göre daha yüksek yanıt oranları ve PS sağladığı gösterilmiştir. (1)

Bortezomib:Bortezomib, boron içeren bir dipeptid olup, MM tedavisinde kullanılan ilk proteozom inhibitörü ajandır. Bortezomib, kimotripsin benzeri enzimatik bölgeye bağlanan, 26S proteozomun spesifik ve geri dönüşümsüz bir inhibitörüdür. Bortezomib tek başına kullanıldığında, yeni tanı MM hastalarında TY oranı %10, OYO %27 olan ve tek başına kullanımı önerilmeyen bir ajandır. VD ise, OYO %88, TY+ÇIKY oranı %19 ve 1 yıllık yaşam oranı %87 olan mükemmel bir indüksiyon rejimidir. Randomize klinik çalışmalar VD'nin, VAD'ye göre daha yüksek TY oranı (%15-%6) ve OYO (%79-%63) sağlamasıyla indüksiyon rejimi olarak üstün olduğunu göstermiştir. OKHN sonrası da VD kolunun üstünlüğü devam etmektedir (Çok iyi kısmi yanıt (ÇIKY) ve daha iyi yanıt oranı sırasıyla %54-%37). Ortalama PS'de de 36'ya 30 ay ile ve 3 yıllık izlem yaşam oranlarında da %81'e %77 ve 32 ay ile VAD tedavisine üstün bulunmuştur.

3 veya 4 Sınıf Ajanın Kombinasyonu:Farklı sınıflardan ajanları,toksisiteleri birbirini artırmaksızın, efektif antitümör etkiyi sağlamak adına dozu maksimize etmeye gerek kalmadan ve potansiyel olarak dirençli klonları elimine edecek ve remisyon süresini böylece uzatmayı sağlayabilecek biçimde kombine etmek mümkündür. Genel olarak, 3 ilaç kombinasyonunun (VCD, VRD, VTD) yüksek OYO ve ÇIKY oranlarını, iki ilaç rejimlerine göre üstün biçimde sağladığı gözlemlenmiştir. (1)

Otolog Kök Hücre Nakli

Tek Yüksek Doz Tedavi ve Sonrasında Kök Hücre Nakli Uygulaması:90'lı yıllarda MM hastalarında birkaç prospektif randomize klinik çalışmada ilk basamak tedavi olarak, tek bir yüksek doz tedavi sonrası kök hücre nakli tedavisi uygulamasının başarı sı araştırılmıştır. IFM 90 ve MRC VII isimli iki çalışmanın sonuçları neticesinde, 65 yaşa kadar olan hastalarda yanıt oranı, PS ve OS'deki iyileşme baz alınarak yüksek doz tedavi (YDT) ve sonrasında OKHN uygulaması yaygın biçimde kullanılmıştır. Ancak diğer alışmalar OS'de iyileşme olduğunu gösterememiş, PS ve OYO'da iyileşme göstermişlerdir.

Yine böyle bir alışma Fransız Myelom Otograft grubu tarafından yürütülmüş, 55-65yaş arasındaki MM hastalarında yapılan çalışmada (MAG 90), YDT kolunda daha iyi bir yanıt oranı (TY ve minimal rezidü hastalık oranı, %36 ya %20), PS'de bir artış eğilimi ve majör olay gözlenmeyen yaşam süresinde daha iyi sonuçlar (Event-free survival (EFS), %25.3'e %18.7, p=.07) saptanmış; ancak OS'de anlamlı farklılık saptanmamıştır. (1)

Bir İspanyol çalışmasında ise hastaların bir kısmına 5'er haftalık aralıklarla 4 siklusluk indüksiyon tedavisi VBMCP/VBAD (Vinkristin-Bortezomib-Melfalan-Siklofosfamid-Prednisolon/Vinkristin-Bortezomib-Adriablastin-Dekzametazon) olarak uygulanmış. Daha sonrasında yanıt alınan hastalar, YDT ve 8 siklus daha VBMCP/VBAD olarak standart kemoterapi siklusu alacak biçimde randomize edilmişlerdir. YDT kolunda TY oranı daha yüksek bulunmakla birlikte, PS ve OS oranlarında farklılık saptanmamıştır. Başka bir çalışma da, U.S. Intergroup tarafından yürütülmüştür. Standart bir indüksiyon tedavisi sonrası hastalar OKHN ve 1 yıla kadar VBMCP tedavisine devam etmek üzere randomize edilmişlerdir. İki kol arasında OS'de farklılık görülmemiştir. Bu çalışmada standart tedavi kolundaki hastalara nüks gelişimi sonrası YDT ve OKHN uygulanmıştır. YDT ve standart doz kemoterapinin (SDK) kıyaslandığı 5 büyük randomize çalışmanın sonuçları Tablo-7'de görülmektedir. (1)

Tablo-7**Standart Doz Terapi ile Yüksek Doz Terapiyi Karşılaştıran Büyük Çalışmaların Sonuçları (1)**

Yazarlar	Tedavi	Hastalar (n)	Tam Yanıt (%)	EFS	OS
Attal ve ark.	Klasik Doz	100	5	18	37
	Yüksek Doz	100	22	27	52
Ferland ve ark.	Klasik Doz	96	-	18.7	50.4*
	Yüksek Doz	94	-	24.3	55.3
Blade ve ark.	Klasik Doz	83	11	34.3	66.9*
	Yüksek Doz	81	30	42.5	67.4
Child ve ark.	Klasik Doz	200	8.5	19.6	42.3
	Yüksek Doz	201	44	31.6	54.8
Barlogie ve ark.	Klasik Doz	255	15*	21*	53
	Yüksek Doz	261	17	25	58

Kalın yazılan sayılarda anlamlı farklılık saptanmıştır.

*: Anlamlı farklılık bulunmayışını ifade etmektedir.

Başka bir randomize faz 3 çalışmasındaysa (MAG 91), 56 yaşından daha genç hastalarda erken ve geç transplantasyonun sonuçları karşılaştırılmış ve OS’de bir farklılık saptanmamıştır. Ancak, araştırmacılar YDT’nin erken uygulanması sonucu, SDK koluna kıyasla daha uzun bir PS ve bunun sonucu olarak da semptomsuz süre elde edildiğini, ilave tedaviler ve tedavinin istenmeyen etkileri konusunda YDT’nin başlangıç tedavisine dahil edilmesi durumunda daha iyi sonuçlar elde edildiğini göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonucu olarak, transplantasyonun zamanının, hastanın klinik durumuyla birlikte değerlendirilmesi ve tercih seçeneği olabilmesi hususunda esneklik sağlanabileceği düşünülmüştür. (1)

3 Fransız çalışmasının (IFM 90, MAG 90 ve MAG 91) primer dataları incelenerek yapılan bir meta-analiz sonucunda, standart tedavi ve YDT kolları arasında anlamlı OS farklılığı saptanmamıştır. Benzer biçimde, literatürdeki 9 randomize klinik çalışmanın verileri toplanarak yapılan bir meta-analizde de YDT ve OKHN kolunda yaşam süresinde herhangi bir iyileşme gözlenmemiştir. İsveç Kanser Veritabanı ve ABD’deki Takip-Epidemiyoloji-Sonuç Programı (SEER) verilerinden yapılan meta-analize zıt biçimde, 1990’lardaki veriler 5 yıllık

izlemde YDT ve OKHN konusunda genç hastalarda yaşam süresinin uzadığı yönünde sonuçlar vermektedirler. (1)

Barlogie 1989 yılında, tolere edilebilen maksimum dozda tek bir alkilleyici ajan ile hastalık eradikasyonunu sağlamaya çalışmanın uygun olmayabileceği varsayımıyla, kendisine ait olan myelom tedavisinde total terapi yaklaşımının (Total Terapi 1) bir parçası olarak, ardışık transplantasyon uygulamalarının öncüsü olmuş ve tedavi ilişkili mortalite ve morbiditede artış gözlenmeksizin umut vaat eden sonuçlar yayımlamıştır. YDT, çalışmaların çoğunda tam yanıt oranlarında %25'in epey altında kalmıştır. Melfalan tedavisine ek olarak, tüm vücut ışınlanması, Siklofosfamid, Busulfan veya BEAM (Karmustin-Etoposid-Sitozin Arabinozid-Melfalan) tedavilerinin eklenmesi de daha iyi sonuçlara yol açmamıştır. Bunun sonucu olarak da, araştırmacılar ikinci bir yüksek doz Melfalan tedavisi veya OKHN (ardışık nakiller) uygulanması yoluyla daha iyi sonuçlar elde etmeye çalışmışlardır. (1)

Ardışık transplantasyonlar ile YDT 'yi izleyen OKHN tedavisinin sonuçları 4 büyük randomize klinik çalışma (IFM94, MAG95, HOVON24, Bologna 96) tarafından karşılaştırılmıştır. 4 çalışmanın tümünde ardışık transplantasyon uygulamasında derin yanıt oranlarında (ÇİKY) daha iyi sonuçlar, 3'ünde PS'de daha iyi sonuçlar, ancak sadece 1'inde OS'de daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Fransız çalışması IFM94'te, yalnızca ilk OKHN sonrası ÇİKY ve daha iyi yanıt elde edildiğinde ikinci OKHN uygulamasının faydalı olduğu saptanmıştır. Yeni nesil ajanların kullanılabilirdiği dönemde, ÇİKY ve daha iyi yanıtlar OKHN öncesinde elde edilebildiğinden, ikinci bir OKHN klinik çalışmaların haricinde nadiren uygulanır olmuştur. (1)

Yeni nesil ajanların kullanılabilirdiği dönem öncesinde, yüksek doz Dekametazon veya VAD kemoterapi rejimleri ile TY oranları %5'in altında olduğundan, indüksiyon tedavilerinin MM tedavisindeki rolü minimal düzeylerdeydi. Bu sebeple YDT tedavisinin, tam yanıt ve ÇİKY gibi daha tatminkar ve daha uzun sürdürülebilirlik sağlayan yanıtların elde edilmesi açısından kritik bir işlevi mevcuttu. Yeni nesil ajanların kullanıma girmesi ile birlikte bu durumda dramatik bir değişim meydana gelmiştir. Yeni nesil ajanlar, OKHN'nin öncesinde ÇİKY ve daha iyi yanıtların elde edilebilmesini mümkün kılmış, OKHN sonrasında da konsolidasyon ve idame imkanı sağlamışlardır. Yeni nesil ajanların YDT ve OKHN'nin yerini alıp alamayacağı sorusu ise halen yanıt beklemektedir. (1)

Yeni Nesil Ajanlarla İndüksiyon Tedavisi: Randomize klinik çalışmalar TD tedavisinin VAD kemoterapisine eşdeğer olduğunu göstermiştir. Hollanda menşeli HOVON50 çalışması, Talidomidin indüksiyon ve idame tedavilerinde kullanımını YDT ve OKHN tedavileri ile karşılaştırmıştır. TAD kemoterapi rejimi VAD kemoterapi rejimine göre YDT ve OKHN öncesi ve sonrasında OYO ve yanıt kalitesinde üstün bulunmuştur. Buna ek olarak, Talidomid ile idame tedavi uygulanması, PS oranını artırmış, OS'de de artış eğilimi sağlamıştır. Rd tedavisinin , OKHN öncesi indüksiyon tedavisi olarak faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu

kombinasyonu klasik kemoterapötik rejimlerle kıyaslayan formal bir çalışma yapılmamıştır. Kök hücre mobilizasyonunu engelleyebileceğinden, OKHN öncesi Lenalidomid maruziyetini 4 ile 6 siklus ile sınırlandırmak gerekmektedir. (1)

Bortezomib Bazlı İndüksiyon:VD tedavisi, VAD kemoterapisine kıyasla indüksiyon rejimi olarak üstün bulunmuştur. TY ve ÇIKY oranlarında OKHN öncesi ve sonrasında daha iyi sonuçlar, uzamış PS eğilimi ama OS’de farklılık olmadığı tespit edilmiştir. PS ve OS’de anlamlı farklılıklar gözlenmemesinin sebebi, Bortezomib uygulanmasının indüksiyon fazında maksimum 4 siklus ile sınırlandırılıyor oluşu olabilir. GIMEMA İtalyan Myelom Ağı’nda bulunan 480 hastada yapılan geniş ölçekli bir randomize klinik çalışmada VTD, progresif hastalıkta indüksiyon tedavisi ve ardışık transplantasyonlar sonrası konsolidasyon tedavisi olarak üstün bulunmuştur. VTD indüksiyon tedavisi, OKHN öncesi tam ve tama yakın yanıt elde etme oranını belirgin biçimde artırmıştır. Bu yüksek yanıt oranı, ardışık transplantasyonlar sonrası da sürdürülmüş ve bunun da ötesinde posttransplant dönemde, TD tedavisine kıyasla 2 siklus VTD konsolidasyonu ile daha da güçlenmiştir. Yanıt derinliğindeki bu artış, daha iyi bir PS gelişmesini sağlamıştır. Ancak VTD kolunda artmış nöropati oranları gözlenmiştir. Fransız araştırmacılar, başka bir randomize klinik çalışmada VTD doz şiddetini azaltarak pretransplant indüksiyon rejimi olarak 4 siklus VTD ve 4 siklus VD tedavisini kıyaslamış ve VTD tedavisini üstün bulmuşlardır. Bu çalışmada Bortezomib ve Talidomid dozlarının ayarlanmasıyla daha az oranda nöropati gözlenmiştir. İspanyol grubu ise, TD, VTD ve multi ajan kemoterapi tedavilerini posttransplant dönemde indüksiyon tedavisi olarak kıyaslamış ve yine VTD rejimini üstün bulmuşlardır. Daha sonrasında hastalar idame tedavisi için VD ve Talidomid-Bortezomib (TB) kollarına randomize edilmişler ve iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. (1)

İdame Tedavisi:İdame tedavisi, hafif şiddette bir kemoterapinin minimal rezidü tümör klonunu baskılama ve yok etmek amacıyla uzatılmış bir süre boyunca kullanılmalıdır. İdame tedavisi, hastalık saptanamaz düzeyde ya da hafif şiddetteyken, yani remisyon halinde uygulanır. Amacı remisyon süresini, dolayısıyla da yaşam beklenti süresini uzatmaktır. İdame tedavisi yanıt kalitesini artırır. İlave bir antitümör etkinin idame fazında kullanımı yanıt kalitesi için fayda sağlamaktadır. Immunmodülatuar ajanlar, oral yolla ve küçük dozlarda uzun süre uygulanabilir olmaları sebebiyle idame tedavisi için son derece uygun moleküllerdir. (1)

OKHN sonrası Talidomid idame tedavisi hakkında yapılan ilk iki çalışma PS ve OS oranlarında artış saptandığını göstermiştir. Total Terapi 2 çalışması, hastaları Talidomidin indüksiyon ve idame amaçlı kullanıldığı ve Talidomid’in tedavide hiç kullanılmadığı 2 kola randomize etmiş ve sonucunda PS ve 8 yıllık izlem sonunda OS’de iyileşme olduğunu göstermiştir. HOVON50 çalışmasında, hastalar Talidomid indüksiyonu sonrası posttransplant

talidomid idame tedavisi ve VAD indüksiyonu sonrası interferon idame tedavisi kollarına randomize edilmişlerdir. Bu çalışma da Talidomid kolunda PS ve OS'de daha iyi sonuçlar sağlandığını göstermiştir. Yine bir meta-analizde, Talidomid idamesinin progresyon riskini ciddi olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu meta-analizde Talidomidin sadece indüksiyon tedavisinde kullanıldığı hastalar ve indüksiyon ve posttransplant idame tedavisinde kullanıldığı hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (1)

Lenalidomidin idame tedavisindeki rolü 3 büyük randomize klinik çalışma ile değerlendirilmiştir. OKHN sonrasında Lenalidomid idame tedavisini plaseboya kıyasla değerlendiren 2 çalışma (CALGB ve IFM) mevcuttur. Üçüncü bir çalışma da 9 siklusluk MP tedavisini, MP-Lenalidomid ve Lenalidomid tedavisini izleyen MP-Lenalidomid tedavileriyle kıyaslamıştır. 3 çalışmada da PS'de 18 aylık bir iyileşme gözlenmiş, ancak sadece CALGB çalışması OS'de iyileşme göstermiştir. Lenalidomidin Melfalan ile birlikte kullanımı veya Melfalanla YDT'nin hemen akabinde kullanımının ikinci bir malignite gelişim riskini hafifçe artırdığı saptanmıştır. Lenalidomid tedavisi, kötü sitogenetik ve FISH bulgularına bağlı kötü prognoz durumunu değiştirmekte ise başarısız olarak değerlendirilmiştir. (1)

Keza Bortezomib'in idame tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Genel olarak, Bortezomid idame tedavisi hakkındaki çalışmalar, Bortezomib'in aynı zamanda indüksiyon tedavisinde de kullanıldığı çalışmalarla kısıtlıdır. Bortezomib idame tedavisinin, sitogenetik ve FISH sonuçlarıyla yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalarda idame tedavisinde daha iyi sonuçlar ortaya koyduğu gözlenmiştir. Bortezomib, idame tedavisinde daha az sıklıkta kullanılmaktadır ve farklı çalışmalarda farklı uygulama programları uygulanmıştır.

Nüks hastalık:

Nüks hastalık, hastalık işaret ve semptomlarının yeniden ortaya çıkması, hastalık belirtilerinde veya alta yatan myelomla ilişkili olduğu düşünülen end-organ fonksiyonlarındaki bozulmada artış görülmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Semptomatik bir nüksün görüldüğü hastalarda yeniden tedavi uygulanması gerekmektedir. Yine paraprotein düzeyi hızlı artan, kısa sürede 2 katına çıkan hastalarda tedavi endikasyonu vardır. Genel olarak, 1 g/dL ve üzerindeki bir M-bandı varlığı, 500 mg/gün seviyesinin üzerinde bir Bence Jones proteinürisi veya serum serbest hafif zincir düzeyinin 200 mg/L seviyesinin üzerinde olması sistemik tedavi gerekliliğini düşündürür. Bazen, myelom hücrelerinin diferansiyasyonu bozulur veya anaplastik forma geçerler ve sadece hafif zincir içeriği salgılayabilirler (Bence Jones kaçış fenomeni) veya hiç paraprotein salgılamayabilirler. Bu hastalar genellikle daha agresif bir klinik tablo gösterme eğilimindedirler. Daha önceleri litik lezyonun bulunduğu bir bölgede kompresyon kırığı veya kırık gelişimi ise myelom progresyonunu işaret eden bir bulgu değildir. Hiperkalsemi gelişmesi, ilerleyici anemi saptanması ve yeni gelişen ya da kötüleşen böbrek fonksiyonları varlığı ivedilikle tedavi uygulanmasını gerektirmektedir. (1)

Güncel olarak nüks veya refrakter hastalık, daha önce 3 kez tedavi uygulanmış ve daha önce 4 ilaç grubunun (sitotoksik ajanlar, immunmodülatuar ajanlar, proteazom inhibitörleri, steroidler) tümü denenmiş ve son tedavi esnasında progresyon görülmüş hastalığa denmektedir. Bu hastalarda yaşam süresi beklentisi 1 yılın altındadır. (1)

Nüks myelomda tedavi kararını verirken değerlendirilecek birkaç unsur mevcuttur. Bunlar arasında hastalık bazlı unsurlar olan, hastalığın seyrinin yavaş, sinsi oluşu, nüksün tek bir bölgede oluşu veya hızlı ve çok sayıda bölgede oluşu bulunmaktadır. Tek bir bölgede gelişen nüks RT için uygun olabilir. Ekstramedüller yumuşak doku plazmasitomları, SSS nüksleri, plazma hücreli lösemi gibi nükslerde ise özel değerlendirmeler yapılmalıdır. Yüksek LDH seviyesi, yüksek β 2 mikroglobulin düzeyi, 17p delesyonu ve çok sayıda 1q kopyası ile prezente olan hastalar genellikle kötü seyirlidir. İleri yaştaki hastalar, kötü performanstaki hastalar, böbrek yetersizliğinin varlığı, kötü hematolojik rezerv, eş zamanlı daha önceki tedavilere bağlı gelişmiş olan Myelodisplastik Sendrom'un bulunması, tedavi için ciddi güçlükler yaratmaktadır. Tedavi seçiminde, daha önce uygulanmış tedaviler ve hangi ajana ne kadar maruz kalındığı, nüksün tedavi esnasında mı tedavisiz dönemde mi geliştiği ve daha önceki tedavilere bağlı gelişmiş olan toksisiteler de göz önünde bulundurulmalıdır. (1)

MATERYAL-METOD

Amaç:

Çalışmanın amacı 2008 - 2015 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran erişkin yaş grubundaki MM tanılı hastaların klinik özelliklerinin tespit edilmesi, bu hastaların tedavilerinde uygulanan KT rejimleri ve OKHN tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve bu tedavilerin birbirlerine üstünlüklerinin ölçülmesidir.

Çalışma popülasyonu :

Retrospektif kesitsel tanımlayıcı bir çalışma olarak planlanan bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran MM tanılı hastalar değerlendirildi. 35 ile 81 yaş aralığında, 50'si kadın 48'i erkek olmak üzere toplam 98 hastanın verisine ulaşıldı.

Hastaların Evrelenmesi:

Çalışmamızda hastaların evrelemesinde Durie-Salmonskorlama yöntemi ve ISS skorlama yöntemi kullanılmıştır. Bu skorlama yöntemleri Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Kılavuzu'nda görülebilir. Durie-Salmonskorlama yönteminde hastaların hemoglobin düzeyleri, serum kalsiyum düzeyleri, hastalığa ilişkin kemik tutulumunun seviyesi ile kan ve idrardaki monoklonal Ig miktarları değerlendirilmektedir. ISS skorlama yönteminde ise kan albumin düzeyi ve kan beta-2 mikroglobulin düzeyi değerlendirilmeye alınmaktadır.

Laboratuvar Değerlendirmesi:

Çalışmaya alınan hastaların tanı esnasındaki; serum albumin, serum beta-2 mikroglobulin, hemoglobin, lökosit, trombosit, serum kreatinin, LDH, serum kalsiyum, kemik iliği plazma hücre yüzdesi, serum M protein bandı düzeyi, serum kapa hafif zincir düzeyi ve serum lambda hafif zincir düzeyleri değerlendirilmiştir. Laboratuvar tetkikleri Biyokimya Merkez laboratuvarımızda yapılmıştır.

Klinik Değerlendirmeler:

Çalışmamıza alınan hastaların DM, HT, akciğer hastalıkları, kalp hastalıkları, ek bir kanser hastalığı gibi ek hastalıklara sahip olup olmadığı değerlendirilmeye alınmıştır. Ototolog nakil yapılmış hastalarda OKHN sonrası gelişen hastalıklar da değerlendirilmiştir.

Tedavilerin Değerlendirilmesi:

Çalışmamızda hastaların tedavileri 2 basamak biçiminde değerlendirilmiştir. 1. basamak tedavi seçeneği olarak hastalar iki kola ayrılmıştır. Burada sadece KT rejimi alan grup ve KT indüksiyonu sonrası OKHN konsolidasyon tedavisi alan ikinci bir grup vardır. Her iki koldaki hastaların aldıkları KT rejimleri belirlenmiştir. Yine her iki kolda da, 1. basamakta uygulanan KT tedavisi sonrası hastalarda görülen yanıtlar tüm hastalarda not edilmiştir. Bu yanıtların değerlendirmesi Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Kılavuzu'nda belirtildiği üzere yapılmıştır.

Burada önemli bir nokta, MM tanılı hastaların tedavileri planlanırken ülkemiz için Sağlık Uygulama tebliği (SUT) kurallarına uyulması gerekliliği olduğu gerçeğidir. OKHN yapıma şansı olan MM tanılı hastalara endikasyondahilindeuluslararası kılavuzlarda önerilmekte olan yeni nesil tedaviler SUT gereği ilk basamak tedavisi olarak uygulanmamakta, bu hastalara öncelikle 2 kür VAD rejimi uygulanmakta ve sonrasında alınan yanıtlar değerlendirilerek, yetersiz yanıt alındığı düşünülüyorsa yeni tedavi seçeneklerine geçilebilmektedir. Ancak gerekli görülen durumlarda ilgili başvurularda bulunularak endikasyon alınması ile bu grup hastalarda VAD uygulanmadan yeni nesil ilaçlarla tedavi yapılabilmektedir. Bizim çalışmamızda 65 yaş altında olup OKHN planlanan hastaların hemen tamamına SUT gereği ilk basamakta 2 kür VAD tedavisi uygulanmış ve istenilen yanıt alınamayan hastalarda diğer tedavi rejimleri ile tedaviye devam edilmiştir. Bu noktada VAD tedavisi tamamlanmamış olduğundan ve ilk basamaktaki indüksiyon rejimi dahilinde görüldüğünden ayrı bir basamak olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda VAD tedavisi almış olarak görünen hastalar ise, VAD tedavisinin uygulandığı ve istenen yanıtların sağlanması sebebiyle bu tedavinin devam ettirildiği hastaları ifade etmektedir.

Hastalarımızın bir kısmında 1. basamak tedavisi sonrası yeniden tedavi ihtiyacı doğması üzerine 2. basamak bir tedavi uygulanmıştır. Yine bu noktada, 2. Basamak tedavi uygulaması gereken hastalarda, tanıdan ne kadar süre sonrasında bu tedaviye gereksinimin geliştiği ve 1. Basamak tedavinin bitiminden ne kadar süre sonra bu tedaviye gereksinimin geliştiği not edilmiş ve değerlendirilmiştir.

2. basamak tedavide de, tıpkı 1. basamak tedavide olduğu gibi hastalar uygulanacak tedaviye göre KT veya KT+OKHN koluna ayrılmışlar ve her iki kolda da uygulanan KT rejimleri ve bu KT rejimlerine alınan yanıtlar tespit edilmiştir.

Yine tüm OKHN yapılmış olan hastalarda OKHN sonrası tedavi gereksinimi olup olmadığı, oduysa ne kadar süre sonra olduğu, hangi KT rejiminin kullanıldığı değerlendirilmiştir.

Son olarak tüm hastaların 2017 Mart ayı itibariyle halen hayatta olup olmadıkları ve tanıdan itibaren toplam sağkalım süreleri saptanmış, ayrıca OKHN yapılmış hastaların OKHN sonrasında sağkalım süreleri de hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve '%' şeklinde ifade edilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler Student t testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan veriler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Bağımlı değişkenle bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin gösterilmesi amacıyla lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Post HocTukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Sonuçlar $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 98 hastanın 50'si kadın (% 51,02; yaş ort= 61.10 ±10,302), 48'i erkek olup (% 48,98; yaş ort=58.17±10,96) tüm hastalar değerlendirildiğinde yaş ortalamaları 59,66±10,68 (Dağılım aralığı: 35-81 yaş) olarak bulundu (Tablo 8). Çalışmamızda MM hastaları arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 8. Hastaların cinsiyet ve yaşlarına göre dağılımı

		n (%)	Yaş (Ort±Standart Sapma)	P-değeri
Cinsiyet	Kadın	50 (%51.02)	61.10 ±10,302	p=0.175
	Erkek	48 (%48.98)	58.17±10,96	
	Toplam	98 (%100)	59,66±10,68	

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı esnasındaki laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; 12 hastada (% 12.5) hiperkalsemi ($Ca^{+}>10.5$ mg/dl), 69 hastada (% 70.4) anemi ($Hg<12$ g/dl) saptanmış olup, ortalama hemoglobin değeri $10,49\pm 2,102$ g/dl olarak hesaplanmıştır. Hastalarda ortalama serum kreatinin değeri $1,60\pm 1,56$ mg/dl olarak hesaplanırken, hastaların 26'sında (%26.5) kreatinin değeri normalin üzerinde (>1.4 mg/dl) gözlenmiştir. Bununla beraber, çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama lökosit değeri $6,83\pm 2,66\times 10^3/\mu L$ olarak hesaplanırken, bu hastaların 5'inde (%5.1) trombositopeni (Trombosit $<100.000/mm^3$) gözlenmiş olup, hastaların tümü değerlendirildiğinde ortalama trombosit sayısı $240,560\pm 97,25 /mm^3$ olarak bulunmuştur. Hastaların 58'inde (% 59.1) laktat dehidrojenaz enzimi artış göstererek ($LDH>250$ U/L), bu enzimin ortalama seviyesi $298,40 \pm 139,314$ U/L olarak bulunmuştur. Bunlara ek olarak hastaların 26'sında (%36.7) serum albumin değeri normalin altında (<3.5 g/dL) ve 53'ünde (%58.88) beta 2-mikroglobulin değerleri normalin üzerinde (≥ 3.5 mg/L) tespit edilmiştir. Bütün hastalar değerlendirildiğinde ortalama serum albumin ve beta 2-mikroglobulin değerleri sırasıyla $3,71 \pm 0,61$ g/dL ve $5,83\pm 6,39$ mg/L olarak hesaplanmıştır. Ayrıca hastaların 60'ında (%67.4) yüksek (≥ 0.5 g/dl) M protein düzeyi tespit edilmiş ve ortalama M protein düzeyi ise $1,95\pm 1,86$ gr/dl olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. MM hastalarının tanı anında laboratuvar bulguları

Tetkik	Ortalama±Standart Sapma	Sayı (n)
Hemoglobin g/dl	10,49 ±2,102	n=98
Lökosit /mm ³	6834,545 ± 2664,14	n=98
Trombosit /mm ³	240567,35 ±97253,858	n=98
Kreatinin mg/dl	1,60 ±1,56	n=98
LDH ü/l	298,40 ±139,314	n=98
Ca ⁺ mg/dl	10,167 ±5,27	n=96
Albumin g/dl	3,71 ±0,61	n=98
Beta-2 mikroglobulin mg/l	5,83 ± 6,39	n=90
Kemik İliği Plazma hücre Yüzdesi	29,85± 23,021	n=52
M Protein Bandı	1,95 ± 1,86	n=89

Çalışmamızda yer alan hastalar Durie-Salmon evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde; tanı esnasında 31 hastanın (%31.6) 1A, 4 hastanın (%4.08) 1B, 10 hastanın (%10.2) 2A, 3 hastanın (%3.06) 2B, 28 hastanın (%28.5) 3A ve 22 hastanın (%22.4) 3B evresinde olduğu görülmüştür. Hastaların ISS evreleri incelendiğinde ise tanı esnasında hastaların 27'sinin (%30,3) ISS Evre 1, 35'inin (%39,4) ISS Evre 2, 27'sinin (%30,3) ISS Evre 3 düzeyinde hastalığa sahip olduğu tespit edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların tanı anındaki evreleri

	Durie-Salmon Evresi		ISS Evresi	
	n	%	n	%
EVRE I	35	35,7	27	30,3
A	31	31,6		
B	4	4,08		
EVRE II	13	13,2	35	39,4
A	10	10,2		
B	3	3,06		
EVRE III	50	51,02	27	30,3
A	28	28,5		
B	22	22,4		

IgG kappa proteini 44 hasta (%44.89) ile en yaygın görülen M protein tipi olarak saptanmıştır. Bunu 19 hasta ile IgG lambda (%19,3), 13 hasta ile IgA kappa (%13,2), 9 hasta ile IgA lambda (%9,18), 1 hasta ile IgD lambda (%1,02), 10 hasta ile kappa hafif zincir (%10,2), 1 hasta ile lambda hafif zincir (%1,02) ve 1 hasta ile multipl plazmasitom (%1,02) tiplerinin izlediği görülmüştür (Tablo 11).

Tablo 11.MM hastalarında protein tipleri

Paraprotein	n	Yüzde (%)
IgA kapa	13	13,2
IgA lambda	9	9,18
Toplam IgA	22	22,44
IgG kapa	44	44,89
IgG lambda	19	19,3
Toplam IgG	63	64,2
IgD lambda	1	1,02
Hafif Zincir	11	11,2
Multipl Plazmasitom	1	1,02

Tablo 12. Cinsiyet Dağılımı ve Genel Sağlık Bilgileri

		OKHN yapılan (n=40)	OKHN yapılmayan (n=58)
Yaş		53,03±6,90	64,24±10,45
Cinsiyet	Erkek	18	30
	Kadın	22	28
Toplam Sağlık		54,25±25,815	48,47± 23,32
Yaşayan		31	34
Ex		9	24

Çalışmamızdaki toplam 98 hastanın 40'ına OKHN tedavisi uygulanmış, geri kalan 58 hastaya ise sadece KT tedavisi uygulanmıştır (Tablo 12). OKHN yapılan hastalar ile yapılmayan hastaların ortalama yaşları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir ($p=0.000$).

Çalışmamızda 2012 öncesinde tanı alan, yani minimum 63 ay izlenmiş olan hastalar baz alındığında, toplam 28 kappa hafif zincire sahip hastanın ortalama sağkalım süresi $73,64 \pm 23,811$ olarak tespit edilmiştir. Aynı özellikleri taşıyan toplam 11 lambda hafif zincire sahip hastanın ise ortalama sağkalım süresi $54,36 \pm 30,379$ olarak tespit edilmiştir. 2011 yılından önce tanı alan hastalar, kappa ve lambda hafif zincir taşıyor oluşlarına göre gruplandırıldıklarında kappa hafifi zincire sahip hastaların, lambda zincirine sahip hastalardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ($p=0,042$) daha uzun sağkalım sürelerine sahip oldukları belirlenmiştir. Bunun yanında, yine 2012 öncesinde tanı alan hastalar içinde, kappa veya lambda hafif zincirin hangisinin üretildiğine bağlı olarak, salgılanan hafif zincirin diğerine oranı belirlenip (hafif zincir oranı), hafif zincir oranı 50'nin üzerinde bulunan hastalar ile hafif zincir oranı 50'nin altında olan hastaların sağkalım verileri değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı veri ($p>0.05$) elde edilememiştir.

Tablo 13. MM hastalarında protein tiplerine göre kappa/lambda oranları

Paraprotein	Kappa/Lambda oranı	n
Kappa tipi	89,05 + 310,59	51
Lambda tipi	0,183 + 0,449	24

Çalışmamızda yapılan fizik muayene, radyolojik görüntüleme ve laboratuvar tetkik sonuç bulgularına göre, 55 hastamızda (%56.1) ek hastalıkların mevcut olduğu rapor edilmiştir. Buna göre hastalarımızın 16'sında DM (%16,3), 39'unda (%39,8) HT, 6'sında (%6,1) akciğer hastalıkları ve 10'unda (%10,2) kalp hastalıklarının varlığı rapor edilmiştir. Bunun yanında hastalarımızın 8'inde (%8,2) remisyonda olan, kür halinde olan veya aktif durumda ikinci bir kanser varlığı raporlanmıştır (Tablo 14). Ayrıca, kemik grafileri, MRI, PET-BT gibi inceleme yöntemleri kullanılarak yapılan incelemelerde, 63 hastamızda (%64,3) tanı esnasında litik kemik lezyonları olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 14. Tanı sırasında MM hastalarında görülen ek hastalıklar

Ek Hastalık	N	%
Diabetes mellitus	16	16,3
Hipertansiyon	39	39,8
Akciğer hastalıkları	6	6,1
Kalp hastalıkları	10	10,2
Diğer Kansere Tipleri	8	8,2

Çalışmamıza alınan hastaların 1. basamak tedavileri incelendiğinde; hastaların 58'sine (%59,18) sadece KT ile indüksiyon tedavisi, 40'ına ise (%40,81) KT ile indüksiyon tedavisine ek olarak OKHN ile konsolidasyon tedavisi uygulandığı görülmüştür (Tablo 14). Uygulanan 1. basamak KT rejimleri değerlendirildiğinde; en sık olarak VD (50 hasta-%51,0) rejiminin kullanıldığı, sonrasında ise sırasıyla Siklofosfamid-Bortezomib-Kortikosteroid (CyBorD) (16 hasta- %16,3) rejiminin, VAD (14 hasta-%14,2) rejiminin, MP (7 hasta- %7,14) rejiminin ve kalan 11 hastada da diğer rejimlerin kullanıldığı rapor edilmiştir (Tablo 15).

Ancak burada şu belirtilmelidir ki, çalışmamıza dahil edilen OKHN yapılacak tüm hastalara, seçilmiş bazı hastalar dışında SUT kuralları gereği öncelikle 2 kür VAD tedavisi uygulanmış, bu tedaviyle istenen yanıt alınamadığı durumlarda diğer KT rejimlerine geçilmiştir. Dolayısıyla VAD rejimini almış olarak görülen hastalar, aslında bu rejimin uygulandığı tüm hastaların sayı ve yanıt oranlarını temsil etmemektedir. VAD rejimiyle tedavi edilmiş olarak görülen hastalar, bu rejim uygulandığında istenen yanıtların alınmış olduğu ve dolayısıyla rejimin devam ettirildiği hastalardır. Diğer rejimleri alan hastaların büyük çoğunluğunda da VAD rejimi ile tedaviye başlanmış; ancak istenen yanıt alınamadığından rejim tamamlanmamış ve diğer rejimlerle tedaviye devam edilmiştir. Bu tedavilerin tümü birinci basamak indüksiyon rejiminin içinde değerlendirilmiş ve sonuçlara ayrıca yansıtılmamıştır. Bu durum, bu rejimin uygulandığı hastalarda pozitif yönde yalancı yanıt oranlarına sebep olmuştur.

Tablo 15. Birinci basamak KT rejimleri

Birinci basamak KT	Sayı (n)	Yüzde (%)
Melfalan+Bortezomib+Kortikosteroid	5	5,1
Siklofosfamid+Kortikosteroid	1	1,0
Bortezomib+Kortikosteroid	50	51,0
Melfalan+Kortikosteroid	7	7,1
Bortezomib+Kortikosteroid sonrasında Lenalidomid+Kortikosteroid*	2	2,0
Siklofosfamid+Bortezomib+Kortikosteroid	16	16,3
Vincristin+adriamisin+kortikosteroid	14	14,4
Talidomid+melfalan+kortikosteroid	3	3,1
TOPLAM	n=98	%=100

*: Bortezomib+Kortikosteroid sonrasında Lenalidomid+Kortikosteroid tedavisi uygulanmış olan 2 hastaya da bu tedavi öncesinde 2 kür standart VAD tedavisi, yanıtız olunca 6 kür VD tedavisi uygulanmıştır. Ancak OKHN tedavisi planlanan bu hastaların birinin kemik iliğinde %20 üzeri plazma hücre sayısı olması, diğerinin de M bandında progresyon görülmesi üzerine LD tedavisi uygulanmış ve sonrasında OKHN tedavisi uygulanmıştır.

Tablo 16. Birinci basamak kemoterapi tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

Tedavi Yanıt Tipleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tam Yanıt	9	9,18
Çok İyi Kısmi Yanıt	30	30,6
Kısmi Yanıt	29	29,5
Durağan/stabil hastalık	1	1,0
Progresif hastalık	22	22,4
Yan etki sebebiyle tedavinin sonlandırılması	4	4,08
Hastanın takibi bırakması ya da tedaviyi kabul etmeyerek izleme	3	3,06
TOPLAM	n=98	%=100

Birinci basamak KT rejimi almış hastaların, KT sonrasında tedaviye yanıt oranlarına bakıldığında; 98 hastanın 30'unda (%30,6) 'Çok iyi kısmi yanıt', 29'unda (% 29.5) 'Kısmi yanıt',

9'unda (% 9,18) 'Tam yanıt', 1'inde (% 1) 'Durağan/stabil hastalık' yanıtı ve 22'sindeyse (% 22,4) 'Progresif hastalık' durumu tespit edilmiştir. Bunun dışında 3 hastanın takibi bıraktığı/tedaviyi kabul etmediği ve 4 hastaninsa yan etki nedeniyle tedavisinin sonlandırıldığı rapor edilmiştir (Tablo 16).

Çalışmamızda tanı ve 2. basamak tedavi arasında geçen ortalama zaman $19,97 \pm 13,02$ ay (Dağılım aralığı:1-53 ay) olarak bulunmuştur. Bunun yanında 1.basamak ve 2. basamak tedavi arasında geçen ortalama tedavisiz süre (Progresyon Free Survival) ise $9,26 \pm 10,05$ ay (Dağılım aralığı: 0-42 ay) olarak hesaplanmıştır.

2. basamak tedavi planlanırken 59 hastanın 58'sine (%98,3) sadece KT tedavisi, 1'ine (%1,7) KT ile indüksiyon sonrası OKHN tedavisi uygulanmıştır. Çalışmamızda uygulanan 2. basamak KT rejimleri değerlendirildiğinde; ilk sırada 22 hastaya uygulanan Lenalidomid+Kortikosteroid (Rd) (% 37,3) rejiminin, sonrasında sırasıyla 10 hastaya uygulanan VD (%16,9) rejiminin, 5 hastaya uygulanan CyBorD (% 8,5) ve kalan 9 hastaya (%15,3) uygulanan diğer KT rejimlerinin yer aldığı rapor edilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. İkinci basamak KT uygulamaları

İkinci basamak kemoterapi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Melfalan+Bortezomib+Kortikosteroid	1	1,7
Siklofosfamid+Kortikosteroid	5	8,5
Bortezomib+Kortikosteroid	10	16,9
Melfalan+Kortikosteroid	2	3,4
Lenalidomid+Kortikosteroid	22	37,3
Siklofosfamid+Bortezomib+Kortikosteroid	13	22,0
Talidomid+kortikosteroid	2	3,4
Lenalidomid+siklofosfamid+kortikosteroid	3	5,1
Talidomid+siklofosfamid+kortikosteroid	1	1,7
TOPLAM	n=59	%=100

İkinci basamak KT tedavisi almış hastaların tedavi sonrasında yanıt oranlarına bakıldığında; 59 hastadan 5 hastada (%8,4) 'Çok iyi kısmi yanıt', 9 hastada (% 15,3) 'Kısmi yanıt', 3 hastada (% 5,1) 'Tam yanıt', 2 hastada (% 3,4) 'Durağan/stabil hastalık' yanıtı ve 16 hastada (% 27,1) 'Progresif hastalık' yanıtı olduğu görülmüştür. Bunun dışında 2 hastanın

(%3,4) takibi bırakmış/tedaviyi kabul etmemiş olduğu ve 2 hastaninsa (%3,4) yan etki nedeniyle tedavisinin sonlandırıldığı rapor edilmiştir. Ayrıca 11 hastanın (%18,06) tedavisinin halen sürmekte olduğu ve 9 (%15,3) hastada da tedavi süreci devam ederken exitus meydana geldiği rapor edilmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. İkinci basamak tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesi

Tedavi Yanıt Tipleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tam Yanıt	3	5,1
Çok İyi Kısmi Yanıt	5	8,4
Kısmi Yanıt	9	15,3
Durağan/stabil hastalık	2	3,4
Progresif hastalık	16	27,1
Tedavi halen sürmekte	11	18,6
Yan etki sebebiyle tedavinin sonlandırılması	2	3,4
Hastanın takibi bırakması ya da tedaviyi kabul etmeyerek izleme	2	3,4
Exitus	9	15,3
TOPLAM	n=59	%=100

OKHN tedavisi uygulanan 40 hasta değerlendirildiğinde, indüksiyon rejimi olarak sıklıkla sırasıyla, 24 hastada (%58,5) VD ve 8 hastada (%22) CyBorD rejimlerinin uygulandığı görülmüştür. Ayrıca kalan 8 hastaya (%19,5) diğer indüksiyon rejimleri uygulanmıştır (Tablo 19). Bu tedavilere yanıt olarak 25 hastada (%61) 'Çok iyi kısmi yanıt', 11 hastada (% 26,6) 'Kısmi yanıt' ve 5 hastada (% 12,2) 'Tam yanıt' alındığı tespit edilmiştir. (Tablo 20).

Tablo 19.OKHN indüksiyon KT rejimleri

Otolog öncesi uygulanan indüksiyon kemoterapi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bortezomib+Kortikosteroid	24	58,5
Bortezomib+Kortikosteroid sonrasında Lenalidomid+Kortikosteroid*	2	4,9
Siklofosamid+Bortezomib+Kortikosteroid	8	22,0
Vincristin+adriamisin+kortikosteroid	6	14,6
TOPLAM	n=40	%=100

*: Bortezomib+Kortikosteroid sonrasında Lenalidomid+Kortikosteroid tedavisi uygulanmış olan 2 hastaya da bu tedavi öncesinde 2 kür standart VAD tedavisi, yanıtız olunca 6 kür VD tedavisi uygulanmıştır. Ancak OKHN tedavisi planlanan bu hastaların birinin kemik iliğinde %20 üzeri plazma hücre sayısı olması, diğerinin de M bandında progresyon görülmesi üzerine LD tedavisi uygulanmış ve sonrasında OKHN tedavisi uygulanmıştır.

Tablo 20.OKHNöncesi indüksiyon KT yanıt değerlendirilmesi

Tedavi Yanıt Tipleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tam Yanıt	5	12,2
Çok İyi Kısmi Yanıt	25	61,0
Kısmi Yanıt	11	26,6
TOPLAM	n=41	%=100

OKHN yapılmış 40 hastamızdan 17'sinde (%42,5) OKHN sonrası nüks gelişmiş ve bu gelişen nükste kullanılan KT rejimleri değerlendirildiğinde, en sık rejimin 10 hastada kullanılan (%58,82) Rd rejimi olduğu ve 4 hastada da (%23,52) CyBorD rejiminin uygulandığı görülmüştür. Kalan 3 hastadada (%17,66) diğer rejimler uygulanmıştır.

Çalışmamızda sağkalım verileri ISS evrelendirme sistemine göre değerlendirildiğinde (Tablo 21); hastaların Evre I, Evre II ve Evre III evrelerine tabi olmalarına göre toplam sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (p=0,496).

Tablo 21. ISS evrelendirme sistemine göre hastaların toplam sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi

ISS EVRESİ	n	Ort ± Std	Min-Max	P-değeri
EVRE 1	27	46,15 ± 24,11	18-116 ay	P=0,496
EVRE 2	35	53,43 ± 26,606	18-111 ay	
EVRE 3	37	49,15 ± 20,87	12-88 ay	

Çalışmamızda sağkalım verileri MM tiplerine göre değerlendirildiğinde (Tablo 22.2); sadece KT tedavisi alan (n=58) ve KT+OKHN tedavisi alan hastalarda (n=40) IgG kappa, IgG lambda, IgA kappa, IgA lambda ve hafif zincir tiplerine sahip olmalarına göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 22.1). Bununla beraber tüm hastalar aldıkları tedaviden bağımsız olarak IgG kappa, IgG lambda, IgA kappa, IgA lambda ve hafif zincir hastalığına sahip olmalarına göre sağkalım süreleri açısından değerlendirildiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05). Ancak hastalar IgG ve non-IgG alt grupları şeklinde ayrılıp sağ kalım süreleri değerlendirildiğinde IgG alt grubunda yer alan hastaların ortalama 54,38±24,21 ay, non-IgG alt grubunda yer alan hastaların ortalama 44,51±23,99 ay sağkalıma sahip oldukları ve IgG alt grubunda yer alan hastaların istatistiksel olarak anlamlıya yakın (p=0,055) seviyede daha uzun yaşadığı saptanmıştır (Tablo 22.2).

Tablo 22.1: MM tiplerinin ortalama yaşam süresi üzerine etkisi

Grup Analiz	Ortalama Yaşam Süresi		
	Sadece Kemoterapi	Kemoterapi+Otolog	P-değeri
IgG kappa	50,53±20,58	59,56±30,20	0,437
IgG lambda	47,61±16,59	67±36,27	0,644
IgA kappa	45±39,07	43,5±29,52	0,997
IgA lambda	51,33±27,46	28,5±3,87	0,985
Hafif Zincir	35,33±18,037	52,42±20,87	0,627

Tablo 22.2: MM tiplerinin ortalama yaşam süresi üzerine etkisi

Multiple Myelom Tipi	n	Ortalama Yaşam Süresi	P-değeri
IgG kappa	44	52,97+24,6	0,296
IgG lambda	19	52,21+23,80	0,491
IgA kappa	13	45,23 +31,1	0,875
IgA lambda	9	42,11 +21,19	0,861
Hafif Zincir	11	44,18+32,35	0,591
IgD lambda	1	23	
Multipl Plazmasitom	1	72	
IgG alt grubu	63	54,38+24,21	0,055
Non-IgG alt grubu	35	44,51+23,99	

Toplam sağkalım verilerinin sadece KT tedavisi gören hastalarda kullanılan rejimlere göre sınıflandırılması yapıldığında en sık kullanılan (n=27) VD rejimi için ortalama sağkalım süresi 40,11 \pm 16,68 ay olarak hesaplanmıştır. Ortalama 66 \pm 21,897 ay ile 5 hastada kullanılan Melfalan-Bortezomib-Kortikosteroid (VMP) rejiminden ise en uzun sağkalım süreleri elde edilmiştir. Sadece KT tedavisi gören hastalar için tüm rejimlerden elde edilen toplam ortalama sağkalım süresi 48,47 \pm 23,32 aydır.

Tablo 23. Sadece KT tedavisi alan hastalarda KT rejimlerinin toplam sağkalım sürelerine etkisi

Kemoterapi	n =58	Ort \pm Std= 48,47 \pm 23,32	Min-Max 38-88 ay	P-değeri
Melfalan+Bortezomib+Kortikosteroid	5	66 \pm 21,897	35-83 ay	0,882
Siklofosamid+Kortikosteroid	1	63 \pm 0,0	63-63 ay	0,189
Bortezomib+Kortikosteroid	27	40,11 \pm 16,68	14-111 ay	0,319
Melfalan+Kortikosteroid	7	65,86 \pm 21,652	46-109 ay	0,910
Siklofosamid+Bortezomib+Kortikosteroid	7	43,57 \pm 34,43	30-36 ay	0,517
Vincristin+Adriamisin+Kortikosteroid	8	48,38 \pm 20,94	12-116 ay	0,765
Talidomid+Melfalan+Kortikosteroid	3	56,0 \pm 33,64	18-104 ay	0,897

Sadece KT tedavisi gören hastalarda, tüm rejimler için elde edilen ortalama sağkalım süresi ile rejimlerin ayrı ayrı ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 23). Bu hastaların tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde ise en sık elde edilen yanıtlardan olan 'Çok iyi kısmi yanıt', 'Kısmi yanıt', 'Tam yanıt' ve 'Progresif hastalık' yanıtının toplam sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p=0,204$).

Çalışmamızdaki hastaların tanı tarihlerinin homojen olmaması ve izlem sürelerinin standart olmaması dolayısıyla incelemeler sırasında bazı spesifik analizler uygulanmıştır. Bu analizlerden biri de, sadece KT tedavisi alan hastaların en az 63 ay izlenmiş olduğu 2007-2012 yılları arasında tanı almış olan ve sadece KT tedavisi almış olan hastaların sağkalım analizidir. Bu tarihler arasında tanı almış olan ve sadece KT tedavisi uygulanmış olan toplam 32 hasta bulunmaktadır. Bu analiz sonucunda, kullanılan KT rejimlerinden sayısal olarak en uzun ortalama sağkalım süresi $85,50 \pm 43,134$ ay ile CyBorD rejimiyle, ikinci en uzun sağkalım süresi de $66 \pm 21,897$ ay ile VMP rejimiyle yakalanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. 2007-2012 arasında tanı almış sadece KT tedavisi uygulanan MM hastalarında tedavi rejimleri ve sağkalım değerlendirmesi

2007-2012 ARASI SADECE KEMOTERAPİ UYGULANAN HASTALARDA REJİM DAĞILIMI	SAĞKALIM			
	n=32	Ort± Std	Min-Max	P-değeri
Melfalan+Bortezomib+Kortikosteroid	5	$66 \pm 21,897$	35-88 ay	0.398
Siklofosfamid+Kortikosteroid	1	$63 \pm 0,0$	63-63 ay	
Bortezomib+Kortikosteroid	9	$52,22 \pm 20,795$	19-89 ay	
Melfalan+Kortikosteroid	5	$63,20 \pm 13,161$	46-74 ay	
Siklofosfamid+Bortezomib+Kortikosteroid	2	$85,50 \pm 43,134$	55-116 ay	
Vincristin+Adriamisin+Kortikosteroid	7	$49,00 \pm 22,546$	18-73 ay	
Talidomid+Melfalan+Kortikosteroid	3	$56,0 \pm 33,64$	18-82 ay	

*Siklofosfamid+Kortikosteroid sağkalım hesaplamasında (Post Hoc) dışlanmıştır.

Tablo 25. 2007-2012 arasında tanı almış sadece KT tedavisi uygulanan MM hastalarında tedavi rejimlerinin Bortezomib içerip içermemesi durumuna göre sağkalım analizi

2007-2012 ARASI SADECE KEMOTERAPİ UYGULANAN HASTALARDA BORTEZOMİB İÇERİĞİNE GÖRE REJİM DAĞILIMI	SAĞKALIM			
	n=32	Ort± Std	Min-Max	P-değeri
Bortezomib içeren Grup	16	60,69±24,840	19-116	0.539
Bortezomib içermeyen Grup	16	55,63±21,065	18-82	

Yine 2007-2012 arasında tanı almış ve sadece KT tedavisi uygulanmış olan bu hastalar, aldıkları tedavi rejimlerinin Bortezomib içermesi veya içermemesine göre gruplandırıldıklarında da Bortezomib içeren rejimler uygulanmış grupta ortalama sağkalım süresi 60,69±24,840 ay, Bortezomib içermeyen rejimler uygulanmış grupta ortalama sağkalım süresi 55,63±21,065 ay olarak hesaplanmıştır (Tablo 25). Bu değerler arasında istatistiki anlamlılık ise bulunmamıştır (p=0.539).

Çalışmamızda toplam 40 (%40,8) hastaya ilk basamakta KT+OKHN tedavisi uygulanmıştır. Bu hastalarda ilk tanı ile OKHN arasında geçen ortalama zaman 16,19 ± 6,94 ay (Dağılım aralığı:4-43 ay) olarak bulunmuştur. OKHN tedavisi sonrası 17 hastada (%42,5) tedavi gerekmiş ve 23 hastada (%57,5) tedavi gerekmemiştir. OKHN ile OKHN sonrası tedavi arasında geçen ortalama zaman (Progresyonsuz sağkalım) 19,27 ± 13,25 ay (0-42 ay) olarak bulunmuştur. OKHN sonrası hastaların çoğunluğunda önem arz edecek ikincil bir hastalık görülmez iken 1 hastada ikincil bir kanser hastalığı gelişmiştir (Tablo 26).

Tablo 26.OKHN sonrası sekonder hastalıkların değerlendirilmesi

Sekonder Hastalık	Sayı (n)
İkinci kanser	1
Tromboz	6
Akut/Kronik İnfeksiyonlar	3
Önemsiz	29

Toplam sağkalım verilerinin KT+OKHN tedavisi gören hastalarda kullanılan rejimlere göre sınıflandırılması yapıldığında ise en sık kullanılan (n=23) VD rejimi için ortalama sağkalım süresi $48,35 \pm 24,84$ ay olarak hesaplanmıştır. Ortalama $78,17 \pm 23,38$ ay ile 6 hastada kullanılan VAD rejiminden ise en uzun sağkalım süreleri elde edilmiştir. Ancak daha önce de belirtildiği üzere, bu rejimi almış olarak görülen hastalar, bu rejimin uygulanmış olduğu tüm hastaları temsil etmemektedir. Hastaların önemli bir kısmında ilk tedavi rejimi olarak, SUT kuralları gereği VAD rejimi uygulanmış; ancak istenen yanıt elde edilemediğinden diğer rejimlere geçilmiş ve tamamlanmamış olan VAD rejimi indüksiyon tedavisine dahil olarak değerlendirildiğinden ayrı bir basamak tedavi olarak sınıflandırılmamıştır. Dolayısıyla KT+OKHN tedavisi alan hastalarda en uzun sağkalım sürelerinin VAD rejiminden elde edildiği verisi, çalışmamızda bu rejimin yalancı pozitif sonuçları olmasına bağlanmıştır.

KT+OKHN tedavisi alan hastalar için tüm ilaçlardan elde edilen toplam ortalama sağkalım süresi $54,25 \pm 25,815$ aydır. Tüm ilaçlar için elde edilen ortalama sağkalım süresi ile rejimlerin ayrı ayrı ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 27).

Tablo 27. Sadece KT+OKHN tedavisi alan hastalarda kullanılan KT rejimlerinin toplam sağkalım sürelerine etkisi

Kemoterapi+ OKHN	n = 40	Ort \pm Std = 54,25\pm 25,815	Min-Max 38-88 ay	P-değeri
Bortezomib+Kortikosteroid	23	48,35 \pm 24,84	35-83 ay	0,535
Bortezomib+ Kortikosteroid sonrasında Lenalidomid+Kortikosteroid	2	33 \pm 4,24	63-63 ay	0,142
Siklofosfamid+Bortezomib+Kortikosteroid	9	58,11 \pm 23,41	14-111 ay	0,959
Vincristin+Adriamisin+Kortikosteroid	6	78,17 \pm 23,38	46-109 ay	0,882

Çalışmamızda 2. basamak tedavi uygulanmış olan hastaların, 1. basamak ve 2. basamak tedavileri arasında geçen süre (PS), hastaların OKHN tedavisi uygulanmış olması ve OKHN uygulanmamış olmasına göre analiz edildiğinde; 1. basamakta OKHN uygulanmamış, sadece KT uygulanmış olan hastaların (n=41) 1. ve 2. basamak tedavileri arasında geçen ortalama

süre (PS) 5.15 ± 7.05 ay, 1. basamakta OKHN tedavisi uygulanmış hastaların (n=17) 1. ve 2. basamak tedavi arasında geçen ortalama tedavisiz süreyle 17.88 ± 11.396 ay olarak saptanmıştır. Buna göre 1. basamakta OKHN tedavisi uygulanan hastalarda, 1. basamakta sadece KT uygulanan hastalara göre PS süresinin istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.000$) olarak daha uzun olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda tüm hastalar için ortalama toplam sağkalım süresi $50,83 \pm 24,41$ ay (12-116 ay) olarak hesaplanmıştır. Kadın hastaların ortalama sağkalım süresi $48,52 \pm 23,05$ ay, erkek hastaların ortalama sağkalım süresi $53,43 \pm 25,73$ ay olarak bulunmuştur. Bu durumda cinsiyetin MM'da hastaların sağkalım sürelerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir ($p=0,302$).

Çalışmamızda KT+OKHN tedavisi alan 40 hastanın ortalama sağkalım süresi $54,25 \pm 25,815$ ay ve sadece KT alan hastaların ortalama sağkalım süresi $48,47 \pm 23,32$ ay olarak bulunmuştur. Bu durumda KT+OKHN tedavisi alan hastalar ile sadece KT tedavisi alan tüm hastalar arasında ortalama sağ kalım süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,272$).

Diğer bir analiz, 2009 sonrasında tanı almış ve OKHN tarihi 2012 öncesinde olan, yani en az 63 ay izlenmiş olan OKHN yapılmış hastalar ile yine 2009 sonrasında tanı almış olan geriye kalan tüm hastaların (n=79) ortalama sağkalım süreleri analizidir. Söz konusu 2009 sonrasında tanı almış ve OKHN tarihi 2012 öncesinde olan 15 (%14) hastanın ortalama sağkalım süresi $73,60 \pm 21,649$ ay, 2009 sonrasında tanı almış olan geriye kalan tüm hastaların ortalama sağkalım süresi ise $43,51 \pm 17,956$ olarak hesaplanmıştır. Bu durumda 2009 sonrasında tanı almış ve OKHN tarihi 2012 öncesinde yapılmış olan hastaların, 2009 sonrasında tanı almış olan geriye kalan tüm hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.000$) olacak şekilde daha uzun sağkalım sürelerine sahip oldukları belirlenmiştir.

Yine başka bir analiz de, 2009 sonrasında tanı almış ve OKHN tarihi 2012 öncesinde olan toplam 15 (%14) hastanın, 2009 sonrasında tanı almış ve OKHN uygulanmamış hastalarla (n=55) ortalama sağkalım süreleri karşılaştırıldığında; 2009 sonrasında tanı almış ve OKHN tarihi 2012 öncesinde olan hastaların (n=15) ortalama sağkalım süresi $73,60 \pm 21,649$ ay ve 2009 sonrasında tanı almış olan OKHN uygulanmamış hastaların (n=55) ortalama sağkalım süresi $45,40 \pm 19,548$ ay olarak hesaplanmıştır. Bu iki grup arasında sağkalım analizi yapıldığında; 2009 sonrasında tanı almış ve OKHN tarihi 2012 öncesinde olan hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.000$) olacak şekilde daha uzun sağkalım süreleri sağlandığı belirlenmiştir. Yine bu hasta grupları kullanılan KT rejimlerinin sağkalıma etkisi açısından değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı veri ($p>0.05$) saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Son yıllarda MM tedavisinde yeni moleküllerin tedavide kullanılabilir hale gelmesi ve bu gelişmeler sayesinde remisyon oranlarındaki önemli iyileşmeler sağlanmasına rağmen, modern tıp MM tedavisinde yaygın biçimde kür sağlanmayı henüz başaramamaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde, birçok ülkede birçok araştırmacının MM tedavisi üzerine araştırmalar yapıyor olmasının hiç de şaşırtıcı olmadığı söylenebilir.

MM tedavisinde atılan ilk başarılı adım olan Blokhin ve arkadaşlarının 1958 yılında "sarcolysin" isimli bugün tamamen terk edilmiş molekül ile yaptıkları çalışmadan bu yana hastalığın tedavisi amacıyla birçok ilaç ile ilgili çalışmalar yapılmış ve onlarca ilaç bugüne kadar MM tedavisinde kullanılagelmiştir. Çalışmamızda amacımız; kliniğimizde tedavi edilen MM tanılı hastaların klinik özelliklerini tanımlamak, MM tedavisinde tedaviye yanıt oranlarının ve sağkalımın önemli ölçüde artışını sağlamış ve son yıllarda yaygın biçimde kullanıma girmiş olan tedavi rejimlerinin kliniğimizde tedavi gören hastalar üzerindeki başarısını ölçmek ve bugün halen MM tedavisinde değerli bir yeri olan OKHN tedavisinin kliniğimizdeki uygulanışının değerlendirilmesidir. (8)

Çalışmamızı demografik özellikleri ile değerlendirmeye başlarsak, incelenen hastaların % 51 oranında kadın, %49 oranında da erkek olduğu görülmektedir. Bu açıdan bakıldığında incelediğimiz hastalarda cinsiyet yönünde herhangi bir yönde ağırlık olmadığı gözlenmektedir. Kristinsson ve arkadaşlarının 2007 yılında yayımladıkları çalışmalarında, 1973 ve 2003 yılları arasında İsveç'te MM tanısı almış olan hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışma incelendiğinde, çalışmada söz konusu 30 yıllık süreçte İsveç'te tanı alan tüm MM hastaların değerlendirilmiş olduğu ve bizim çalışmamızdaki oranlara benzer biçimde %53 oranında erkek hasta ve %47 oranında kadın hasta olduğu gözlenmektedir. Bunun sonucunda hastalığın bir cinsiyet dominansı olmadığı gösterilmiştir. Her ne kadar çalışmamız, hastalarımızın başvuru tarih aralığı olan 2008-2015 yılları arasında kliniğimize başvuran tüm MM hastalarını içermese de, kesitsel açıdan bakıldığında çalışmamızın cinsiyet dağılımının Kristinsson ve arkadaşlarının analiziyle paralel oluşu, sonuçların cinsiyet dağılımından etkilenmemiş olduğunu gösterir bir bulgudur. (9,10)

Değerlendirmiş olduğumuz toplam 98 hastanın yaş ortalaması ise 59,6 bulunmuştur. Daha önce bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Altekrose ve arkadaşlarının SEER kanser istatistik verileriyle yaptıkları bir çalışmada Batılı ülkelerde MM hastalarının tanı esnasında yaş ortalamasının yaklaşık 70 olduğu gösterilmiştir. Ancak Türk Hematoloji Derneği'nin "Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu" isimli kılavuzunda tanı anında ortalama yaşın 66 olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının 59,6 oluşu, hastalarımızın yarıya yakınının OKHN tedavisi almış olması ve buna binaen görece daha genç hastaların, çalışmaya daha sık oranda dahil edilmiş oluşuyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. (2,11,12)

Çalışmamızın laboratuvar verilerini incelediğimizde, hastalarımızın tanı anında %70.4'ünde anemi (Hgb <12 g/dL) olduğu gözlenmiştir. Bu konuda literatürdeki 2 büyük çalışmaya bakarsak; 2003 yılında Kyle ve arkadaşları 1027 yeni tanı MM hastasında yaptıkları çalışmada tanı anında bu hastalarda anemi sıklığının %73 olduğunu, 2006 yılındaysa Birgegard ve arkadaşları yine MM tanılı hastalarda anemi sıklığının %85.3 olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalarda vurgulanan bir diğer önemli konu da, hastalardaki yaş artışına paralel olarak anemi sıklığının da artıyor oluşudur. Yaşla beraber anemi sıklığının artışı, renal disfonksiyonun ileri yaşta daha sık görülmesiyle açıklanabilir. Renal disfonksiyonun ileri yaşta daha sık görülme sebebi de; DM, HT gibi renal disfonksiyonun en sık sebeplerinden olan ek hastalıklarınve diğer renal disfonksiyon sebeplerinin ileri yaşta daha sık görülmesidir. Bahsedilen çalışmalarla karşılaştırıldığında, çalışmamızda anemi sıklığının hafifçe de olsa daha az olması sebebi, hastalarımızın yaş ortalamasının, MM'da öngörülen yaş ortalamasına kıyasladüşük olması olabilir. Yine hastalarımızın %5.1'inde tanı esnasında trombositopeni olduğu gözlenmiştir. Bu veri de Kyle ve arkadaşlarının çalışmasında bulunan %5'lik değer ile birebir örtüşmektedir. (12,13)

Renal disfonksiyon sıklığına bakıldığında, hastalarımızın %26.5'inde kreatinin değerinin 1.4 mg/dL üzerinde olduğu görülmektedir. Literatürdeki yayınlarda bu konuyla ilgili birçok farklı sonuç bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları renal disfonksiyon eşiğinin nerede belirlendiğine göre de değişiklik göstermekle beraber, genel anlamda sıklık %20-50 arasında tanımlanmaktadır. 2007 yılında Eleutrakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada renal disfonksiyon eşiği kreatinin düzeyinin 2.0 mg/dl üzerinde oluşu olarak alınmış ve yeni tanı MM hastalarında renal disfonksiyon sıklığı %21 olarak bulunmuştur. Blade ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da renal disfonksiyon için kreatinin eşiği 2.0 mg/dl alınarak renal disfonksiyon sıklığı bu hastalarda %22.2 bulunmuştur. Knudsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise renal disfonksiyon tanımlama eşiği, kreatininin 1.5 mg/dl üzerinde oluşu alınarak 775 yeni tanı MM hastası değerlendirilmiş ve renal disfonksiyon sıklığı %29 olarak bulunmuştur. Bu açıdan çalışmamızın sonuçlarının literatürle paralel olduğu söylenebilir. (14,15,16,17)

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer laboratuvar verilerinden olan hiperkalsemi (Ca>10.5 mg/dl), tanı esnasında hastalarımızın %12.5'inde gözlenmiştir. Kyle ve arkadaşlarının yukarıda da adı geçen çalışmalarında hiperkalsemi, serum Ca düzeyinin 11 mg/dl üzerinde olması olarak değerlendirilmiş ve hiperkalsemi sıklığı %13 olarak tespit edilmiştir. Hastalarımızın ortalama Beta-2 mikroglobulin düzeyi 5.83 mg/dl, serum albumin düzeyiyse 3.71 g/dl olarak saptanmıştır. Greipp ve arkadaşlarının 2005 yılında yayımlanan,10.750 MM hastasının verilerinin incelendiği ve ISS evreleme sistemini tanıtan çalışmalarında hastaların ortalama Beta-2 mikroglobulin düzeyi 3.8 mg/dl, serum albumin düzeyiyse 3.6 g/dl bulunmuştur. Bununla birlikte hastalarımızın %50.9'unun Durie Salmon skorunun evre 3 (3A %28.5, 3B %22.4) olduğu da göz önünde bulundurulursa, çalışmamıza dahil edilen hastaların hastalık şiddetinin ortalamanın üzerinde olduğu düşünülebilir. (12,18)

Çalışmamızın önemli bulgularından biri, 2011 öncesinde tanı alan ve sağkalım analizi için makul sayılabilecek bir süre izlemde bulunmuş olduğumuz hastalar değerlendirildiğinde; hafif zincir oranı önemsiz kapa hafif zincir salgılayan 28 hasta ve lambda hafif zincir salgılayan 11 hastanın sağkalım verilerinin karşılaştırılması sonucu, kapa hafif zincir salgılayan hastaların anlamlı düzeyde sağkalımlarının daha uzun olduğunu tespit edilmiştir. Daha önce Shustik ve arkadaşları hafif zincir hastalığı olan 97 hastada yaptıkları çalışmada, Cornell ve arkadaşları da IgG MM tanılı 68 hastada yaptıkları çalışmada kapa hafif zincir üretimi olan hastaların lambda hafif zincir üretimi olan hastalara oranla sağkalım sürelerinin daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmaların yapıldığı tarihlerde yeni nesil tedavi rejimlerinin bulunmadığı düşünülürse, çalışmamızın yeni nesil tedavi ajanlarının kullanıldığı dönemde halen, kapa hafif zincir üreten hastaların lambda hafif zincir üreten hastalara kıyasla daha uzun sağkalım süreleri olduğunu gösterdiği söylenebilir. 2009 yılında Sthaneshwar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, MM tanılı hastaların hafif zincir oranları değerlendirilmiş ve kapa/lambda oranı >57.5 olanlar ve <0.04 olanlar ile bunun dışında kalan hastaların sağkalım verileri değerlendirilmiş ve serum serbest hafif zincir oranı 0.04 ve 57.5 arasında olan hastaların diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun sağkalım süreleri olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızdaysa bu değer tek tipe indirgenmiş ve üretilen hafif zincir diğerine bölünerek serum serbest hafif zincir oranı hesaplanmış, serbest hafif zincir oranı 50'nin üzerinde olanlar 50'nin altında olanlarla karşılaştırılmış ve sağkalımda anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Bunun muhtemel sebepleri arasında, çalışmamızda kullanılan serbest hafif zincir oranı seviyesinin Sthaneshwar ve arkadaşlarının kullandığı seviyeden farklı oluşu, kapa ve lambda üreten hasta sayımızın arasında 2 kattan fazla fark oluşu ve bu açıdan yeterli sayıda hastayı inceleyememiş oluşumuz sayılabilir. (19,20,21)

Çalışmamızın tedavi ayağına geldiğimizde, 1. basamak tedavisinde hastaların 58'ine sadece KT tedavisi uygulandığı, 40'ına ise KT+OKHN tedavisi uygulandığı görülmektedir. Hastalarımızın %51'ine VD, %16.3'üne CyBord ve %2'sine VD sonrasında Rd tedavisi uygulanmış olup toplamda %69.3'üne ilk basamakta uluslararası kılavuzlarda da önerildiği üzere Bortezomib bazlı rejimler uygulanmıştır. 2. basamak tedavisinde ise en sık kullanılan rejim hastaların %37.3'ünde uygulanan Rd rejimidir. Görece daha eski yıllarda tanı almış olan hastaların bazıları Melfalan, Talidomid ve Siklofosamid bazlı rejimler almışlardır. Bir kısım hastanın da SUT gereği ilk tedavi olarak uygulanmış olan VAD tedavisinden fayda görmeleri üzerine tedavilerine bu rejimle devam edilmiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde hastalarımızın büyük ölçüde modern rejimlerle tedavi edildiği söylenebilir.

OKHN tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalar değerlendirildiğinde OKHN tedavisi uygulanan hastaların tanı yaşı ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde OKHN tedavisi uygulanmayanlardan düşük olduğu görülmüştür. OKHN tedavisi uygulanan hastaların bu tedaviye uygun olup olmadıkları İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakil Konseyi tarafından değerlendirilmiştir. OKHN tedavisinin başarısı konusunda yapılan birçok çalışma, 65 yaşın altındaki hastalarda bu tedavinin daha başarılı ve güvenli olduğunu göstermiştir. Bu

açından bakıldığında çalışmamızdaki OKHN tedavisi uygulanmış olan hastaların da oransal olarak, bu tedavinin daha sıklıkla tercih edildiği 65 yaş altı popülasyon ağırlıklı seçilmiş olduğu görülmektedir. (22,23,24)

Çalışmamızda hastaları aldıkları tedavilerden bağımsız biçimde hafif ve ağır zincir tiplerine göre ayırdığımızda, bu alt tiplerde sağkalım açısından anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Daha önce yayımlanmış bazı çalışmalarda sadece hafif zincir üreten MM hastalarının diğer MM tiplerine göre ortalama sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu bulgusu çalışmamızda gözlenmemiştir. Ancak yeni tedavi rejimlerinin de kullanılabildiği dönemde yapılmış bazı çalışmalar, IgA ve IgD üreten MM tanılı hastaların daha kötü prognoza sahip olduklarını ve bu hastalarda ortalama sağkalım süresinin daha kısa olduğunu göstermişlerdir. Bu açıdan değerlendirilerek çalışmamızdaki hastalar, IgG ve non-IgG (hafif zincir, IgA, IgD) alt tipi olmak üzere 2'ye ayrıldıklarında IgG alt grubundaki hastaların istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte, anlamlıya çok yakın bir noktada ($p=0,055$) sağkalımlarının daha uzun olduğu gözlenmiştir. (25,26,27,28)

Sadece KT rejimi tedavisi alan hastaların sağkalım sürelerini, tedavi rejimlerine göre değerlendirdiğimizde; rejimlerin herhangi birinde diğerine sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bir üstünlük gözlenmemiştir. Sağkalım süresi ortalamasına bakıldığında, en uzun sağkalım süresi, 5 hastanın tedavisinde kullanılan VMP rejimi ile yakalanmıştır. Bu rejimin OKHN tedavisi uygulanamayacak olan hastalarda ideal bir tedavi rejimi olduğu daha önce 22 ülkeden 151 merkezin katıldığı, randomize, açık etiketli VISTA çalışmasında ve sonrasında birçok çalışmada gösterilmiştir. Yine 2015 yılında Almanya'da yapılan bir çalışmada da VMP rejiminin OKHN uygulanamayacak hastalarda, etkin ve ideal bir rejim olduğu, dolayısıyla bu grup hastalarda seçkin bir tedavi seçeneği olacağı gösterilmiştir. Çalışmamızda da bu çalışmalara paralel biçimde OKHN tedavisi uygulanmayan hastalarda, uygulanan tedavi seçenekleri arasında en uzun sağkalım süreleri VMP tedavisi ile elde edilmiştir. Ancak VMP tedavisi uygulanan hastalarımızın sayıca yetersizliği sebebiyle sağkalımdaki bu iyilik hali istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. (29,30,31,32,33)

Sadece KT tedavisi gören hastaların izlem süreleri homojen olmaması sebebiyle, 2007-2012 yılları arasında tanı almış olan ve sadece KT tedavisi uygulanan hastaların alt analizi yapıldığında; söz konusu 32 hastanın sağkalım analizleri açısından rejimlerin birbirine istatistiksel olarak üstünlükleri gösterilememiştir. Bunun sebebinin, bu sınıfa dahil olan hastaların sayıca yetersiz olması olduğu düşünülmüştür. Ancak ortalama sağkalım süreleri dikkate alındığında, en uzun ortalama sağkalım süresinin 85 ay ortalama ile CyBorD rejimi uygulanan hastalarda, 2. en uzun ortalama sağkalım süresinin de 66 ay ile VMP tedavisi uygulanan hastalarda elde edildiği saptanmıştır. Yine bu özellikleri taşıyan hastalar, aldıkları rejimin Bortezomib içermesi ve içermemesi durumuna göre ayrıldıklarında da; yine istatistiksel anlamlı bir sağkalım farklılığı gösterilememekle birlikte, ortalama sağkalım süresinin Bortezomib içeren rejim uygulanan hasta grubunda 60 ay, Bortezomib içermeyen rejim uygulanan hastalarda ise 55 ay olduğu, dolayısıyla istatistiksel olarak anlam ifade

etmemekle birlikte, çalışmamızda 2007-2012 arasında tanı alan ve sadece KT tedavisi uygulanan hastalarda Bortezomib bazlı rejim uygulanan hastaların ortalama sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Mateos ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada; OKHN tedavisi için uygun olmayan hastalarda MP rejimi ile VMP rejimini karşılaştırmışlar ve VMP tedavisi ile MP tedavisine kıyasla daha yüksek yanıt oranı ve daha yüksek tam yanıt oranları ve bunların paralelinde de daha yüksek ortalama sağkalım süreleri elde edildiğini göstermişlerdir. OKHN tedavisinin 65 yaşın altındaki MM hastalarında seçkin bir tedavi olduğu, MM hastalarının yaklaşık yarıya yakınının da 65 yaş üzerinde olduğu düşünülürse, çok sayıda ileri yaş ve OKHN tedavisi uygulanmaya uygun olmayan MM hastasının varlığından söz edilebilir. Bu açıdan bakıldığında bu hastalarda uygulanacak tedavilerin güvenilirlik ve yan etki profilinin değerlendirilmesi de önem arz etmektedir. Mateos ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada değerlendirilen hastaların önemli bir kısmı 75 yaşın üzerinde olmakla birlikte güvenilirlik profili açısından değerlendirildiğinde, VMP tedavisinin MP tedavisine göre bu açıdan da dezavantajlı olmadığı gösterilmiştir. Zepeda ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada; bizim yaptığımız analize benzer biçimde OKHN uygulanmamış hastalarda Bortezomib bazlı tedavi rejimlerini değerlendirmişlerdir. Sağkalım açısından rejimler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte, ortalama sağkalım süreleri açısından CyBord rejiminin en uzun ortalama sağkalım süresini sağladığını onu takiben de sırasıyla VMP ve VD rejimlerinin geldiğini göstermişlerdir. Bu veriler değerlendirildiğinde çalışmamızda sadece KT tedavisi uygulanan hastalarda Bortezomib bazlı tedavilerde elde edilen daha iyi sağkalım yanıtlarının, literatürdeki çalışmaların verileri ile paralel oldukları söylenebilir. (34,35)

Çalışmamızda, OKHN tedavisi uygulanan hastaların, uygulanan KT indüksiyon rejimlerine göre sağkalımları değerlendirildiğinde; rejimler arasında istatistiksel anlamlı bir ortalama sağkalım süresi farklılığı olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç, çalışmamıza dahil edilen OKHN tedavisi uygulanan hastaların homojen bir izlem süresinin olmayışına bağlanmıştır. Bu açıdan bakıldığında bu konuda ortalama sağkalım süresi verilerinin nispeten daha anlamlı olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda OKHN tedavisi uygulanan hastalarda kullanılan indüksiyon rejimlerinden, en uzun ortalama sağkalım süresine sahip olan rejimin, 78 aylık ortalama sağkalım ile VAD rejimi olduğu görülmüştür. Ancak daha önce bulgular kısmında belirtildiği üzere, çalışmamızda VAD rejimini almış olan hastalar, bu rejimin uygulandığı tüm hastaları temsil etmemektedirler. SUT gereği OKHN yapılan hastaların tamamına yakınına öncelikle 2 kürlük VAD rejimi uygulanmış, istenen yanıt alınamayan hastalarda diğer rejimlerle tedaviye devam edilmiştir. 2 kürlük VAD rejimi, 1. basamaktaki indüksiyon tedavisine dahil olarak kabul edildiğinden, bu tedavi ayrı bir basamak olarak sınıflandırılmamıştır. Bu sebeple çalışmamızda VAD rejimine ilişkin verilerde yalancı bir iyilik hali söz konusudur. VAD rejimini dışarıda bırakacak olursak, OKHN tedavisi uygulanmış hastalarda, indüksiyon rejimi olarak seçilen tedaviler arasında en uzun ortalama sağkalım süresi sağlayan rejim, ortalama 58 ay sağkalım ile OKHN tedavisi uygulanan 9 hastaya indüksiyon tedavisi olarak uygulanmış olan CyBorD rejimidir. CyborD rejiminin OKHN yapılacak hastalarda indüksiyon tedavisi olarak etkinliği daha önce Tsukada ve arkadaşlarının yaptığı ve Areethamsirikul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir. Yakın

zamanda yayımlanan, 1017 OKHN yapılmış hastanın indüksiyon rejimlerinin değerlendirildiği bir çalışmada Bortezomib-Deksametazon-Lenalidomid (VDR) indüksiyon rejiminin, CyBorD ve VD rejimlerine üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda incelenen hastalar bu çalışmanın yayımlandığı tarihten önce OKHN yapılmış olan hastalardır. Dolayısıyla çalışmamızda, bu verinin incelenebileceği, VDR indüksiyon rejimi uygulanan ve sonrasında OKHN yapılan hasta bulunmamaktadır. (36,37,38)

Çalışmamızın temel çıkış noktası olan, OKHN tedavisinin başarısının değerlendirilmesi konusuna gelindiğinde; OKHN uygulanmış toplam 40 hastanın ortalama sağkalım süresinin $54,25 \pm 25,815$ ay, OKHN uygulanmamış olan 58 hastanın ortalama sağkalım süresinin ise $48,47 \pm 23,32$ ay olduğu ve bu iki grup arasında ortalama sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılığın olmadığı görülmüştür. Ancak bunun altında yatan sebebin, OKHN tedavisi yapılmış olan hastaların yarıya yakınının izlem sürelerinin 24-36 ay olması dolayısıyla, halen hayatta olan bu hastaların sağkalım sürelerinin gerçek potansiyel sağkalım sürelerini yansıtmıyor oluşu olduğu düşünülmüştür. Buradan yola çıkılarak, bu hastaları reel zeminde kıyaslayabilmek adına, 2009 sonrasında tanı almış ve OKHN tarihi 2012 öncesinde olan, yani en az 63 ay izlenmiş olan OKHN yapılmış hastalar üzerine bazı analizler yapılmıştır. Söz konusu 2009 sonrasında tanı almış ve OKHN tarihi 2012 öncesinde olan 15 (%14) hastanın ortalama sağkalım süresi $73,60 \pm 21,649$ ay ve 2009 sonrasında tanı almış olan OKHN uygulanmamış hastaların (n=55) ortalama sağkalım süresi $45,40 \pm 19,548$ ay olarak hesaplanmıştır. Bu iki grup arasında OKHN yapılmış hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sağkalımda farklılık olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, kliniğimizde OKHN tedavisi uygulamasının başarısını, bu tedavinin uygun hastalarda sağkalımı iyileştirdiğini ve dolayısıyla OKHN tedavisinin MM tedavisinde yeni nesil tedavi ajanlarının döneminde halen uygun hastalarda seçkin tedavi seçeneği konumunu koruduğunu göstermektedir. Bu konu, tüm dünyadan araştırmacıların son dönemde ilgisini çekmekte ve OKHN tedavisinin yeni nesil ajanların kullanıldığı rejimlerle karşılaştırıldığı çokça çalışma bulunmaktadır. Voorhees ve arkadaşlarının bu konuda yayımladıkları derleme, OKHN tedavisinin uygun hastalarda halen seçkin tedavi olduğunu işaret etmektedir. Gay ve arkadaşlarının yayımladıkları ve halen devam etmekte olan, randomize, açık etiketli, 59 merkezin katıldığı bir faz 3 çalışmasında 389 hasta değerlendirilmiş ve hastaların tümü Rd ve sonrasında Siklofosfamid ile indüksiyon tedavisi sonrası, OKHN ile veya Rd tedavisi ile konsolidasyon gruplarına ayrılmıştır. İlk 2 yıllık izlemde OKHN tedavisi uygulanan hastalarda ortalama PS ve OS süreleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha uzun bulunmuştur. Çalışma halen devam etmekle birlikte; yazarlar bu sonucu, OKHN tedavisinin uygun hastalarda MM tedavisindeki seçkin yerini koruduğu şeklinde yorumlamışlardır. (39,40)

Yine OKHN tedavisinin başarı ve etkinliğinin önemli göstergelerinden biri olan PS analizine bakıldığında, çalışmamızda 1. basamak tedavisi olarak OKHN tedavisi uygulanmış hastalarla, OKHN tedavisi uygulanmamış hastaların arasında, OKHN tedavisi uygulanmış hastalar lehine ($17,88 \pm 11,396$ ay vs $5,15 \pm 7,05$ ay, $p < 0,000$) PS sürelerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Yine modern ilaçlar döneminde OKHN tedavisi uygulanmış hastalarda

sadece KT tedavisi uygulanmış hastalara kıyasla PS süelerinin daha uzun oluşu da OKHN tedavisinin MM tedavisindeki önemli yerini halen koruduğunun önemli bir işaretidir. Palumbo ve arkadaşlarının 65 yaş altındaki hastalarda yaptıkları, OKHN tedavisi ile Melfalan+Prednisolon+Lenalidomid tedavisini karşılaştırdıkları faz 3 çalışmasında da OKHN grubunun hem PS hem de OS'de istatistiksel anlamlı şekilde üstün olduğu gösterilmiştir. (41)



SONUÇ

MM, halihazırda en yaygın görülen hematolojik malignitelerden biridir. İnsan ömrü uzamaya devam ettikçe, ileri yaşta MM sıklığının da artması sebebiyle, MM görülme sıklığı da artmaya devam edecektir. Bununla birlikte, her geçen gün yeni geliştirilen tedavi seçeneklerine rağmen MM halen kür elde edilebilen hastalıklar arasında bulunmamaktadır. Günümüz tıbbının geldiği noktada, MM tedavisinde halen en önemli silahlardan birinin OKHN olduğu ortadadır. Bu sebeple, uygun MM hastalarında OKHN tedavisi uygulanmalıdır. Bununla birlikte, OKHN öncesi indüksiyon KT tedavileri, idame KT tedavileri ve OKHN sonrası nüks durumunda tedavi uygulanması gerektiğinde; etkinliğini, konvansiyonel molekül ve tedavi rejimlerine üstünlüğünü ve güvenliliğini göstermiş olan yeni molekül ve yeni nesil tedavi rejimleri mümkün olduğunca kullanılmalıdır.

Bizim çalışmamızın sonucunda da, güncel tedavi metodlarının geçerli olduğu son dönemde yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi, OKHN tedavisinin halen PS ve OS sürelerinde iyileşme sağlıyor olduğu gösterilmiştir. Bunların yanında, MM tüm bu yeni ve hızlı gelişmelere rağmen halen kür sağlanamayan bir hastalık olduğundan, yeni molekül ve yeni tedavi rejimlerinin bulunması, kullanılabilir hale gelmesi ve bunların ışığında MM'un kür sağlanabilen bir hastalık haline getirilmesi için laboratuvar ve klinik araştırmalara büyük ihtiyaç bulunmaktadır. MM'da kür sağlayabilen moleküllerin dönemi gelene kadar, daha uzun sağkalım süreleri sağlayabilmek için elimizde seçenek olarak bulunan yeni nesil molekül ve OKHN tedavileri ile MM hastalarının tedavisi sürdürülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013, p:1303-1337.
2. Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Sürüm 1.02. 2016, Ekim. Türk Hematoloji Derneği. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/77/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf>
3. Kyle RA, Steensma DP. History of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res. 2011;183:3-23.
4. Bence Jones H. On the new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1848;138:55–62.
5. Roshni Rathore, Robert A. Coward, Alexander Woywodt. What's in a name? Bence Jones protein. Clin Kidney J. 2012 Oct; 5(5): 478–483.
6. Rustizky J. Multiple Myeloma Deutsche Ztschr f Chir. 1873;3:162.
7. Alexanian R, Bergsagel DE, Migliore PJ, Vaughn WK, Howe CD. Melphalan therapy for plasma cell myeloma. Blood. 1968 Jan;31(1):1-10.
8. Blokhin N, Larinov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. Ann N Y Acad Sci. 1958 Apr 24;68(3):1128-32.
9. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011 Mar 17;364(11):1046-60.
10. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. J Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):1993-9.
11. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975- 2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html.)
12. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003 Jan;78(1):21-33.
13. Gunnar Birgegård, Pere Gascón, and Heinz Ludwig. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. Eur J Haematol. 2006 Nov; 77(5): 378–386.
14. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Leukemia. 2008 Aug;22(8):1485-93.

- 15.** Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, Cases A, Darnell A, Rozman C, Montserrat E. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med.* 1998 Sep 28;158(17):1889-93.
- 16.** Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, Michali E, Economopoulos T, Zervas K, Dimopoulos MA; Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma.* 2007 Feb;48(2):337-41.
- 17.** Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic myeloma study group. *Eur J Haematol.* 2000 Sep;65(3):175-18.
- 18.** Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3412-20.
- 19.** Cornell CJ Jr, McIntyre OR, Kochwa S, Weksler BB, Pajak TF. Response to therapy in IgG myeloma patients excreting lambda or kappa light chains: CALGB experience. *Blood.* 1979 Jul;54(1):23-9.
- 20.** Shustik C, Bergsagel DE, Pruzanski W. Kappa and lambda light chain disease: survival rates and clinical manifestations. *Blood.* 1976 Jul;48(1):41-51.
- 21.** Sthaneshwar P, Nadarajan V, Maniam JA, Nordin N, Gin Gin G. Serum free light chains: diagnostic and prognostic value in multiple myeloma. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(9):1101-7.
- 22.** Elice F, Raimondi R, Tosetto A, D'Emilio A, Di Bona E, Piccin A, Rodeghiero F. Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2006 Jun;81(6):426-31.
- 23.** El Cheikh J, Kfoury E, Calmels B, Lemarie C, Stoppa AM, Bouabdallah R, Coso D, Schiano De Collella JM, Ladaïque P, Gastaut JA, Mohty M, Chabannon C, Blaise D. Age at transplantation and outcome after autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2011;4(1):30-6.
- 24.** Magagnoli M, Castagna L, Balzarotti M, Sarina B, Timofeeva I, Bertuzzi A, Compasso S, Nozza A, Siracusano L, Santoro A. Feasibility and toxicity of high-dose therapy (HDT) supported by peripheral blood stem cells in elderly patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: survey from a single institution. *Am J Hematol.* 2003 Aug;73(4):267-72.

- 25.** Colls BM, Darlow BA. Multiple myeloma--prognosis, treatment and survival in an eight year study. *Aust N Z J Med.* 1979 Jun;9(3):262-8.
- 26.** Sirohi B, Powles R, Kulkarni S, Rudin C, Saso R, Lal R, Singhal S, Mehta J, Horton C, Treleaven J. Comparison of new patients with Bence-Jones, IgG and IgA myeloma receiving sequential therapy: the need to regard these immunologic subtypes as separate disease entities with specific prognostic criteria. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Jul;28(1):29-37.
- 27.** Chong YP, Kim S, Ko OB, Koo JE, Lee D, Park SH, Park SJ, Lee D, Kim SW, Suh C. Poor outcomes for IgD multiple myeloma patients following high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: a single center experience. *J Korean Med Sci.* 2008 Oct;23(5):819-24.
- 28.** Nair B, Waheed S, Szymonifka J, Shaughnessy J, Crowley J, Barlogie B. Immunoglobulin isotypes in multiple myeloma: laboratory correlates and prognostic implications in total therapy protocols. *Br J Haematol.* 2009 Apr; 145(1): 134–137.
- 29.** San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008 Aug 28;359(9):906-17.
- 30.** Spicka I, Mateos MV, Redman K, Dimopoulos MA, Richardson PG. An overview of the VISTA trial: newly diagnosed, untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation. *Immunotherapy.* 2011 Sep;3(9):1033-40.
- 31.** Kuhr K, Wirth D, Srivastava K, Lehmacher W, Hellmich M. First-line therapy for non-transplant eligible patients with multiple myeloma: direct and adjusted indirect comparison of treatment regimens on the existing market in Germany. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016 Mar;72(3):257-65.
- 32.** Delforge M, Dhawan R, Robinson D Jr, Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG, San Miguel JF. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. *Eur J Haematol.* 2012 Jul;89(1):16-27.
- 33.** Gasparetto C, Gockerman JP, Diehl LF, de Castro CM, Moore JO, Long GD, Horwitz ME, Keogh G, Chute JP, Sullivan KM, Neuwirth R, Davis PH, Sutton LM, Anderson RD, Chao NJ, Rizzieri D. "Short course" bortezomib plus melphalan and prednisone as induction prior to transplant or as frontline therapy for nontransplant candidates in patients with previously untreated multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Jan;16(1):70-7.
- 34.** Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, Díaz-Mediavilla J, Lahuerta JJ, de la Rubia J, Terol MJ, Sureda A, Bargay J, Ribas P, de Arriba F,

Alegre A, Oriol A, Carrera D, García-Laraña J, García-Sanz R, Bladé J, Prósper F, Mateo G, Esseltine DL, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2165-72.

35. Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, Tay J, Bahlis NJ. Bortezomib-containing regimens (BCR) for the treatment of non-transplant eligible multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2017 Mar;96(3):431-439.

36. Tsukada N, Ikeda M, Shingaki S, Miyazaki K, Meshitsuka S, Yoshiki Y, Abe Y, Suzuki K. Induction treatment with bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (CyBorD) for newly diagnosed transplant-eligible patients with multiple myeloma. *Rinsho Ketsueki*. 2015 Aug;56(8):1069-75.

37. Areethamsirikul N, Masih-Khan E, Chu CM, Jimenez-Zepeda V, Reece DE, Trudel S, Kukreti V, Tiedemann R, Chen C. CyBorD induction therapy in clinical practice. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Mar;50(3):375-9.

38. Chakraborty R, Mughtar E, Kumar S, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Hayman SR, Hogan WJ, Kapoor P, Lacy MQ, Leung N, Gertz MA. The impact of induction regimen on transplant outcome in newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jan;52(1):34-40.

39. Voorhees PM, Usmani SZ. The role of high-dose melphalan and autologous stem cell transplant in the rapidly evolving era of modern multiple myeloma therapy. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016 Sep;14(9):719-28.

40. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, Siniscalchi A, Magarotto V, Pour L, Carella A, Malfitano A, Petrò D, Evangelista A, Spada S, Pescosta N, Omedè P, Campbell P, Liberati AM, Offidani M, Ria R, Pulini S, Patriarca F, Hajek R, Spencer A, Boccadoro M, Palumbo A. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1617-29.

41. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, Pezzatti S, Caravita T, Cerrato C, Ribakovsky E, Genuardi M, Cafro A, Marcatti M, Catalano L, Offidani M, Carella AM, Zamagni E, Patriarca F, Musto P, Evangelista A, Ciccone G, Omedè P, Crippa C, Corradini P, Nagler A, Boccadoro M, Cavo M. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):895-905.