

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

MULTİPL MYELOMLU HASTALARDA ÇEŞİTLİ TEDAVİ
SEÇENEKLERİNDE KEMİK SPESİFİK ALKALEN
FOSFATAZ DÜZEYLERİ

Hematoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Yıldız AYDIN

Uzm. Dr. Güven ÇETİN

İstanbul - 2009

ÖNSÖZ

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalındaki yan dal eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım;

Sn. Prof. Dr. Birsen Ülkü,
Sn. Prof. Dr. Burhan Ferhanoğlu,
Sn. Prof. Dr. Teoman Soysal,
Sn. Prof. Dr. Zafer Başlar'a

Tezimin tüm aşamalarında ve myelom polikliniğinde, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, yardım ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam;

Sn. Prof. Dr. Yıldız Aydın' a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, sevgili arkadaşlarım;

Uz. Dr. Şeniz Öngören,
Uz. Dr. M. Cem Ar,
Uz. Dr. Şebnem İzmir Güner,
Uz. Dr . Emre Eşkazan'a

Emekli olmasından dolayı ihtisasımın son dönemlerinde daima eksikliğini hissettiğim değerli hocam;

Sn. Prof. Dr. Gülten Aktuğlu' ya

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi;

Sn. Prof. Dr. Nükhet Tüzüner'e

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı çalışanlarına;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, ihtisasım süresince sıcak bir çalışma ortamını paylaştığım, Hematoloji Bilim Dalı klinik, poliklinik ve kök hücre nakli ünitesi çalışanlarına;

Bana her zaman destek olan sevgili eşim ve çocuklarıma;

En içten teşekkür , sonsuz sevgi ve saygılarımla...

Uz. Dr. Güven Çetin

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
KISALTMALAR LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
YÖNTEM VE GEREÇ	17
BULGULAR	19
TARTIŞMA	25
ÖZET.....	29
SUMMARY	31
KAYNAKLAR.....	33

KISALTMALAR LİSTESİ

MM	Multipl Myelom
KAF	Kemik Alkalen Fosfataz
OAF	Osteoklast Aktivasyon Faktörü
RANKL	Nükleer Kappa Beta Ligandının Reseptör Aktivatörü
OPG	Osteoprotegerin
IGF	İnsülin Benzeri Growth Faktör
TNF-alfa	Tümör Nekroze Faktör Alfa
IL-1	İnterlökin – 1
IL-6	İnterlökin – 6
IL-15	İnterlökin – 15
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MGUS	Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamapati
TAF	Total Alkalen Fosfataz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
FDG-PET	Florodeoksi Glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
İg	İmmunglobulin
κ2 MKRG	κ2 mikroglobulin
CRP	C Reaktif Protein
LDH	Laktat Dehidrogenaz
SMM	Smoldering Multipl Myelom
SWOG	South West Oncology Group

ISS	International Staging System
MP	Melfelan + Prednizolon
HD	Yüksek Doz Deksametazon
VAD	Vinkristin + Adriablastin + Deksametazon
HLA	İnsan Lökosit Antijen
153Sm-EDTMP	Samarium-153 etilendiaminetetrametilenfosfonat
QOL	Hayat Kalitesi
EBMT	Avrupa Kemik İliği Transplantasyon
CR	Tam Yanıt
PR	Parsiyel Yanıt
MR	Minimal Yanıt
NC	Değişiklik Yok
PD	Progresif Hastalık
Hgb	Hemoglobin
GFR	Glomerul Filtrasyon Hızı

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1	: MGUS, SMM ve Multipl Myelom için tanı kriterleri
Tablo 2	: Durie-Salmon Evreleme Sistemi
Tablo 3	: Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System; ISS)
Tablo 4	: EBMT/IBMTR/ABMTR Tedaviye Yanıt Kriterleri
Tablo 5	: Gruplara Göre Hasta Dağılımı
Tablo 6	: Hastaların Tip ve Evre Dağılımı
Tablo 7	: Takip Parametrelerinin Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması
Tablo 8	: Takip Parametrelerinin Fark Ortalamalarının Değerlerinin Karşılaştırılması
Tablo 9	: Tedavi Seçeneklerine Göre Tedaviye Yanıt Oranları
Tablo 10	: KAF Değerlerinin Değişimi
Tablo 11	: KAF Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 : Multipl Myelom Kemik Hastalığı Fizyopatolojisi

GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom (MM) kemik iliğinde plazma hücrelerinin kontrol edilemeyen, klonal çoğalması sonucunda anemi, serum ve/veya idrarda monoklonal protein, osteolitik kemik lezyonları, hiperkalsemi ve böbrek yetersizliği ile karakterli habis bir hastalıktır (1, 2, 3). Multipl myelomun gerek tanı anında, gerekse seyri esnasında ortaya çıkan iskelet sistemi problemleri yaşam kalitesinde azalmaya ve hastaların sağlık kuruluşlarına yönelmelerine neden olmaktadır. Kemik ağrısını, osteolitik lezyonları ve patolojik kırıkları kapsayan iskelet ile ilgili komplikasyonlar, myelom hastalarında %80'e varan oranlarda bulunmaktadır (4, 5). Multipl myelomla ilgili yapılan çalışmalarda kemik spesifik alkalen fosfataz (KAF) düzeyleri ile kemik ağrısı, litik lezyonlar ve kemik fraktürleri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (1, 2). Multipl myelom tedavisinde bu güne kadar kullanılan çeşitli tedavi seçeneklerinin myelomun kemik metabolizmasında meydana getirdiği değişiklikler üzerine olan etkisini gösteren geniş bir çalışma yoktur. Biz de bu çalışmada:

Multipl myelom hastalarında değişik tedavi seçeneklerinde tedavi öncesi ve sonrası kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyleri ile

Uygulanan tedavi seçenekleri arasındaki ilişkiyi araştırarak, myelom tedavi seçeneklerinin kemik metabolizması üzerindeki etkisini ortaya koymaya çalıştık.

GENEL BİLGİLER

MULTİPL MYELOM

1. Tanım

Multipl myelom kemik iliğinde plazma hücrelerinin kontrol edilemeyen, klonal çoğalması sonucunda gelişen anemi, serum ve/veya idrarda monoklonal protein, osteolitik kemik lezyonları, hiperkalsemi ve böbrek yetersizliği ile karakterli habis bir hastalıktır (1, 2, 3).

2. Sıklık

Sıklığı ABD’de yılda 3-4/100000 civarındadır (3). Tüm malignitelerin %1’ini, hematolojik malignitelerin ise %10’unu oluşturur. Genellikle ileri yaşlarda görülür. Ortalama yaş erkeklerde 69, kadınlarda 71’dir. 40 yaş altında görülme sıklığı; tüm vakaların %5’inden azını oluşturur. Yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık (3/2) ortaya çıkmaktadır (3).

3. Etiyoloji ve Patogenez

MM’un etyolojisinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmekle birlikte etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Myelom hastalarının birinci derece yakınlarında myelom riski artmış olarak bulunmuştur. Myelomla ilişkili çevresel faktörlerin içinde; iyonizan radyasyona maruz kalma, tarımla uğraşma, metal işlerinde çalışma, kötü sosyo-ekonomik koşullar yer almaktadır (1, 6).

Multiple myelomun patogenezi pek çok açıdan değerlendirilerek açıklanılmaya çalışılmıştır. Bu amaçla sitokin salınımı, sitogenetik ve moleküler genetik özellikler, kemik iliği mikroçevresi ve hücre siklusu üzerine çalışmalar yapılmıştır (6, 7, 8, 9, 10, 11). MM patogenezi tek bir moleküler kusur açıklamaz (12, 13). Çok sayıda onkogenik etkenler patogeneizde rol alır (12).

3.1. Patogenezde Kemik İliği Mikroçevresinin Rolü

3.1.1. Kemik Kalsifikasyonunun Mekanizması ve Kemik Fizyolojisi

Kemik, kalsiyum tuzlarının çökmesiyle güçlenen sert organik bir matriksten ibarettir. Kompakt kemikte ağırlığın yaklaşık %30'u matriks ve %70'i tuzlardan oluşur. Kemik yapımının başlangıç aşamasında, osteoblastlar kollajen moleküllerini (kollajen monomerleri de denir) ve ana maddeyi (başlıca proteoglikanlar) salgılar. Kollajen monomerleri hızla polimerize olarak kollajen lifleri oluşturur ve osteid doku oluşur. Osteid olduğu zaman bazı osteoblastlar da bu doku içinde tutulur, bunlara osteosit adı verilir. Kemik osteoblastlar tarafından sürekli yapılır, osteoklastlar tarafından ise sürekli yıkılır. Osteoblastlar kemiklerin dış yüzeyinde ve kemik boşluklarında bulunur (13).

3.1.2. Myelom kemik hastalığının biyolojisi

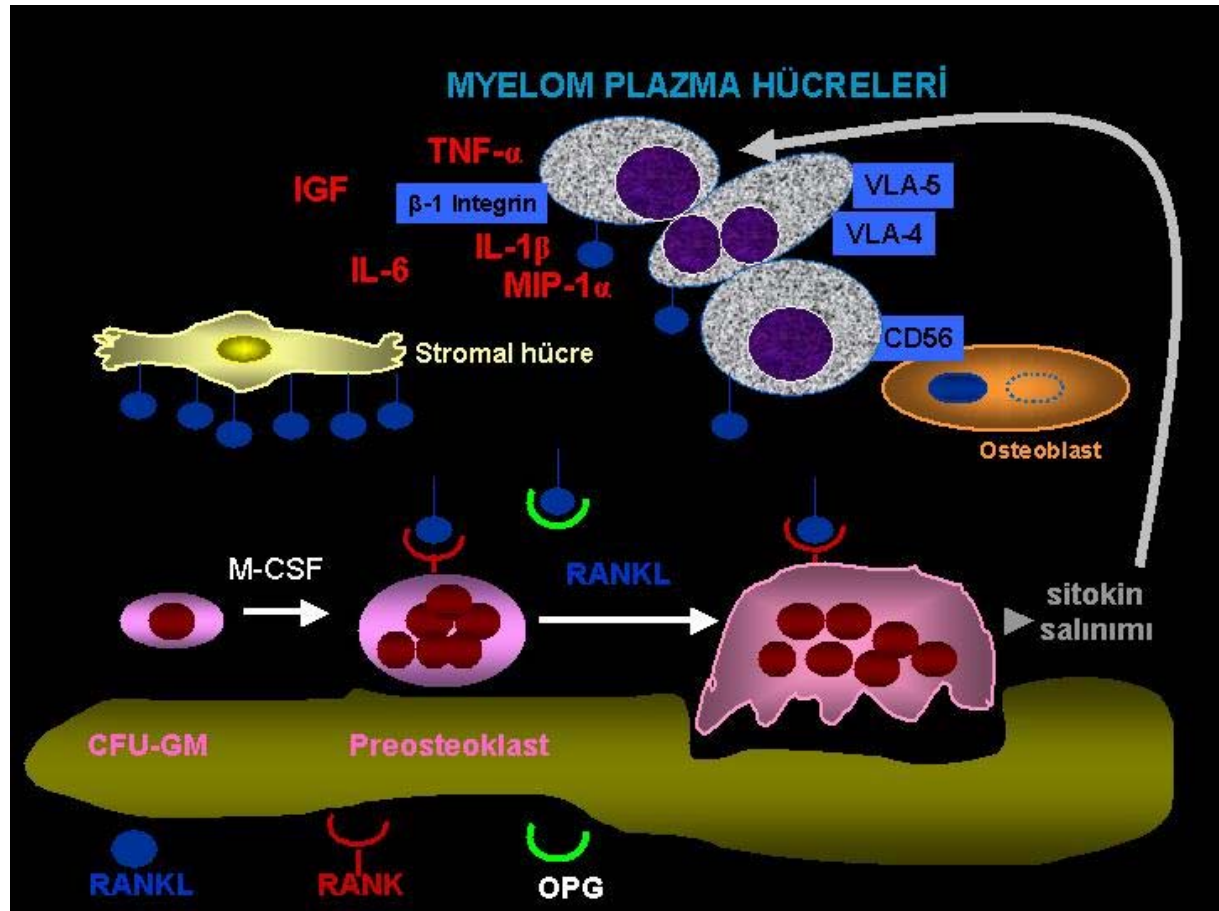
Kemik iliğinin mikroçevresini; hücrel matriks proteinleri, kemik iliği stroma hücreleri, vasküler endotelyal hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar ve lenfositler oluşturur (3,12,13) Kemik iliği mikroçevresini oluşturan hücreler ve myelom hücreleri arasında patolojik sinerjik bir ilişki vardır (13). MM'da kemik yıkımına, artan osteoklastik kemik rezorpsiyonuna yakın seviyede bir kemik oluşumunun olmaması neden olur (14).

Osteoklast aktivasyon faktörleri (OAFs), nükleer faktör kappa B (RANK), ligand reseptör aktivatörü (RANKL), osteoprotegerin (OPG) sisteminin tanınması myelom kemik hastalığının moleküler seviyede daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Kemik iliği mikroçevresi ile myelom hücrelerinin etkileşimi, stroma hücreleri tarafından OAFs salınmasına neden olur. OAFs, stroma hücre yüzeyinde RANKL ekspresyonunu artırır. RANKL, osteoklast prekürsörlerinin üzerindeki NF-kB (RANK) reseptör aktivatör reseptörüne bağlanarak osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu tetikler (15, 16). Kemik iliği mikroçevresinde aktif osteoklastlar, stroma hücreleri ve OAFs arasındaki etkileşim sırayla, MM hücre büyümesini uyarır ve bir kemik yıkımı siklusunu sürdürür (14, 17, 18, 19). Osteoklastogenezis üzerinde RANKL'ın güçlü uyarıcı etkileri çoğunlukla, kemik yıkımı için bir koruyucu mekanizma görevi yapan, osteoprotegerin (OPG) tarafından etkisiz hale getirilir. Myelom plazma hücreleri yüzeylerinde bulunan CD 56 adezyon molekülü ile osteoblastları etkileyerek bu hücrelerin apoptozuna yol açarlar. MM'da, OPG mRNA

ekspresyonu önemli ölçüde azalır. Osteoblastların baskılanması sonucunda yeni kemik oluşumu gerçekleşemez ve osteopeni ortaya çıkar.

Myelom plazma hücrelerinden salgılanan çeşitli sitokinler (IGF, TNF-alfa, IL-6, IL-1B vb) stromal hücrelerden NF-κB reseptör aktivator ligand'ının (RANKL) salınmasına yol açar. Myelom hücreleri de RANKL eksprese ederler. Myelom hücre RANKL ekspresyonu ile kemik lezyonları arasında önemli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (3). RANKL osteoklastların diferansiyasyonunu, aktivasyonunu ve antiapoptozunu sağlayan en önemli maddedir. RANKL osteoblastlar tarafından yapılan ve serumda serbest halde bulunan osteoprotegerin (OPG) ile bağlanarak inaktif hale getirilir. Myelom plazma hücreleri tarafından baskılanan osteoblastik aktivite sonucunda OPG azalırken, RANKL stromal hücre uyarılması ile artmaktadır. OPG/RANKL dengesinin bozulması osteoklastların uyarılmasına ve apoptozunun inhibisyonuna yol açmaktadır. Artmış osteoklastik aktivite osteolizis ile litik kemik lezyonlarının oluşmasına sebep olur. Osteolizis aynı zamanda myelomlu hastaların %10'unda görülen hiperkalsemiden de sorumludur.

Şekil 1 : Myelom kemik hastalığı fizyopatolojisi



Prof. Dr. Yıldız Aydın'ın ders notlarından izni ile alınmıştır.

MM'da plazma hücreleri membran yüzeyinde bulunan reseptörlerle mikroçevreye bağlıdır. Bu reseptörler; IL-6, IL-15, IGF, $\beta 1$ integrinler (VLA-4 ve VLA-5), CD38 ve CD40 dır. $\beta 1$ integrinler reseptörleri fibronektini ve VCAM'ı, CD38 ise CD31'i bağlar (3, 13). Bu reseptörlerin aktivasyonu dört önemli hücre içi ileti yolunu aktive eder (3, 12) :

1. STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3)
2. Ras-MAPK (Ras-Mitogen activated protein kinase)
3. Akt
4. NF- κ B (Nuclear factor κ B)

Bu dört sinyal yolunun aktivasyonu plazma hücrelerinde artmış proliferasyon, artmış anti-apoptotik aktivite ve artmış anjiogenik aktiviteye yol açar (3,12).

3.4. Myelomda Kemik Kırık Riski

Bazı çalışmalar, myelom hastalarının bir kısmında en az bir kemik kırığı olduğuna işaret etmiştir (21). MRG değerlendirmesinin eklenmesi ile son zamanlardaki çalışmalar çok daha fazla hastanın kırığı olduğunu göstermiştir (22) . Yapılan iki çalışmada gösterildiği gibi, MRG kullanımının eklenmesi, hastalıkları sırasında kırık gelişen hastaların tesbit oranını arttırmıştır (23, 24). Plasebo kontrollü bifosfonat çalışmalarında, bifosfonat tedavisi almayan (plasebo kolu) litik kemik hastalığı olan myelom hastalarının yaklaşık üçte birinde, sadece dokuz ay sonra basit röntgen filmleri ile değerlendirilme yapıldığında, yeni kırıklar geliştiği gösterilmiştir (25). Bu kırıklar, kemiğin doğrudan myelomatöz tutulumu sonucunda meydana gelebileceği gibi , myelomun bir simgesi olan yaygın kemik kaybı nedeni ile de olabilir (22). Özellikle alt torasik veya lumbal vertebralarda olmak üzere, en yaygın kırık yeri omurgadadır (hastaların %55-%70'i) (26). Diğer yaygın kırık yerleri femur, pelvis, kaburgalar ve humerustur.

Melton ve arkadaşları, retrospektif bir çalışmada önemi bilinmeyen monoklonal gammapatisi olan (MGUS) hastalar arasında da artmış kırık riski bildirmiştir (27). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, vertebral kompresyon kırığı riskinde yaklaşık üç kat artış vardı. Melton ve arkadaşları diğer bir çalışmalarında, myelom tanısı sırasında kemik kırık riskinin önemli oranda arttığını göstermiştir (5). Bu kırıkların büyük kısmı patolojiktir ki, bu durum, myelomlu hastaların normal popülasyona göre, daha yüksek prevalansta osteopeni ve osteoporozisi olduğu ve özellikle omurganın ağırlık binen alanlarında daha yüksek kırık riski taşıdığı görüşü ile uyumludur (28).

3.5. Myelom Hücre Büyümesinde Osteoblastların Rolü

Osteoklastların MM plazma hücrelerinin yaşama ve çoğalmasını destekledikleri gösterilmiştir. Myelom plazma hücreleri üzerine osteoklast ve osteoblastların etkisini araştırmak için, osteoklast ve osteoblast kültürleri yapılarak bu kültürler üzerinde çalışılmıştır (29,30). Yapılan bu çalışmada 24 hastanın MM plazma hücreleri ;

- 1) Tek başlarına,
- 2) Eş zamanlı olarak osteoblastlar veya osteoklastlar ile ikili kültüre
- 3) Osteoblastlar ve osteoklastlar ile üçlü kültüre edildi (30).

Osteoklastların, ikili kültürde MM plazma hücrelerinin sağ kalımını ve çoğalmasını desteklediği, osteoblastların ise desteklemediği gösterildi. İn vivo durumu daha iyi yansıtan bir sistem olan üçlü kültürde, MM hücreleri, osteoklastlar ile ikili kültüre edilen MM plazma hücreleri ile karşılaştırıldığı zaman, daha düşük bromodeoksiüridin etiketleme indeksine, daha seyrek canlı hücrelere ve daha fazla anneksin V-pozitif (apoptotik) hücrelere sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışma osteoblastların, MM hücreleri üzerine osteoklastların uyarıcı etkileri ile çatıştığını göstermektedir (31).

Bu bulgular, osteoblast aktivitesini artıran tedavilerin, sadece iskelet komplikasyonlarını azaltmakla kalmayacağı, aynı zamanda MM hastalığının ilerlemesini kontrol etmeye de yardım edeceği görüşünü desteklemektedir.

Bifosfonatlar halen osteoklast aktiviteyi baskılamak için kullanılmaktadır ancak osteoblast fonksiyonu üzerine pozitif bir etkileri yoktur ve litik kemik lezyonlarının onarılması bir sorun olarak durmaktadır. Hastalık remisyonunu sağlayan antimyelom tedaviler çoğu kez osteoblast göstergelerindeki veya kemik mineral yoğunluğundaki bir artış ile beraber değildir (32, 33).

Osteolitik kemik hastalığı, myelom hastalarının tedavisinde önemli bir problemdir. Diğer malinitelerdeki kemik metastazlarının aksine, myelom osteoblastik reaksiyon olmadan kemik yıkımına yol açar. Osteoblast fonksiyonunun bozulması, multipl myelom hastalarında, MGUS hastaları ya da kontroller ile karşılaştırıldığı zaman, osteokalsin ve KAF seviyelerindeki azalma ile anlaşılmaktadır (34).

3.6 Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz (KAF)

Multipl myelomda görülen iskelet sistemi problemleri, hastaların sağlık kuruluşlarına başvurmalarına neden olan başlıca faktörlerdir. Bu problemler (ağrı, patolojik kırıklar, osteoporoz, litik lezyonlar vb) yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (35, 36, 37).

Kemik spesifik alkalen fosfataz, osteoblast plazma zarında lokalize bir glikoproteindir. Temel rolü tam olarak bilinmemekle beraber kemik mineralizasyonu için gerekli olduğu bilinmektedir. Dolaşımdaki total alkalen fosfatazın (TAF) karaciğer, sindirim sistemi, dalak, böbrek, plasenta (gebelikte) ve bazı tümörler gibi farklı kaynakları bulunmaktadır. Normal bireylerde dolaşımdaki TAF'ın yaklaşık %50'sini kemik spesifik alkalen fosfataz oluşturmaktadır. Kemik spesifik alkalen fosfataz ölçümü kemik yapım ve yıkımını total alkalen fosfataz ölçümünden daha duyarlı olarak yansıtmaktadır (38).

Biyokimya laboratuvarlarında serum kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyleri radyoimmunoassay tekniği ile ölçülmektedir. Sağlıklı erkek bireylerde normal değerler 15.0 U/L ile 41.3 U/L arasında ölçülürken, sağlıklı kadın bireylerde sınırlar 11.6 U/L ile 42.7 U/L 'dir (39).

Serum kemik spesifik alkalen fosfataz, kemik formasyonunun dinamik parametreleriyle belirgin bir korelasyon göstermektedir (40).

Multipl myelomda serum kemik spesifik alkalen fosfataz düzeylerindeki artışla osteoblastik aktivasyon arasında korelasyon bulunduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (41).

Multipl myelomla ilgili yapılan bazı çalışmalarda kemik spesifik alkalen fosfataz düzeylerinin kemik ağrısı, litik lezyonlar ve kırık oluşumuyla ters korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (42).

4. Klinik Bulgular

MM' un zengin klinik bulguları mevcuttur. Osteolitik kemik lezyonları, osteoporoz ve bunların yol açtığı kemik kırıklarına bağlı ağrılar en sık görülen bulgulardır. MM kemik lezyonları direk grafiler, manyetik rezonans (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), Flor-18 deoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG - PET) ile saptanabilir (43, 44). Myelomlu hastaların %1' i nonsekretuardır. Bu sebeple monoklonal proteinin varlığı myelomun olmazsa olmazlarından biridir. Kantitatif ve kalitatif (çeşitli elektroforez yöntemleri) tayin yöntemleri kullanılarak monoklonal proteinler serumda İmmunglobulin (Ig) G, IgA, IgM, IgD ve hafif zincir (Lambda, Kappa) şeklinde, idrarda ise lambda ve kappa serbest zincirler (Bence Jones Proteini) şeklinde saptanabilir. Myelomda, paraprotein yapısını azaltmak üzere baskılayıcı T lenfositlerinde artma olur ve bu artış normal immunglobulin yapısını azaltır. Bu da monoklonal paraprotein yanında immunparalizi denilen, poliklonal immunglobulin azalmasına yol açar. Monoklonal paraproteinler ve onun yarattığı sonuçlar klinik olarak hiperviskozite sendromuna, sık enfeksiyonlara, renal lezyonlara da neden olur. Myelomda çeşitli mekanizmalarla oluşan anemiye bağlı semptom ve bulgular, çeşitli tipte hemostaz bozukluğuna bağlı kanamalar, hiperkalsemiye bağlı belirtiler mevcuttur. Hastalık ve tedavi ajanlarının sebep olduğu polinöropati, vertebra kırıklarının yol açtığı parapleji, quadripleji, kök bası belirtileri sık görülen diğer klinik bulgulardır.

Myelomlu hastaların %50 sinde hiperürisemi, hiperviskozite, hiperkalsemi, enfeksiyon, Bence Jones proteinine bağlı çeşitli ağırlıkta renal yetersizlik ve bunlarla ilgili laboratuvar değişiklikleri görülür. Serum $\beta 2$ mikroglobulin, C-Reaktif Protein (CRP), Laktat

dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde artma; albümin seviyesinde azalma myelomda prognostik değer taşıyan önemli laboratuvar bulgularıdır (43, 44).

5. Multipl Myelom Tanı Kriterleri

Tablo 1’ de MGUS, Smoldering Myelom (SMM) ve MM tanı kriterleri özetlenmiştir.

Tablo 1 : MGUS, SMM ve Multipl Myelom için tanı kriterleri	
MGUS :	Serum monoklonal proteini 3 gr/dl’nin altında ve kemik iliğinde plazma hücre oranı %10’un altında Monoklonal plazma hücre hastalığı nedeniyle son organ hasarı (örneğin anemi, hiperkalsemi, böbrek yetersizliği, kemik lezyonları, hiperviskozite, amiloidoz, veya tekrarlayan enfeksiyonlar) veya semptom meydana gelmemiş.
SMM :	Serum monoklonal proteini 3 gr/dl veya üzerinde veya kemik iliğinde plazma hücre oranı %10 veya üzerindedir. Ancak monoklonal plazma hücre hastalığı nedeniyle son organ hasarı (örneğin anemi, hiperkalsemi, böbrek yetersizliği , kemik lezyonları, hiperviskozite, amiloidoz, veya tekrarlayan enfeksiyonlar) veya semptom meydana gelmemiş.
MM :	Serum veya idrarda monoklonal proteinlerin görülmesi veya kemik iliğinde plazma hücre oranının %10 veya üzerinde saptanması veya biopsiyle kanıtlanmış plazmositomun varlığı, Monoklonal plazma hücre hastalığı nedeniyle son organ hasarı (örneğin anemi, hiperkalsemi, böbrek yetersizliği , kemik lezyonları, hiperviskozite, amiloidoz, veya tekrarlayan enfeksiyonlar) veya semptom meydana gelmiş.

Tablo-1: MGUS, SMM ve Multiple Myelom için Uluslar arası Çalışma Grubu Tanı kriterleri gösterilmiştir (45).

6. Evreleme ve Prognoz

MM evrelemesinde iki ayrı evreleme sistemi kullanılmaktadır. Durie-Salmon evreleme sistemi 1975 yılından beri yaygın olarak kullanılmakta olan bir evreleme sistemidir. Bu sistem MM tümör yükü ve böbrek işlevlerinin belirlenmesine dayanır (1, 8, 46). Ancak serum

albumin düzeyi, serum β_2 mikroglobulin, plazma hücrelerinin çoğalma hızı, hastanın yaşı, performans durumu, kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu oranı, CRP , Ig tipi, kromozom anormalliği varlığı ve tedaviye alınan yanıt gibi prognozda önemi olan bazı özellikler değerlendirilmeye alınmamıştır (1). Diğer evreleme sistemi ise β_2 mikroglobulin ve albuminin prognostik faktörler olarak kullanıldığı (8, 47) SWOG çalışması sonrasında geliştirilen uluslararası evreleme sistemidir (International Staging System; ISS) (8). Bu sistem uluslararası myelom çalışma grubu tarafından 2003 de 10750 olgu ile oluşturulmuştur (48). Bilim dalımızda her iki evreleme sistemi de kullanılmaktadır. Tablo 2 ‘de Durie-Salmon evreleme sistemi, Tablo 3’ de Uluslararası evreleme Sistemi (International Staging System; ISS) özetlenmiştir.

Tablo 2 : Durie-Salmon Evreleme Sistemi*

Evre I: Düşük tümör kütlesi (plazma hücre sayısı < $0.6 \times 10^{12} / m^2$)	1. Hemoglobin > 10 gr/dl 2. Normal serum kalsiyum değeri (< 12 mg/dl) 3. Radyografide normal kemik yapısı veya sadece soliter kemik plazmasitomu 4. Düşük M proteini (IgG < 5gr/dl, IgA < 3 gr/dl, Bence-Jones <4gr/ 24h)
Evre II: Ortada tümör kütlesi (plazma hücre sayısı 0.6- $1.2 \times 10^{12} / m^2$)	Evre I ve Evre III kriterlerine uymayan hastalar
Evre III: Yüksek tümör kütlesi (plazma hücre sayısı > $1.2 \times 10^{12} / m^2$)	1. Hemoglobin < 8.5 gr/dl 2. Serum kalsiyum değeri > 12 mg/dl 3. İleri derecede kemik lezyonları 4. Yüksek serum M proteini (IgG >7gr/dl, IgA >5gr/dl, Bence-Jones > /24h)

***Kriterlerden sadece biri olması evreyi belirlemek için yeterlidir;**

Alt sınıflama yapılır;

A: Serum kreatinin < 2mg/dl, B: Serum kreatin $\geq$ 2mg/dl

***Kaynak:** Wintrobe’s Clinical Hematology Eleventh Edition. P2613’den modifiye edilerek alınmıştır.

Tablo 3 : Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System; ISS)*

Evre I	$\beta 2$ mikroglobulin < 3.5 mg/dl, Albumin ≥ 3.5 mg/dl
Evre II	$\beta 2$ mikroglobulin < 3.5 mg/L, Albumin < 3.5 mg/dl veya $\beta 2$ mikroglobulin 3.5-5.5 mg/L
Evre III	$\beta 2$ mikroglobulin > 5.5 mg/L

***Kaynak:** Williams Hematology Seventh Edition. P1514'den modifiye edilerek alınmıştır.

7. Tedavi

7.1.Kemoterapi

Ülkemizde yeni tanı almış MM'da melfalan + prednizolon (MP), yüksek doz deksametazon (HD), vinkristin + adriablastin + deksametazondan oluşan VAD kombine kemoterapileri en sık kullanılan kemoterapi kombinasyonlarıdır (49, 50, 51, 52). MP, 70 yaş üstünde olan ve/veya otolog kök hücre nakline aday olmayan hastalarda altın standart tedavidir. Bu kombinasyona yanıt %40-60 oranındadır. Tam remisyon çok nadirdir (%5). Kök hücre rezervlerini bozmayan ve transplantasyon öncesi hücum tedavisinde sık kullanılan VAD kemoterapisine yanıt %60 civarındadır (52). Buna karşılık birkaç alkilleyici ve/veya antrasiklini bir araya getiren doz yoğunluğu yüksek VBMCP (Vinkristin + Melfalan + Endoksan + BCNU + Prednizolon) gibi ilaç programları ile daha yüksek yanıt oranları (%85) alınmıştır. Ancak yüksek yanıt oranlarına rağmen hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım açısından bir avantaj sağlanamamaktadır (53).

Son yıllarda myelom tedavisine katılan yeni ilaçlar (talidomid, lenalidomid, arsenik trioksit, bortezomib ve diğer proteozom inhibitörleri) kemik iliği mikro çevresini hedef alan, molekül hedefli ilaçlardır. Bu ilaçlarla thalidomidin , bortezomibin ve lenalidomid'in yüksek doz deksametazon ile kombinasyonu iyi tedavi yanıtlarını beraberinde getirmiştir (54).

Otolog kök hücre destekli yüksek doz melfalan 70 yaş altındaki hastalarda diğer bir tedavi alternatifidir. Allojenik kök hücre nakli 50 yaş altında ve HLA uygun vericisi olan hastalarda uygulanabilir. Ancak gerek mortalitesinin yüksekliği, gerekse ileri yaş hastalığı olan myelomda hastaların ancak küçük bir oranının uygun yaş sınırında olması nedeni ile az

sayıda hastada uygulanabilmektedir (55). Son yıllarda yapılan çalışmaların işaret ettiği bilgiler doğrultusunda tedavi seçeneklerini, prognostik faktörlere göre de yönlendirmek gündemdedir. Özellikle bazı kromozom anomalileri (del 13q, t (4:14), del 17 p) ile giden hastaların standart tedavi seçeneklerine direnç gösterdiğinin gösterilmesi, bu tip hastalarda molekül hedefli ilaçların özellikle bortezomib'in daha erken kullanılmasına yol açmıştır.

Multipl myelomda destek tedavisi, tedavinin önemli bir bileşenidir. Bu amaçla aneminin düzeltilmesi için transfüzyon, eritropoetin ve eğer eksiklikleri söz konusu ise demir, B12 vitamini ve folik asid tedavileri kullanılır. Hiperkalsemi bifosfanatlar ve steroid ile düzeltilir. Kemik lezyonlarının tedavisi osteoklast inhibitörleri, radyoterapi, analjezikler ve kifoplasti operasyonları ile yapılır. Enfeksiyon riskinin arttığı hastalarda aşılama, profilaktik antibiyotik kullanımı, intravenöz immunglobülin kullanımı denenebilir.

7.2. Radyoterapi

Radyoterapi, MM hastalarında antimyelom tedavinin ve palyatif tedavinin ana bileşenidir. Çalışmalar, soliter kemik plazmasitomu olan bazı hastalar açısından iyileştirici bir etkisi olduğunu göstermiştir. Ancak, radyoterapi için en yaygın endikasyon ağrılı kemik lezyonlarıdır (56, 57). Hastaların büyük bir kısmı, 10 ila 15 fraksiyonda verilen yaklaşık 3000 cGy dozundaki lokal radyoterapi ile, ağrı açısından önemli ölçüde rahatlama elde ederler (57). Daha yaygın kemik ağrısı olan az sayıda hasta, daha kapsamlı şekilde, yarım-vücut ışınlamasından yarar görebilir (58, 59). Radyoterapinin diğer endikasyonları, olması yakın ya da varolan patolojik kırıkların tedavisini, omurilik basısını, tümörün neden olduğu lokal nörolojik problemleri ve geniş yumuşak doku plazma hücre tümörlerini kapsar (57, 58). Riskli alanlara yapılan radyoterapinin, myelom hastalarında yeni vertebra kırıklarını engellediği de gösterilmiştir (60).

Ancak, radyoterapi uygulamasında, tedavi edilen alanlarda kalıcı kemik iliği hasarı olabileceği için önlem alınmalıdır. Bu nokta, kemoterapi gibi kemik iliği fonksiyon kaybına yol açan diğer ajanların kullanılacağı hastalarda daha da önemlidir. Bu nedenle, mümkün olduğunca ışınlama uygulanacak alanın küçük tutulması önerilir (61).

7.3. Kemik-arayıcı radyoizotoplar

Kemik-arayıcı radyoizotoplar, prostat ya da meme kanserine bağlı osteoblastik tümörü olan hastalardaki kemik ağrısının hafifletilmesi için çok yaygın kullanılmasına rağmen, myelomlu hastalarda kök hücre transplantasyonu çerçevesinde değerlendirilmeye alınmıştır (62, 63) . Yüksek doz samarium-153 etilendiaminetetrametilenfosfonat (153Sm-EDTMP) kullanılan ve Mayo Klinik'te yürütülen bir faz II çalışmada, MM'lu ve ortalama yaşı 58 olan (dağılım, 38–74 yıl) kırkaltı hasta melfalan 200 mg/m² ile ve kırmızı iliğe hedeflenen 40 Gy'lik doz ¹⁵³Sm-EDTMP ile tedavi edilmiştir. Greftleme, aynı dönemde transplantasyona giden diğer hastalar arasında görülenler ile karşılaştırılabilir olmuştur. Ortalama 14.2 aylık takip süresince, doza bağlı toksisite ya da trombotik trombositopenik purpura vakası, radyasyon nefriti veya mesane toksisitesi gözlenmemiştir.

Semptomatik refrakter MM'lu hastalar açısından, 153Sm-EDTMP'in ve zoledronik asitin klinik etkisi ve yaşam kalitesi (QOL) de, yaşlı hastalarda çalışılmıştır (64). İki GBq 153Sm-EDTMP her 12 haftada bir ve 4mg zoledronik asit her 28 günde bir uygulanmıştır. 153Sm-EDTMP ve zoledronik asitin tek bir uygulaması, MM ile ilişkili semptomlarda azalma ile sonuçlanmıştır. Hiçbir anlamlı hematolojik veya nonhematolojik yan etki gözlenmemiştir. Bu çalışma, bu kombinasyonun güvenilir olduğunu ve kemik hastalığı olan myelom hastaları arasında dirençli kemik ağrısı için faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Aynı zamanda en son çalışmalar, myelomu tedavi etmek için kullanılan çoğu yeni ajanın (bortezomib, (65) talidomid, (66) ve arsenik trioksit (67)), radyosensibilize etkileri olduğunu da ortaya koymuştur. Bu nedenle, bu yeni ajanların, özellikle kemikteki tümör alanlarında yoğunlaşan kemik-arayıcı fosfonat içeren radyofarmasötikler ile kombinasyon halinde kullanılması, myelomu tedavi etmede ideal bir yaklaşım sağlayabilir. Preklinik bir çalışmada, Goel ile Dispenzieri iyonizan radyasyonun bortezomib ile kombinasyonunun, apoptotik duyarlılığı modüle etme yolu ile, myelom hücrelerinin çoğalmasında sinerjik bir inhibisyon gösterdiğini görmüşlerdir (65). Bu çalışmalar; bortezomibin, radyosensibilize etkisi olduğunu ve hedefi belirlenmiş bir radyoizotop terapisi ile kombine etmenin yeni bir terapötik strateji olabileceği görüşünü desteklemektedir. Kemik arayıcı fosfonat içeren radyofarmasötikler ile radyosansibilize etkisi olan bortezomib kombinasyonu, myelom hastalarında güvenirlilik ve etkinlik açısından halen değerlendirilmektedir.

7.4. Cerrahi

Cerrahi müdahalelere, kırık oluşumu yakın ya da halen kırığı olan veya destabilize omurgalı hastalarda gereksinim duyulabilir (69, 69). Çoğu hasta cerrahi işlemler ile birlikte radyoterapiye de gereksinim duyar. Cerrahi girişimin zamanlamasına karar vermek için hastanın genel klinik durumu göz önüne alınmalıdır.

7.5. Kifoplasti ve Vertebroplasti

Vertebra kompresyon kırıklarının morbiditesini azaltmak için yapılan vertebroplasti tekniği ile kısıtlı başarı ve önemli sementum ekstrevasyonu riski söz konusudur (70, 71). Kifoplasti olarak bilinen yeni, düşük invaziv girişim gerektiren bir cerrahi işlemin geliştirilmesi, vertebral kompresyon kırıkları olan myelom hastalarının yaşam kalitesinde çok önemli değişiklikler oluşturmuştur. Bu teknikte, küçük bir cerrahi iğne çökmüş vertebra gövdesine implante edilir ve kompresyonu gidermek için, iğne içerisinde yer alan balon şişirilir. Balon söndürülerek çekilir ve oluşan kavite içerisine metilmetakrilat sementum yerleştirilir. Myelom hastalarının kemiklerinin yumuşak yapısı nedeni ile önemli morbiditeye neden olmadan, çöken vertebra gövdesinin genişletilmesinin ardından sementum yerleştirilmesi mümkün olmaktadır. Sementum ekstrevasyonu da dahil olmak üzere komplikasyon riski, vertebroplasti işleminden çok daha düşük görünmektedir (72). İşlem, çok az invaziv olan bir yapıda olduğu için hastanın devam eden antimyelom tedaviye ara vermesine gerek kalmadan yapılabilmektedir (73).

7.6. Bifosfonat terapisi

Bifosfonatlar osteoklastik aktivitenin spesifik inhibitörleridir ve malinite ile birlikte olan hiperkalsemi tedavisinde etkilidirler. Bifosfonatlar, hidroksiapatit kristallerine bağlanan hidroliz edilemeyen inorganik pirofosfat analoglarıdır. Kemik rezorpsiyonu işlemi sırasında serbestleşirler. Serbestleşen bifosfonatlar osteoklast hücrelerinin aktivitesinin ve yaşamasının inhibisyonuna yol açacak şekilde osteoklastlar tarafından hücre içine alınırlar. Hücre içine giren bifosfonatlar osteoklastlar için sitotoksiktir. Bifosfanatlar osteoklastların aktivitesini ve canlılığını sürdürebilmesi için gerekli intraselüler iletişim yollarına zarar verirler. Zoledronik asit, pamidronat ve ibandronat gibi, daha yeni, nitrojen içeren bifosfonatların benzersiz bir

etki mekanizması vardır. Etidronat ve klodronat gibi nitrojen içermeyen ilk jenerasyon bifosfonatlara göre daha yüksek klinik etkinlikleri vardır (74).

Myelom hastaları için bifosfonatların rolü, kemik rezorpsiyonunu ve neden olduğu iskelet komplikasyonlarını inhibe etmek şeklindedir. Radl ve arkadaşları, pamidronatın farelerde tümör yükünü de azaltabildiğini göstermişlerdir (75). Araştırmacılar in vitro olarak, MM plazma hücrelerini artan konsantrasyonlarda zoledronik asit ile karşılaştırdıklarında plazma hücrelerinde apoptozisin arttığını bulmuşlardır (76). Çalışmalar pamidronatın, myelom hücrelerinin apoptozisini indüklemeye (77) ve IL-6 üretimini baskılama yolu ile antimyelom etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (78). Birkaç çalışma da, bifosfonatların önemli derecede antianjiyojenik olabileceğine dikkat çekmektedir (79, 80). İlginç olarak, klinik çalışmalarda, bifosfonatların antitümör etkilerinin, glukokortikoidler, farnesil transferaz inhibitörleri ve talidomid ile sinerjik olduğu görülmüştür (81, 82, 83). Bifosfonatların laboratuarda gözlenen güçlü antitümör etkileri vardır. Bu nedenle daha yüksek bifosfonat dozlarının daha yavaş hızda verilmesiyle, MM hastalarında klinik olarak olası antitümör etkiler meydana gelebileceği düşünülmektedir.

8. Tedaviye Yanıt Değerlendirilmesi

Multipl myelomda tedaviye yanıt için değişik kriterler olmakla birlikte ülkemizde genellikle Avrupa Kemik İliği Transplantasyon (EBMT) kriterleri kullanılmaktadır. Avrupa Kemik İliği Transplantasyon (EBMT) kriterleri tablo 4’de özetlenmiştir (84).

Tablo 4 : EBMT/IBMTR/ABMTR Tedaviye Yanıt Kriterleri

Tam yanıt (CR): En az 6 hafta boyunca serum ve idrarda M proteininin saptanmaması kemik iliğinde plazma hücre oranının %5'in altına gerilemesidir.
Parsiyel Yanıt (PR): En az 6 hafta boyunca serum M protein komponentinin >%50 azalması ve/veya idrar hafif zincir >%90 azalması ya da 200 mg/24 saatin altına gerilemesidir.
Minimal Yanıt (MR): En az 6 hafta boyunca serum M protein komponentinin %25-49 arasında azalması ve/veya idrar hafif zincirin 200mg/24 saatin üzerinde bulunması koşuluyla %50-89 arasında gerilemesidir.
Değişiklik Yok (NC): Ne minimal yanıt ne de progresif hastalığa uyan durumlar için kullanılır.
Plato: En az 3 ay boyunca devam eden multipl myelom ilişkili doku veya organ hasarına yönelik bulgu olmaması ve serum M protein komponenti ve idrar hafif zincir düzeyinde <%25 değişiklik görülmesi.
Progresif Hastalık (PD): Devam etmekte olan tedaviye rağmen multipl myelom ile ilişkili doku ve organ hasarının devamı veya plato fazında bu bulguların tekrar ortaya çıkması. Serum M protein komponentinde >%25 artış (>5 g/dl) ve/veya İdrar M protein komponentinde >%25 artış (>200 mg/24 saat) ve/veya Kemik iliği plazma hücre oranında >%25 artış
Relaps: Daha önce tam yanıt alınmış olan hastalarda, immünfiksasyon ile paraprotein saptanması ya da hastalığın tekrar ortaya çıkması

YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde Kasım 2006 ve Temmuz 2008 tarihleri arasında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre multipl myelom tanısı konulan, takip ve tedavi edilen yeni tanılı veya nüks aktif hastalığı olan MM hastaları dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Yaş, cinsiyet, evre ve tedavi farkı gözetmeksizin tedavisi en az 6 (altı) ay süren MM'lu hastalar

Hastaların poliklinik takibine gelmeleri ve genel durum bozukluğu içinde olmamaları

Hastaların çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onay vermeleri

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Çalışmaya katılmış olan hastaların herhangi bir sebepten kendi istekleri ile çalışmadan çıkmak istemeleri

Değerlendirme amacıyla yapılan tetkiklerden sonuç alınamaması

Hastanın takiplere gelmemesi

Takip süresini tamamlamadan hastaların ölmeleri

Çalışmanın amacı; multipl myelomlu hastalarda uygulanan tedavi protokolleri ile kemik alkalen fosfataz düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem

Hastaların yaşları ve cinsiyetleri kaydedildi. Tüm hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay kemik spesifik alkalen fosfataz, serum protein elektroforezi, CRP, LDH, total protein, albumin, hemoglobin (Hgb), beta-2 mikroglobulin, kreatinin, kreatinin klirensi (GFR), kalsiyum, nefelometrik kantitatif immunglobulin ve hafif zincir düzeyleri, sedimentasyon hızları ve immunfiksasyon elektroforezleri İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Biokimya Laboratuvarında değerlendirilmiştir.

Hastalardan tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayında EDTA'lı tüplere 4 ml kan alındı. Serum kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyi tayini için International Diagnostic Systems Ltd. (IDS) nin Ostease BALP kiti kullanılarak, radyoimmunassey tekniği ile ölçümler yapıldı.

Tam kan sayımları, Beckman Coulter HMX otoanalizör ile Hematoloji Bilim Dalı laboratuvarında değerlendirildi.

Kemik iliği aspirasyon ve biopsileri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde Friedman testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda Kasım 2006 ve Temmuz 2008 tarihleri arasında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre multipl myelom tanısı konulan ve izlenen 113 multipl myelom olgusu dahil edildi. Hastaların 52'si kadın (%40), 61'i (%60) erkekti. Ortalama yaş 60.5 olup, hastaların yaşları 30 ve 84 arasında değişmekteydi.

Hastalar kendi aralarında MP, VAD, Thalidomide, Bortezomib ve tedavisiz izlenen olarak gruplandırıldı. MP grubunda 25, VAD grubunda 20, Thalidomide grubunda 17, Bortezomib grubunda 25 ve tedavisiz izlenen grupta 26 olmak üzere toplam 113 hastanın özellikleri Tablo 5 'de gösterilmiştir.

Tablo 5 : Gruplara Göre Hasta Dağılımı

		MP Grubu	VAD Grubu	Thalidomide Grubu	Bortezomib Grubu	Tedavisiz Grup	KW	p
Yaş		69,16±4,38	64,75±8,58	61,29±10,98	61,76±11,09	59,46±9,97	3,80	0,134
Cinsiyet	Erkek	11 (%44)	9 (%45)	7 (%41,2)	16 (%64)	18 (%69,2)	χ^2 :6,23	0,183
	Kadın	14 (%56)	11 (%55)	10 (%58,8)	9 (%36)	8 (%30,8)		
GFR		72,29±20,18	87,28±34,75	88,92±24,53	72,44±31,12	84,86±23,84	2,01	0,099

MP, VAD, Thalidomide, Bortezomib, Tedavisiz gruplarının **yaş** ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p=0,134).

MP, VAD, Thalidomide, Bortezomib, Tedavisiz gruplarının **cinsiyet** dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p=0,183).

MP, VAD, Thalidomide, Bortezomib, Tedavisiz gruplarının **GFR** ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p=0,099).

Grupların dağılımı homojendi ve aralarında istatistik bir fark yoktu.

Tablo 6 : Hastaların Tip ve Evre Dağılımı

		MP Grubu		VAD Grubu		Thalidomide Grubu		Bortezomib Grubu		Tedavisiz Grup	
TİP	IgA/Kappa	3	12,0%	5	25,0%	2	11,8%	4	16,0%	4	15,4%
	IgA/Lambda	0	0,0%	1	5,0%	7	41,2%	1	4,0%	2	7,7%
	IgG/Kappa	13	52,0%	10	50,0%	3	17,6%	11	44,0%	8	30,8%
	IgG/Lambda	6	24,0%	1	5,0%	4	23,5%	6	24,0%	8	30,8%
	Kappa Hafif Zincir	1	4,0%	2	10,0%	0	0,0%	1	4,0%	2	7,7%
	Lambda Hafif Zincir	2	8,0%	1	5,0%	1	5,9%	2	8,0%	2	7,7%
EVRE (DURİE-SALMON)	I A	1	4,0%	1	5,0%	0	0,0%	2	8,0%	11	42,3%
	II A	6	24,0%	3	15,0%	1	5,9%	4	16,0%	7	26,9%
	II B	1	4,0%	0	0,0%	1	5,9%	0	0,0%	0	0,0%
	III A	15	60,0%	16	80,0%	14	82,4%	16	64,0%	7	26,9%
	III B	2	8,0%	0	0,0%	1	5,9%	3	12,0%	1	3,8%
EVRE (ISS)	I	5	20,0%	12	60,0%	6	35,3%	12	48,0%	15	57,7%
	II	12	48,0%	6	30,0%	6	35,3%	8	32,0%	9	34,6%
	III	8	32,0%	2	10,0%	5	29,4%	5	20,0%	2	7,7%

M protein tipine göre en sık IgG tipi paraproteinemi saptandı. Dağılım oranları; 70 hasta (%61,9) IgG, 29 hasta (%25,66) IgA, 6 hasta (%5,30) kappa hafif zincir ve 8 hasta (%7,07) lambda hafif zincir tipi hastalığa sahipti.

Hastalarımızın çoğu ileri evredeydi. Durie- Salmon evrelendirme sistemine göre 15 (%13,27) hasta Evre1, 23 (%20,35) hasta Evre 2 ve 75 (%66,37) hasta Evre 3 olarak tespit edildi. ISS' ye göre ise 50 hasta (%44,24) I, 41 hasta (%36,28) II ve 22 hasta (%19,46) III. evredeydi.

Hastalarımızda tüm gruplarda “0”(Tedavi öncesi), “3.ay” ve “6.ay” olmak üzere kemik spesifik alkalen fosfataz, serum protein elektroforezi, CRP, LDH, total protein, albumin, hemoglobin, beta-2 mikroglobulin, kreatinin, kreatinin klirensi, kalsiyum, nefelometrik kantitatif immunglobulin ve hafif zincir düzeyleri, sedimentasyon hızları ve immünfiksasyon elektroforezleri çalışıldı. Ortalama ve ortalamalar arası fark değerleri Tablo 7 ve Tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 7 : Takip Parametrelerinin Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

Fark	MP Grubu	VAD Grubu	Thalidomide Grubu	Bortezomib Grubu	Tedavisiz Grup	KW	p
KAF	9,76±30,64	1,39±13,64	-8±15,18	-6,88±10,31	-4,17±9,56	13,18	0,01
T Protein	0,59±1,59	1,48±1,72	0,13±1,65	1,47±1,61	-0,19±0,63	24,16	0,0001
Albümin	-0,12±0,71	0,19±0,84	-0,31±0,56	-0,2±0,56	0,01±0,35	6,10	0,192
LDH	-28,16±104,59	-25±73,85	5,76±76,34	9,68±135,03	-6,85±70,5	2,49	0,646
CRP	0,73±21,73	-2,75±30,05	15,52±62,64	-0,16±17,83	-3,32±10,92	4,51	0,341
Hgb	-0,94±2,25	-0,91±2,06	0,41±1,47	-1,32±1,75	-0,22±2,27	16,18	0,003
2MKRG	928,4±2191,48	1307,8±2850,33	-1125,3±4575,07	766,71±3547,84	-101,88±699,67	18,15	0,001
Ig	1606,2±2387,8	2495±2066,08	120,49±1408,62	1844,9±2241,86	-134,7±679,63	29,07	0,0001
Kappa	371,26±1178,23	469,82±790,03	112,11±330,24	188,42±475,79	-232,43±754,98	19,35	0,001
Lambda	370,84±1315,36	-2,35±47,46	15,34±298,23	62,6±265,96	-30,94±138,92	3,31	0,507
Ca++	-0,04±0,9	0,4±1,31	-0,14±0,49	3,54±15,03	-1,28±6,59	5,83	0,212
Kreatinin	0,06±0,41	0,14±0,34	-0,59±2,3	0,03±1,04	-0,27±1,65	8,77	0,145

Tablo 8 : Takip Parametrelerinin Fark Ortalamalarının Değerlerinin Karşılaştırılması

Yüzde Fark	MP Grubu	VAD Grubu	Thalidomide Grubu	Bortezomib Grubu	Tedavisiz Grup	KW	p
KAF	59±135,36	17,65±66,97	-13,79±43,12	-22,59±35,42	-11,68±32,85	13,60	0,009
T Protein	9,04±21,64	21,54±25,78	4,02±21,63	21,22±22,62	-2,32±7,75	23,33	0,0001
Albümin	-0,5±24,33	1,55±12,46	-7,92±15,52	-4,62±14,38	0,66±8,83	5,33	0,256
LDH	-3,67±28,72	-7,62±28,88	5,32±35,87	11,99±68,64	-0,42±29,88	2,10	0,717
CRP	207,07±435,48	103,91±311,17	688,04±1691,48	194,1±727,94	-6,38±59,33	5,28	0,259
Hgb	-5,21±24,07	-6,8±17,54	4,79±14,1	-10,74±15,92	-1,13±17,7	17,17	0,002
2MKRG	40,44±72,99	60,71±114,08	-3,4±42,15	42,82±54,63	-1,13±19,93	18,83	0,001
Ig	102,68±189,21	318,2±329,09	173,74±651,18	733,4±1828,49	-7,65±26,75	33,24	0,0001
Kappa	486,06±882,85	1644,5±5420,12	82,86±282,69	191,18±313,8	240,41±896,1	20,56	0,0001
Lambda	424,4±1028,05	89,39±200,83	90,76±230,12	362,95±1291,31	52,03±145,64	4,19	0,381
Ca	-0,36±9,57	4,77±14,6	-1,36±4,96	37,24±169,98	-2,73±15,75	5,10	0,278
Kreatinin	10,06±32,65	18,32±42,64	-8,8±24,99	12,72±35,34	-5,23±24,32	9,46	0,055

Tablo 9 : Tedavi Seçeneklerine Göre Tedaviye Yanıt Oranları

	MP Grubu		VAD Grubu		Thalidomide Grubu		Bortezomib Grubu		Tedavisiz Grup		Total	
DEĞİŞİKLİK YOK	2	8,0%	1	5,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	2,7%
MİNİMAL	6	24,0%	3	15,0%	5	29,4%	2	8,0%	1	3,8%	17	15,0%
PARSİYEL YANIT	6	24,0%	5	25,0%	1	5,9%	4	16,0%	2	7,7%	18	15,9%
PLATO	0	0,0%	2	10,0%	1	5,9%	5	20,0%	4	15,4%	12	10,6%
PROGRESİF HASTALIK	4	16,0%	2	10,0%	9	52,9%	2	8,0%	0	0,0%	17	15,0%
TAM YANIT	7	28,0%	7	35,0%	1	5,9%	12	48,0%	19	73,1%	46	40,7%

Hastalarımızda tüm gruplarda “0”(Tedavi öncesi), “3.ay” ve “6.ay” olmak üzere **KAF** değerlerine bakıldı. (Tablo-6)

Tablo 10 : KAF Değerlerinin Değişimi

KAF	MP Grubu	VAD Grubu	Thalidomide Grubu	Bortezomib Grubu	Tedavisiz Grup	KW	p
Ted.Öncesi	32,73±32,19	34,54±20,89	21,64±8,54	21,87±14,11	24,26±14,99	9,79	0,069
3.Ay	27,42±12,69	34,94±20,61	26,17±17,29	23,2±12,89	29,96±16,18	6,78	0,148
6.Ay	22,96±10,69	33,16±19,78	27,63±17,68	28,75±13,12	28,43±13,64	5,34	0,254
Fr	2	0,7	4,507	12,48	15,431		
P	0,368	0,705	0,105	0,002	0,0001		

Tablo 11 : KAF Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	MP Grubu	VAD Grubu	Thalidomide Grubu	Bortezomib Grubu	Tedavisiz Grup
Tedavi Öncesi / 3.Ay				0,498	0,001
Tedavi Öncesi / 6.Ay				0,003	0,035
3. Ay / 6.Ay				0,003	0,423

MP, VAD, Thalidomide gruplarının tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay **KAF** ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (**p=0,069**, **p=0,148**, **p=0,254**).

MP grubunun tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay **KAF** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (**p=0,368**).

VAD grubunun tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay **KAF** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (**p=0,705**).

Thalidomide grubunun tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay **KAF** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (**p=0,105**).

Bortezomib grubunun tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay **KAF** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (**p=0,002**). 6. ay **KAF** ortalamaları tedavi öncesi, 3.ay ortalamalarından istatistiksel olarak yüksek bulunmuş (**p=0,003**), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (**p>0,05**).

Tedavisiz grubunun başlangıç, 3.ay, 6.ay **KAF** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (**p=0,0001**). Tedavi öncesi **KAF** ortalamaları 3.ay, 6.ay ortalamalarından istatistiksel olarak düşük bulunmuş (**p=0,001**, **p=0,035**), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (**p>0,05**).

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde Friedman testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Multipl myelom kemik iliğinde plazma hücrelerinin kontrol edilemeyen, klonal çoğalması sonucunda anemi, serum ve/veya idrarda monoklonal protein, osteolitik kemik lezyonları, hiperkalsemi ve böbrek yetersizliği ile karakterli habis bir hastalıktır (1, 2, 3).

Multipl myelomun iskelet sistemi problemleri hastaların sağlık kuruluşlarına başvurmalarına neden olan başlıca faktördür. Bu problemler (ağrı, patolojik kırıklar, osteoporoz, litik lezyonlar vb.) yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (35, 36, 37).

MM'lu çoğu hastanın, sıklıkla şiddetli kemik ağrısı ve patolojik kırıklar ile beraber olan osteolitik kemik lezyonları vardır (5). Osteoklast aktivasyonu ve osteoblast baskılanması MM kemik hastalığı için ana olaydır. Kemik formasyonu baskılanmıştır. Bu nedenle MM'lu hastalarda kemik lezyonları tümüyle litiktir (85). Osteoklastlar çoğu kez, kemikte myelom hücrelerine bitişik rezorbe edici yüzeylerde çoğalırlar ve tümör tutulmasının olmadığı alanlarda artmazlar (86).

Multipl myelomda melfalan + prednizolon (MP), yüksek doz deksametazon (HD), vinkristin + adriablastin + deksametazon (VAD) ve çok ilaçlı kombine kemoterapiler en sık kullanılan ilaç kombinasyonlarıdır (49, 50, 51, 52). Son yıllarda myelom tedavisine katılan yeni ilaçlar kemik iliği mikro çevresini hedef alan, molekül hedefli ilaçlardır. Bu ilaçlardan, thalidomidin, bortezomibin ve lenalidomidin yüksek doz deksametazon ile kombinasyonu iyi tedavi yanıtlarını beraberinde getirmiştir (54).

Kemik hastalığı açısından myelom tedavisi, temel olarak, bifosfonatların osteoklastik etkileri inhibe etmesine yönelik olmuştur (87).

Plasebo kontrollü bifosfonat çalışmalarında, bifosfonat tedavisi almayan (plasebo kolu) litik kemik hastalığı olan myelom hastalarının yaklaşık üçte birinde, sadece dokuz ay sonra basit röntgen filmleri ile değerlendirilme yapıldığında, yeni kırıklar geliştiği gösterilmiştir (25). Bu kırıklar, kemiğin doğrudan myelomatöz tutulumu sonucunda olabileceği gibi yaygın kemik kaybı nedeni ile de olabilir (22).

Melton ve arkadaşlarının, kırık riskinin myelom tanısı konma zamanı civarında arttığını açığa çıkaran çalışmaları vardır (27). Bu durum, bu hastaların normal popülasyona göre, daha yüksek oranda osteopeni ve osteoporozisi olduğu ve özellikle omurganın ağırlık binen alanlarında daha yüksek kırık riski taşıdığı şeklindeki fikir ile uyumludur (28).

Bifosfonatlar halen osteoklast aktiviteyi baskılamak için kullanılmaktadır ancak osteoblast fonksiyonu üzerine düzeltici bir etkileri yoktur ve litik kemik lezyonlarının onarılması bir sorun olarak durmaktadır. Hastalığı remisyona sokan antimyelom tedaviler çoğu kez osteoblast göstergelerindeki veya kemik mineral yoğunluğundaki artış ile beraber değildir (32, 33).

Osteoblast fonksiyonunun bozulması, multipl myelom hastalarında, MGUS hastaları ya da kontroller ile karşılaştırıldığı zaman, osteokalsin ve KAF seviyelerindeki azalma ile gözlenir (34). Normal bireylerde dolaşımdaki total alkalin fosfataz (TAF) ın yaklaşık %50'sini kemik spesifik alkalin fosfataz oluşturmaktadır. Kemik spesifik alkalin fosfataz ölçümü kemik yapım ve yıkımını total alkalin fosfataz ölçümünden daha duyarlı olarak yansıtmaktadır (38).

Serum kemik spesifik alkalin fosfataz, kemik formasyonunun dinamik parametreleriyle belirgin bir korelasyon göstermektedir (40).

Çalışmamızda; multipl myelomlu hastalarda uygulanan tedavi protokolleri ile kemik alkalin fosfataz düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Tüm hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay kemik spesifik alkalin fosfataz değerlendirildi.

MP, VAD, Thalidomide gruplarının tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay KAF ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p=0,069$, $p=0,148$, $p=0,254$).

Bortezomib grubunun tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay KAF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,002$). 6. ay KAF ortalamaları tedavi öncesi, 3.ay ortalamalarından istatistiksel olarak yüksek bulunmuş ($p=0,003$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tedavisiz izlenen grubun başlangıç 3.ay, 6.ay KAF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). Başlangıç KAF ortalamaları 3.ay, 6.ay ortalamalarından istatistiksel olarak düşük bulunmuş ($p=0,001$, $p=0,035$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Bu veriye göre çalışmamızda bortezomib kullanan grupta KAF değerinin tedavinin 3. ve 6. aylarında yüksek bulunması osteoblastik aktivitenin bu grupta arttığı şeklinde yorumlanabilir. Multipl myelomda serum kemik spesifik alkalin fosfataz düzeylerindeki artışla osteoblastik aktivasyon arasında korelasyon bulunduğu başka bazı çalışmalarda da gösterilmiştir (41).

Yine bazı preklinik deneyler, proteazom inhibisyonunun osteoblast aktiviteyi geliştirebileceğini düşündürmüştür (19). Bu yönüyle proteazom inhibitörleri, bir grup yeni anti-tümör ilaçları (20) temsil eder ve güçlü bir antimyelom etkiye sahiptir (21, 22).

Bir proteazom inhibitörü olan bortezomib, MM tedavisinde, önemli bir antimyelom aktivitesi ile beraber, osteoblastik fonksiyon üzerine benzer bir etki gösteren ilk ilaçtır (81-88). İlk kuşak proteazom inhibitörü antineoplastik ajan olarak kullanılmak üzere geliştirilen bortezomib, hücre proliferasyonunda önemli yeri olan proteinlerin parçalanmasının inhibisyonunu sağlayan kimokriptik alandaki 26S proteazomunu inhibe eder. Bortezomib, kemoterapi-duyarlı, kemoterapi-dirençli ve deksametazon-dirençli MM hücrelerinin proliferasyonunu ve büyümesini inhibe eder (89, 90).

Bortezomibin kemik metabolizması üzerine olası etkisinin ilk kanıtı, ardışık otolog transplantasyon geçiren ve sonrasında 21 günlük siklusun 1., 4., 8., ve 11. günlerinde 1mg/m^2 'lik bortezomib dozu ile tedavi edilen κ -zincirli MM'lı 63 yaşında bir kadından gelmiştir. Myelom paraprotein yanıtı serum total alkalen fosfataz (TAF)'da hızlı bir artış ile ilişkili olmuştur. Etki, birkaç tedavi siklusu devam etti ve nüks etme sırasında TAF değerleri normaldi (91,92). Sezer ve arkadaşları RANKL ve osteoprotegerin arasındaki ters orantılı ilişkiyi bildirdi (93). Ardından aynı gruptan Ulrike Heider ve arkadaşları ise bortezomib uygulanan hastalarda KAF seviyesinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselme saptadı ve bu bulguyu bortezomibin osteoblastik aktiviteyi arttırması olarak yorumladılar. Alkalen fosfataz seviyelerindeki değişimler daha sonra, nüks eden/refrakter MM'lı hastalarda bortezomibin tek bir ajan olarak kullanıldığı 2 geniş bortezomib çalışmasında (APEX ve SUMMIT çalışmaları) retrospektif olarak analiz edildi ve değerlendirildi (94,95). Tüm bu çalışmalarla elde edilen veriler bortezomibin osteoblastik aktiviteyi arttırdığını göstermektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular dirençli multipl myelomda bortezomib kombinasyon terapisi sonrasında yüksek bir serum KAF seviyesi tanımlayan Shimazaki ve arkadaşlarının klinik gözlemleri ile aynı doğrultudadır (96). Bunun yanında, Zangari ve arkadaşları deksametazon alan hastalarda TAF seviyelerinde önemli herhangi bir değişiklik olmazken, bortezomib alan myelom hastalarında TAF da önemli bir artış olduğunu bildirdi (97,98). Biz çalışmamızda bortezomib ile TAF' da tedavi öncesi ve sonrası değerlerde bir fark saptamadık.

Öte yandan kemoterapi ile elde edilen düzelmenin, kemik hastalığının düzelme derecesi ile paralellik göstermemesi (32, 33), MM'un plato döneminde bile artmış osteoklast aktivitesi ile ilgili olabilir. Bizim çalışmamızda tedavisiz izlenen grupta KAF değerlerinin (3. ve 6. aylarda yapılan kontrollerde) anlamlı olarak yüksek bulunması bu gruptaki hastalarımızın büyük çoğunluğunun remisyonda (tam ve/veya tama yakın) olması nedeni ile azalmış osteoklastik, artmış osteoblastik aktivite ile açıklanabilir olduğunu düşündürdü.

Multipl myelomla ilgili yapılan bazı çalışmalarda kemik spesifik alkalen fosfataz düzeylerinin kemik ağrısı, litik lezyonlar ve kırık oluşumuyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (42). Bu noktadan bakıldığında tedavi sonrası tam remisyon elde edilmesi ve kemik hastalığının da tedavisinin sağlanması hasta mortalite ve morbiditesinin azalmasında önemli bir amaç olarak karşımıza çıkar.

Myelom kemik hastalığının biyolojisinin ve patofizyolojisinin daha anlaşılır hale gelmesi, hiç kuşkusuz myelom kemik hastalığı tedavisi açısından yeni ve daha etkili seçeneklerin ortaya çıkmasına yol açacaktır. Nitekim son yıllar içinde geliştirilen farklı tedavi seçeneklerinden biri olan nükleer faktör KB ligand aktivatör inhibitörü olan denosumab ile yapılan çeşitli çalışmalar vardır (99, 100, 101). Myelom hastalarında ve kemik metastazı olan meme kanseri hastalarında denosumab kullanımının kemik resorpsiyonunu azalttığı saptanmıştır. Yine 2008 yılında yapılan faz 2 (102, 103) ve faz 3 (104) çalışmalarda denosumab'ın bifosfanatlar kadar güvenli ve kemik rezorpsiyonu üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Karim Fizazi (105) ve arkadaşları 2009 yılında yayınladıkları çalışmalarında, denosumab'ın, kemik metabolizması belirteçlerinden biri olan üriner N. telopeptid seviyesini intravenöz bifosfanat tedavisine göre daha etkin olarak azalttığını göstermiştir.

Yeni kuşak tedavi seçenekleri içinde yer alan protozeom inhibitörleri ve nükleer faktör KB ligand aktivatör inhibitörlerinin bifosfanatlarla birlikte kullanımının myelom tedavisindeki sonuçları çok daha olumlu noktalara taşıyacağına kuşku yoktur.

ÖZET

Multipl myelomla ilgili yapılan çalışmalarda kemik spesifik alkalen fosfataz (KAF) düzeyleri ile kemik ağrısı, litik lezyonlar ve kemik fraktürleri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (1, 2).

Çalışmamızda; multipl myelomlu hastalarda uygulanan tedavi protokolleri ile kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda Kasım 2006 ve Temmuz 2008 tarihleri arasında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre multipl myelom tanısı konulan, takip ve tedavi edilen yeni tanıli veya nüks aktif hastalığı olan 113 multipl myelom olgusu dahil edildi. Hastaların 52'si kadın (%40), 61'i (%60) erkekti. Ortalama yaş 60.5 olup, hastaların yaşları 30 ve 84 arasında değişmekteydi.

Hastalar kendi aralarında MP, VAD, Thalidomide, Bortezomib ve tedavisiz izlenen olarak gruplandırıldı. MP grubunda 25, VAD grubunda 20, thalidomide grubunda 17, bortezomib grubunda 25 ve tedavisiz izlenen grupta 26 olgu vardı.

Tüm hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyleri çalışıldı.

MP, VAD, Thalidomide gruplarının kendi içindeki 0, 3.ay, 6.ay değerlendirmelerinde KAF değerleri açısından bir fark gözlenmemiştir.

Bortezomib grubunun 0, 3.ay, 6.ay KAF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,002$). 6. ay KAF ortalamaları tedavi öncesi ve 3.ay ortalamalarından istatistiksel olarak yüksek bulunmuş ($p=0,003$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)

Bu veriye göre çalışmamızda bortezomib kullanan grupta KAF değerinin tedavinin 3. ve 6. aylarında yüksek bulunması osteoblastik aktivitenin bu grupta arttığı şeklinde yorumlanabilir.

Tedavisiz izlenen grubun 0., 3. ve 6.ay KAF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). KAF ölçümlerinin 3.ay, 6.ay değerleri başlangıç değerlerine göre yüksek bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,035$).

Kemoterapi ile elde edilen düzelmenin, kemik hastalığının düzelme derecesi ile paralellik göstermemesi ve MM'nin gözle görülür plato döneminde bile artan osteoklast aktivitesi nedeni ile olabilir (32, 33). Bizim çalışmamızda tedavisiz izlenen grupta KAF değerlerinin 3. ve 6. aylarda yapılan kontrollerde anlamlı olarak yüksek bulunması bu

gruptaki hastalarımızın büyük çoğunluğunun remisyonda (tam ve/veya tama yakın) olması nedeni ile azalmış osteoklastik , artmış osteoblastik aktiviteye bağlı olabilir.

Multipl myelomla ilgili yapılan bazı çalışmalarda kemik spesifik alkalen fosfataz düzeylerinin kemik ağrısı, litik lezyonlar ve kırık oluşumuyla korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (42). Bu noktadan bakıldığında tedavi sonrası tam remisyon elde edilmesi ve kemik hastalığının da tedavisinin sağlanması hasta mortalite ve morbiditesinin azalmasında önemli bir amaç olarak karşımıza çıkar.

Yeni kuşak tedavi seçenekleri içinde yer alan protozeom inhibitörleri ve nükleer faktör KB ligand aktivatör inhibitörlerinin bifosfanatlarla birlikte kullanımının myelom tedavisindeki sonuçları çok daha olumlu noktalara taşıyacağına kuşku yoktur.

SUMMARY

Statistically significant relations have been found between bone specific alkaline phosphatase, bone pain, lytic lesions and bone fractures in studies about multiple myeloma (1, 2).

In our study; we searched the relations between treatment protocols for multiple myeloma diagnosed patients and bone specific alkaline phosphatase levels.

Multiple myeloma diagnosed 113 patients were included in our study which have relapsed, and had active disease. These patients were chosen from patients November 2006 to July 2008 in İstanbul University Cerrahpaşa School of Medicine Department of Internal Medicine division of Hematology. 52 of patients were female (40%) and 61 of the patients were male (60%). Mean age was 60.5 and patients' age vary between 30 and 84. Patients were grouped as followed; receiving treatment of MP, VAD, Thalidomide, Bortezomib groups and not receiving any treatment options group.

Bone specific alkaline phosphatase levels of patients before treatment, after 3 months and 6 months were studied.

There were no statistical differences between blood levels of bone specific alkaline phosphatase levels of MP, VAD and Thalidomide receiving groups.

Changes of bone specific alkaline phosphatase levels in Bortezomib group between 0., 3. month, 6. month were statistically significant ($p=0.002$). Mean of BALP level at 6. month was statistically higher than means of before treatment and third month ($p=0.003$).

According to this data, elevated levels of BALP in bortezomib group at third and sixth month can be interpreted that osteoblastic activities have raised in this group.

Changes of bone specific alkaline phosphatase levels in no-treatment group between 0., third month, sixth month were statistically significant ($p=0.0001$). Levels of BALP at third and sixth month were higher than initial levels ($p=0.001$, $p=0.035$).

Improvement with chemotherapy is not running with improvement of level of bone disease, this should be due to increased osteoclast activity in plateau phase of MM (32, 33). In our study, higher BALP levels of no-treatment group at third and sixth month can be related to depleted osteoclastic activity and increased osteoblastic activities because of the remission.

In some studies about multiple myeloma, it has been found that BALP levels correlate with bone pain, lytic lesions and bone fractures (42). From this point of view, full remission and treating bone disease are first priorities for reducing mortality and morbidity rates.

By all means, using new treatment options like protease inhibitors and nuclear factor KB ligand activator inhibitors with bisphosphonates can achieve more successful results.

KAYNAKLAR

1. Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. Multiple Myeloma. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B editors. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2004; 2583- 2635.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best Practice & Research Clinical Haematology , 2007; 20(4) : 637–664.
3. Tricot G, Fassas A. Multiple Myeloma and other plasma cell disorders. In Hoffman R, Benz JR EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, Mcglave P editors. Hematology Basic Principles and Practice. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, USA.2005; 1501- 1535.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Drug therapy: Multiple Myeloma N. Engl. J. Med. 2004; 351(18): 1860- 1873.
5. Melton 3rd LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. J Bone Miner Res 2005; 20(3): 487- 493.
6. De Roos AJ, Baris D, Weiss N, Herrinton LJ. Multiple Myeloma. Cancer Epidemiology and prevention, 3rd edition, Oxford University Press, Newyork, 2006; 919- 945.
7. Nikhil C. Munshi, Kenneth C. Anderson. Plasma Cell Neoplasms. In: Vincent T. DeVita Jr. Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg eds. Cancer, Principle's and Practice of Oncology 7th ed. Philadelphia , PA: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 2155-2188.
8. Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, Sanderson R, Anaissie E, Walker R, Tricot G. Plasma cell myeloma. In:Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. Editors. William's Hematology 7th ed. Philadelphia, PA: McGraw-Hill Medical 2007; 1501- 1533.
9. Shaughnessy J Jr, Zhan F, Barlogie B, Stewart AK. Gene expression profiling and multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol. 2005; 18(4): 537- 552.
10. W. J. Chng M.D., O. Glebov, PH.D., P. L. Bergsagel, M.D., W. M. Kuehl, M.D., Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma Best Practice & Research Clinical Haematology. 2007; 20 (4): 571–596.
11. Michaela J. Higgins Rafael Fonseca MD Genetics of multiple myeloma Best Practice & Research Clinical Haematology , 2005; 18(4): 525–536.
12. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma.The Lancet. 2004; 363: 875- 887.
13. Guyton A C, Hall J E. Çev: Çavuşoğlu H, Yeğen B. Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı 2007; 980-988.

14. Mundy GR, Bertoline DR. Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma. *Semin Oncol* 1986; 13: 291–299.
15. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93:165–176.
16. Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers TJ. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med* 1998; 188: 997–1001.
17. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, et al. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol* 1987; 138: 1464–1468.
18. Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone* 1991; 12: 51–56.
19. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 290– 292.
20. Abroun S, Ishikawa H, Tsuyama N, Liu S, Li FJ, Otsuyama K, Zheng X, Obata M, Kawano MM. Receptor synergy of interleukin-6(IL-6) and insulin-like growth factor-I that highly express IL-6 receptor α myeloma cells. *Blood*, 2004; 103(6): 2291- 2298.
21. Kyle RA. Multiple Myeloma: review of 869 cases . *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 29–40.
22. Angtuaco EJ, Justus M, Sethi R, et al. Analysis of compression fractures in patients with newly diagnosed multiple myeloma on comprehensive therapy. *Radiology* 2001; 221(P) 138.
23. Moulopoulos LA, Hronas T, Avva R. Imaging studies. In Metha J, Singhal S (eds): *Myeloma*, 1st ed., London, Martin Dunitz Ltd. 2002; 297-309.
24. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part II. Assessment of fracture risk with MR imaging of spinal bone marrow. *Radiology* 1997; 204: 201–205.
25. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol*. 1998; 16(2): 593- 602.
26. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Maldague BE, et al. Stage III multiple myeloma: clinical and prognostic value of spinal bone marrow MR imaging. *Radiology* 1997; 204: 195–199.
27. Melton 3rd LJ, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res* 2004; 19(1): 25–30.

28. Bataille R, Chappard D, Basle MF. Quantifiable excess of bone resorption in monoclonal gammopathy is an early symptom of malignancy: a prospective study of 87 bone biopsies. *Blood* 1996; 87(11): 4762–4769.
29. Yaccoby S, Wezeman MJ, Zangari M, et al. Inhibitory effects of osteoblasts and increased bone formation on myeloma in novel culture systems and a myelomatous mouse mice. *Haematologica* 2006; 91: 192- 199.
30. Yaccoby S, Ling W, Saha R. et al. Anti-myeloma response to bortezomib is associated with increased osteoblast activity and bone formation in primary myelomatous SCID-rab mice. *Blood* 2005; 106: 963a .
31. Yata K, Yaccoby S. SCID-rab model: a novel in vivo system for primary human myeloma demonstrating growth of CD138 – expressing malignant cells. *Leukemia* 2004; 18:1891-1897.
32. Terpos E, Palermos J, Tsionos K, Anargyrou K, Viniou N, Papassavas P, Meletis J, Yataganas X. Effect of pamidronate administration on markers of bone turnover and disease activity in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2000; 65: 331- 336.
33. Diamond T, Levy S, Day P, Barbagallo S, Manoharan A, Kwan YK. Biochemical, histomorphometric and densitometric changes in patients with multiple myeloma: effects of glucocorticoid therapy and disease activity. *Br J Haematol* 1997; 97: 641- 648.
34. Corso A, Arcaini L, Mangiacavalli S, et al. Biochemical markers of bone disease in asymptomatic early stage multiple myeloma. A study on their role in identifying high risk patients. *Haematologica* 2001; 86: 394- 398.
35. Berenson JR: Myeloma bone disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:653- 672.
36. Terpos E and Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol* 2005; 16: 1223-1231.
37. Jantunen E. Bisphosphonate therapy in multiple myeloma: past, present, future. *Eur J Haematol* 2002; 69: 257-264
38. Endolab Quality Manual REC-26 / Centerbury District Health Board.
39. Heider U, Kaiser M et al, Bortezomib increases osteoblast activity in myeloma patients irrespective of response to treatment, *Eur J Haematol* 2006; 77: 233- 238.
40. Glerop H et al. , Biochemical markers of bone metabolism reflect osteoclastic and osteoblastic activity in multiple myeloma, *Eur J Haematol* 2000; 121-129.
41. Zangari M., Yaccoby S, Response to bortezomib and activation of osteoblasts in multiple myeloma *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7(2): 109-114.

42. Terpos E, Biochemical markers of bone metabolism in multiple myeloma, *Cancer Treat Rev* .2006;32 Suppl 1:15-9
43. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RS, Anderson K C. *Myeloma biology and management* Third edition. Saunders. 2004.
44. Tricot Guido. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. In *Hematology Basic principles and practice* fourth edition. Eds: Hoffman RJ, Benz EJ, Shattil SJ 2005; 1501-1535
45. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003; 121(5): 749- 757.
46. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975; 36(3): 842- 854.
47. Child JA, Crawford SM, Norfolk DR, O'Quigley J, Scarffe JH, Struthers LP. Evaluation of serum beta 2-microglobulin as a prognostic indicator in myelomatosis. *Br J Cancer*.1983; 47(1): 111- 114.
48. 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; 23(15): 3412- 3420.
49. Alexanian R, Bonnet J, Gehan E et al . Combination chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer* 1972; 20: 382-389.
50. Alexanian R, Yap BS, Bodey GP. Prednisone pulse therapy for refractory Myeloma. *Blood* 1983; 62:572- 577.
51. Alexanian R, Dimopoulos MA ,Delasalle K, et al. Primary dexamethasone Treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80 : 887-890.
52. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD based regimens as primary treatment for multiple myeloma . *Am J hematol* 1990; 33: 86- 89
53. Crowley J, Jacobson J, Alexanian R. Standard dose therapy for multiple myeloma: The Southwest Oncology Group experience. *Sem Haematol* 2001; 38: 203- 208.
54. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvetsas G, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Am oncol* 2001; 12: 991- 995.
55. Harousseau JL, Attal M. The role of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood Rev* 2002; 16: 245- 253.

56. Bosch A, Frias Z. Radiotherapy in the treatment of multiple myeloma . *Int J Rad Onc Biol Phys* 1988; 15 : 1363–1369.
57. Adamietz IA, Schober C, Schulte RWM, et al. Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma. *Radiotherapy and Oncology* 1991; 20: 111–116.
58. Rostom AY. A review of the place of radiotherapy in myeloma with emphasis on whole body irradiation. *Hematological Oncology* 1988; 6: 193–198.
59. Giles FJ, McSweeney EN, Richards JDM, et al. Prospective randomised study of double hemibody irradiation with and without subsequent maintenance recombinant alpha 2b interferon on survival in patients with relapsed multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1392–1395.
60. Lecouvet F, Richard F, Vande Berg B, et al. Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma . *Brit J Haematol* 1997; 96: 743–745.
61. Catell D, Kogen Z, Donahue B, et al. Multiple myeloma of an extremity: Must the entire bone be treated. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 40: 117–119.
62. Giralt S, Bensinger W, Goodman M, et al. 166Ho-DOTMP plus melphalan followed by peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: Results of two phase 1/ 2 trials. *Blood* 2003; 102: 2684–2691.
63. Dispenzieri A, Wiseman GA, Lacy MQ, et al. A phase I study of ¹⁵³Sm-EDTMP with fixed high-dose melphalan as a peripheral blood stem cell conditioning regimen in patients with multiple myeloma . *Leukemia* 2004;19: 118–125.
64. Iuliano F, Molica S, Abruzzese E, Peta A, Toraldo A, Palermo S. Samarium-153 Sm-EDTMP and zoledronic acid present synergistic action and are able to control pain and significantly improve QOL in elderly patients with multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post Meeting Edition) (July 15 Suppl.)* 2004; Abstract 6737.
65. Goel A, Dispenzieri A, Greipp PR, Witzig TE, Mesa RA, Russell SJ. PS-431-mediated selective targeting of multiple myeloma cells by synergistic increase in ionizing-induced apoptosis. *Exp Hematol.* 2005; 33(7):784–795.
66. Ansiaux R, Baudelet C, Jordan BF, Beghein N, Sonveaux P, De Wever J, et al. Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res* 2005; 11(2 Pt 1):743–750.

67. Monzen H, Griffin RJ, Williams BW, Amano M, Ando S, Hasegawa T. Study of arsenic trioxide-induced vascular shutdown and enhancement with radiation in solid tumor. *Radiat Med.* 2004; 22(4): 205–211.
68. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1989(249): 256–264.
69. Healey JH, Brown HK. Complications of bone metastases- surgical management. *Cancer* 2000; 88(suppl 12): 2940–2951.
70. Barr JD. Point of view: An in vivo comparison of the potential for extravertebral cement leak after vertebroplasty and kyphoplasty. *Spine* 2002; 27 : 2178–2179.
71. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, et al. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: Technical aspects. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1897–1904.
72. Lieberman I, Reinhardt MK. Vertebroplasty and kyphoplasty for osteolytic vertebral collapse. *Clin Orthop* 2003; (415 Suppl): 176–186.
73. Lahtinen R, Laakso M, Palva I et al. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992; 340:1049–1052.
74. Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res* 2002; 55: 210–224.
75. Radl J, Croese JW, Zircher C, et al. Influence of treatment with APD-bisphosphonate on the bone lesions in the mouse 5T2 multiple myeloma. *Cancer* 1985; 55: 1030–1040.
76. Corso A, Ferretti E, Lunghi M, Zappasodi P, Mangiacavalli S, DeAmici M, et al. Zoledronic acid down-regulates adhesion molecules of bone marrow stromal cells in multiple myeloma: a possible mechanism for its antitumor effect. *Cancer* 2005; 104(1): 118–125.
77. Aparicio A, Gardner A, Tu Y, Savage A, Berenson J, et al. In vitro cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates. *Leukemia* 1998; 12: 220–229.
78. Savage AD, Belson DJ, Vescio RA et al. Pamidronate reduces IL-6 production by bone marrow stroma from multiple myeloma patients. *Blood* 1996; 88:105a.
79. Wood J, Bonjean K, Ruetsz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055–1061.
80. Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538–6544.

81. Tassone P, Forciniti S, Galea E, et al. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cells. *Leukemia* 2000; 14: 841–844.
82. Ochiai N, Yamada N, Uchida R, Fuchida S, Okano A, Okamoto M, et al. Nitrogen-containing bisphosphonate incadronate augments the inhibitory effect of farnesyl transferase inhibitor tipifarnib on the growth of fresh and cloned myeloma cells in vitro. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(11):1619–1625.
83. Ochiai N, Yamada N, Uchida R, Fuchida S, Okano A, Hatsuse M, et al. Combination therapy with thalidomide, incadronate and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 2005; 82(3):243–247.
84. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, Gertz M, Giralt S, Jagannath S, Vesole D. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol*. 1998 Sep;102(5): 1115-1123.
85. Taube T, Beneton MN, McCloskey EV, et al. Abnormal bone remodelling in patients with myelomatosis and normal biochemical indices of bone resorption. *Eur J Haematol* 1992; 49: 192-198
86. Bataille R, Chappard D, Baste M. Excessive bone resorption in human plasmacytomas: direct induction by tumour cells in vivo. *Br J Haematol* 1995; 90: 721-724.
87. Berenson JR: Myeloma bone disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18: 653-672.
88. Garrett IR, Chen D, Gurierrez C, et al. Selective inhibitors of the osteoblast proteasome stimulate bone formation in vivo and in vitro. *J Clin Invest* 2003; 111: 1771-1782.
89. Hideshirna T, Richardson P, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis and over comes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 3071- 3076.
90. Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, et al. NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem* 2002; 277: 16639- 16647.
91. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, et al. Biologic sequelae of nuclear factor-kappa B blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2002; 99: 4079- 4086.
92. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:2609- 2617.
93. Sezer O, Heider U, Zavrski I, Künhe CA, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood* 2003b; 101: 2094- 2098.

94. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC; Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16; 352(24): 2487-2498.
95. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Hideshima T, Xiao H, Esseltine D, Schenkein D, Anderson KC; SUMMIT Investigators. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood*. 2005, Nov 1106(9): 2977-81.
96. Shimazaki C, Uchida R, Nakano S, et al. High serum bone-specific alkaline phosphatase level after bortezomib-combined therapy in refractory multiple myeloma: possible role of bortezomib on osteoblast differentiation. *Leukemia*. 2005; 19(6): 1102-1103.
97. Zangari M, Esseltine D, Lee CK, et al. Response to bortezomib is associated to osteoblastic activation in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 131:71-73.
98. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487- 2498.
99. Barille S, Collette M, Bataille R, Amiot M. Myeloma cells upregulate interleukin-6 secretion in osteoblastic cells through cell-to-cell contact but downregulate osteocalcin. *Blood*. 1995; 86(8): 3151–3159.
100. Chauhan D, Uchiyama H, Akbarali Y, et al. Multiple myeloma cell adhesion-induced interleukin-6 expression in bone marrow stromal cells involves activation of NF- kappa B . *Blood* 1996; 87: 1104- 1109.
101. Body JJ, Facon T, Coleman R E, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear faktor – kappa B ligand inhibitor, denosumab, in patients with multipl myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(4): 1221-1228.
102. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Denosumab in patients with bone metastases from prostate, breast, and other cancers and elevated urinary N-telopeptide during intravenous bisphosphonate therapy: Final results of arandomized, Phase II study. 44th ASCO Annual Meeting, Chicago; May 30-June 3, 2008.
103. Gralow J, Lipton A, Fizazi K, et al. Effects of denosumab on bone resorption in patients with solid tumors and bone metastases: Comprasion of serum c- telopeptid levels from 2

- randomized, active-controlled, phase II trials. 44th ASCO Annual Meeting, Chicago; May 30-June 3, 2008.
104. Ellis G K, Bone H G, Chlebowski R, et al. Subgroup analysis of a randomized, phase 3 study of the effect of denosumab in women with nonmetastatic breast cancer receiving aromatase inhibitor (AI) therapy. 44th ASCO Annual Meeting, Chicago; May 30-June 3, 2008.
 105. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized Phase II Trial of Denosumab in Patients With Bone Metastases From Prostate Cancer, Breast Cancer, or Other Neoplasms After Intravenous Bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009; 2146-2155.