

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

**MÜLTİPL MYELOM HASTALARINDA, VAD (VİNKİRİSTİN,
ADRIAMİSİN, DEKSAMETAZON) KEMOTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİ
VE YÜKSEK DOZ TEDAVİ – OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN
KATKISI**

UZMANLIK TEZİ
DR. Meral Kaya

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. RAUF HAZNEDAR

ANKARA
MART 2010

TEŞEKKÜR

Gerek eğitim sürecimde gerekse tez çalışmalarımda kıymetli rehberlik ve katkıları için Prof. Dr. Rauf Haznedar'a,

Tez çalışmalarımda yardım ve önerileri için Uzm. Dr. Zübeyde Özkurt'a

Destegi, sabrı ve varlığı için eşim Ozan Özgüneş'e ve sonsuz destek ve sevgileri için ailelerimize içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multip Myelom	3
2.1.1 Multipl myelom' da klinik	5
2.1.2. Multipl myelom' da evreleme.....	7
2.1.3. Multiple myelomda prognoz.....	9
2.1.4 Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi.....	11
2.2 Multiple myelom tedavisi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1 Hastaların tanımlanması	19
3.2 VAD tedavisi.....	25
3.3. İstatistiksel analiz	26
3.4. Etik kurul onayı.....	26
4. BULGULAR	27
4.1 VAD tedavisi sonrası değerlendirmede elde edilen değerler.....	27
4.2 VAD tedavisi yanıtları	30
4.3 VAD yanıtı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	32
4.4 Sağkalım analizleri.....	34
4.5 VAD sonrası KHN durumuna göre sağ kalım analizleri.	36
5. TARTIŞMA	39

5.1 VAD tedavisi sonrasında yanıt oranları ve sağ kalım analizleri	39
5.2 VAD tedavisi öncesi değişkenlerle tedavi yanıtının ilişkisinin değerlendirilmesi.....	40
5.3 VAD tedavisi sonrası KHN'nin sağ kalıma katkısı	43
6. SONUÇ	46
7. ÖZET	47
8. SUMMARY	48
9. KAYNAKLAR	49
10. ÖZGEÇMİŞ	62

1- SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	: Anlamlı değil
AHKHN	: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
β	: Beta
BK	: Beyaz küre
CRP	: C-reaktif protein
Ccr	: Kreatinin klerensi
ÇİKY	: Çok iyi kısmi yanıt
EBMT	: Eoropean Group for Blood and Bone Marrow Transplantation
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
G-CSF	: granulosit koloni uyarıcı faktör
Hb	: Hemoglobin
HSK	: Hastalıksız sağ kalım
İFE	: İmmunofiksasyon elektroforezi
Ig	: İmmunoglobulin
İSK	: İlerlemesiz sağ kalım
İH	: İlerleyici hastalık
IMWG	: International Myeloma Working Group
KİB	: Kemik iliği biyopsisi
KY	: Kısmi yanıt
LDH	: Laktat dehidrogenaz
μ	: Mü
MGUS	: Anlamı belirsiz monoklonal gamopati

MM	: Multipl myelom
MY	: Minimal yanıt
OHKHN	: Otolog hematopoetik kök hücre nakli
PCLI	: Plazma hücre işaretleme indeksi
PLT	: Platelet
SHZ	: Serbest hafif zincir
SHZD	: Serum serbest hafif zincir düzeyleri
SKHZ	: Serbest kappa hafif zincir
SKHZD	: Serum serbest kappa hafif zincir düzeyi
SKLO	: Serum serbest hafif zincir kappa lambda oranı
SK	: Sağ kalım
SLHZ	: Serbest lambda hafif zincir
SLHZD	: Serum serbest lambda hafif zincir düzeyi
SPE	: Serum protein elektroforezi
TSK	: Toplam sağ kalım
TY	: Tam yanıt
VAD	: Vinkristin, adriamisin, deksametazon ilaçlarını içeren bileşim tedavisi
MP	: Melfelan , prednizolon ilaçlarını içeren bileşim tedavisi

1- ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 1. VAD tedavi yanıt oranları

Şekil 2. VAD yanıtı olan ve olmayan hastalarda İSK

Şekil 3. VAD yanıtı olan ve olmayan hastalarda TSK

Şekil 4. VAD ve VAD+ KHN (OKHN ve/veya AKHN) ile tedavi edilen hastalarda TSK

Şekil 5. VAD ve VAD+ KHN (OKHN ve/veya AKHN) ile tedavi edilen hastalarda İSK

Tablo 1. Durie-Salmon evreleme sistemi

Tablo 2. Uluslararası Evreleme Sistemi

Tablo 3. MM da bağımsız prognostik kriterler

Tablo 4. Hastaların cinsiyet dağılımı

Tablo5. Hataların yaş dağılımı

Tablo 6. Tanı anı MM tipi

Tablo 7. Durie-Salmon evreleme sistemine göre evre I-II-III

Tablo 8. Durie-Salmon evreleme sistemine göre evre A ve B

Tablo 9. Durie –Salmon Evre

Tablo 10. Risk derecelendirmesi.

Tablo 11. Tanı anı laboratuvar değerleri

Tablo 12 .Tanı anı serum monoklonal immünglobülin düzeyleri

Tablo 13.Tanı anı serum kappa ve lambda hafif zincir serum düzeyleri

Tablo 14. Tanı anında hedef organ zedelenmesi

Tablo 15. VAD kür sayısı

Tablo 16. KHN yapılan hastalar

Tablo 17. VAD tedavisi sonu elde edilen değerler

Tablo 18. VAD tedavisi sonrası immünglobülin serum düzeyleri

Tablo 19. Hafif zincir tipine göre kappa ve lambda hafif zincirlerinin tanı anı ve tedavi sonu serum düzeylerinin karşılaştırması

Tablo 20 . Tanı anı ve VAD tedavisi sonrasında uç organ zedelenmesinin sıklıkları

Tablo 21. VAD tedavi yanıt oranları

Tablo22. VAD yanıtı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Tablo23. VAD yanıtı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

1- GİRİŞ VE AMAÇ

MM, tek bir klondan köken alan, plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasdır(1).MM plazma hücrelerinin başlıca kemik iliğinde nadiren de diğer organ ve sistemlerde artışı ve monoklonal immünglobülin (Ig) üretimi ile karakterli bir hastalıktır.

Multipl myelom son yıllarda sistemik ve destekleyici tedavilerdeki gelişmelere karşın hâla tam iyileştirilemeyen bir hastalıktır(2,3). Tedavi edilmeyen MM hastalarının ortalama sağ kalımı ortalama 6 aydır. Tedavi edilenlerde ise sağ kalım 3 yıl civarındadır. Bununla beraber sağ kalım süresi değişik çalışmalarında 1-10 yıl arasında bilinmektedir (4).

30 yıldır MM un bilinen standart tedavisi MP dir. Bu tedavi şeması ile toplam yanıt oranı %50-60'lar civarında ve ortalama remisyon süresi de yaklaşık 2 yıl civarında bildirilmektedir(5-11). MP protokolündeki esas problem düşük tam yanıt oranı, geç yanıt alınması, yüksek oranda ilaç direnci, kısa PFS süresi, kaçınılmaz relaps ve kemik iliği toksisitesi olarak bildirilmektedir(12). Bu nedenle MP tedavisine alternatif olarak alkilleyici ajanlar, glukokortikoidler, vinka alkaloidleri, nitrozürelere, antrasiklinler, pürin analogları ve taksan derivelerinden oluşan çeşitli kombine KT protokolleri gündeme gelmiştir. MP tedavisini diğer tedavilerle (VAD hariç) karşılaştıran çalışmalarda yanıt oranlarında anlamlı bir fark saptamamıştır (12). Melfalana karşı direnç olması durumunda diğer alkilleyici ajanlarada çapraz direnç bulunmaktadır. MP dirençli MM' li hastalarda en etkin tedavilerden biri VAD tedavisidir.(13).

VAD tedavisi alkilleyici ajanlara dirençli ve/veya yeni tanı MM'lı olgularda yüksek yanıt oranları elde edilebilen ve bu nedenle son yıllarda giderek daha sık kullanılan bir protokoldür. (14-20). Diğer kombine kemoterapi protokolleri ile karşılaştırıldığında ise remisyon giriş süresi daha kısa olmakla birlikte remisyon süresi veya toplam sağ kalım süresinde anlamlı farklılık olmadığı

bildirilmektedir(21). Buna karşın VAD tedavisinin diğer tedavilere göre sağladığı bazı avantajlar VAD tedavisini ön plana çıkarmaktadır.

Böbrek yetersizliği bulunan hastalara, MP yerine, doz azaltımına gidilmeden 96 saatlik sürekli infüzyon ile vinkristin ve adriamisin ve yüksek dozda deksametazondan oluşan VAD kombinasyonu verilebilir (13). VAD tedavisinin diğer bir avantajı da MP'ye kıyasla daha hızlı yanıt oluşturmastır. Bu nedenle renal yetmezlik, hiperkalsemi gibi acil tedavin gerekli olduğu durumlarda VAD tedavisi tercih nedeni olmaktadır.

Bu avantajlarının yanında diğer tedaviler de olduğu gibi VAD tedavisi de ilk tedavi olarak verildiğinde bir sağ kalım avantajı sağlamamıştır (22).

Bu nedenle, 1980'lerde en benimsenen tedavi yüksek doz tedavi sonrası OKHN yapılması olarak gündeme gelmiştir(23-25). MM hastalarında OHKHN desteği ve yüksek doz kemoterapi ile İSK ve TSK'da anlamlı artış olmaktadır (26-30).

VAD tedavisi KHN planlanan hastalarda kök hücre toksisitesinin olmaması nedeniyle indüksiyon tedavisi olarak uygun olduğu görülmüştür (31).

Bizim bu çalışmadaki amacımız MM tanısı alan hastalarda ilk basamak VAD tedavisi verilmesi ile elde edilen yanıtların, sağ kalım sürelerinin ve VAD sonrası verilen yüksek doz tedavinin sağ kalım sürelerine olan etkisinin belirlenmesidir.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Myelom

Monoklonal gamopatiler multiple myelom (MM), anlamı bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS), soliter plazmasitom, Waldenström makroglobülinemisi (WM) ve amiloidozis (AL) olarak ayrılır. Bu hastalıklar genelde ileri yaş hastalığıdır ve en sık görülme yaşı 70 yaş üzeridir. MGUS 70 yaş üzerinde % 3 oranında görülür(32).

Bu grup monoklonal gamopatiler paraproteinemiler , plazma hücre diskrazileri ve disproteinemiler gibi farklı farklı eşanamlı isimlerle de belirtilebilmektedir.

Plazma hücre hastalıklarının tümünde klinik bulguları tümör hücrelerinin genişlemesi, hücrelerin salgıladığı ürünler ve konakçının tümöre cevabı belirler (32).

MM, tek bir klondan köken alan, plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasıdır(1).MM plazma hücrelerinin başlıca kemik iliğinde nadiren de diğer organ ve sistemlerde artışı ve monoklonal immünglobülin (Ig) üretimi ile karakterli bir hastalıktır. Tümör ürünleri ve konakçı cevabı bazı organ fonksiyon bozuklukları ve kemik ağrısı veya kırığı, böbrek yetmezliği, enfeksiyona yatkınlık , anemi hiperkalsemi ve bazen pıhtılaşma bozuklukları, nörolojik semptomlar ve hiper vizkozitenin damarsal bozuklukları ile sonuçlanır. (32). Yaş ilerledikçe sıklığı artmakla beraber genelde 50 yaş üzerinde görülmektedir. Monoklonal Ig veya Ig hafif zincir üretilmesi hastalığın temel özelliğidir. Çok seyrek olarak plazma hücrelerinden immünglobülin sekrete edilmez ve bu hastalara nonsekretuar MM denilir.

Sıklıkla üretilen monoklonal protein Ig G ve Ig A dır daha az sıklıkla immünglobülin hafif zincirler ve çok nadiren de diğer tip Ig ler üretilir. Bugünkü metodlarla hastalığın küratif tedavi şansı yoktur.

MM patogenezinin tam olarak anlaşılması ve yeni tedavi metodlarının geliştirilmesine yönelik arayışları devam etmektedir. (33)

Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Batı ülkelerinde kanser ile ilişkili ölümlerin %2 sini oluşturmaktadır (33). Tüm malignitelerin, % 1-2 sini hematolojik malignitelerin % 10 unu oluşturmaktadır. İnsidansı yüzbinde 4' tür. Son yıllarda sıklığı biraz artmıştır. Bu artışların yaşam süresinin uzaması ve tanısal testlerin daha sık kullanılmasına bağlıdır. Tanı yaşı ortalama 65 dir . Hastaların sadece %2-3 ü 40 yaşından gençtir(34).

MM ve diğer plazma hücre diskrazilerinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

Risk faktörleri olarak ileri yaş,cinsiyet, ırk, kimyasal ajanlar ve iyonize radyasyon suçlanmaktadır. (32)

Etyopatogenezi kesin bilinmemekle beraber MM' un hemen hemen tamamının klonal plazma hücre çoğalmasının premalign evresi olan MGUS'un ilerlemesinden kaynaklandığı yakın zamanda göstermiştir(35). MGUS 50 yaş üzerinde yaklaşık olarak % 3 oranında görülür ve MM'a ilerleme oranı yılda yaklaşık % 1 dir (35). IL-6 plazma hücrelerinin canlılığı için esas büyüme faktörüdür. İn vitro olarak anti IL-6 veya IL-6 reseptör antikorları ile MM hücre proliferasyonu durdurulabilmektedir. IL-6 plazma hücreleri ve kemik iliği stromasındaki diğer hücreler tarafından üretilir. Bununla beraber plazma hücreleri diğer stromal hücreleri daha fazla IL-6 üretimi için uyatabilmektedir(37). IL-6 üretiminin artması hastalık şiddetinin göstergesidir(36). IL-6 hem otokrin hem parakrin mekanizma ile etkilerini gösterir(38).

MM da plazma hücrelerinde vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonun arttığı ve bu maddelerin de patogeneizde rol alabileceğini gösteren bulgular vardır. Plazma hücreleri LFA-1

CD44 CD54 ve VLA-4 gibi adezyon molekülleri taşırlar ve bunlar kemik iliği stromal hücreleri ile ilişkiden sorumludur. Doğal öldürücü hücrelerin bir adezyon molekülü olan

CD56 normal plazma hücrelerinde bulunmazken MM 'da eksprese edilir (39).

2.1.1 Multipl myelom' da klinik:

MM az sayıda hastada hiç semptom vermezken çoğu hasta semptomlar ile başvurur .

Daha çok görülen semptomlar kompresyon fraktürü ya da litik lezyonlara bağlı olarak gelişen kemik ağrısı, hiperkalsemi semptomları, renal yetmezliğe bağlı semptomlar, hiperviskosite semptomları, semptomatik anemi ve immün yetmezlik nedeni ile gelişen yineleyen infeksiyonlar görülür (32).

MM da malign hücrelerin organ infiltrasyonu, hafif zincirlerin böbrekten atılımı, malign plazma hücrelerinin salgıladığı paraproteinlerin fonksiyon bozukluğunun neden olduğu semptomlar görülür. 1027 tane MM hastasının tanı anındaki semptom ve bulgularının sıklığına bakılmış(40). Anemi : %73, kemik ağrısı: %5 , kreatinin yüksekliği: % 48 performans düşüklüğü yapacak kadar halsizlik : %32 , hiperkalsemi: %28 , kilo kaybı: (%9 dan fazla) : %24 ve daha nadir saptanan bulgu ve semptomlar %5 parestezi, %4 hepatomegali, % 2 splenomegali, %1 lenfadenopati ve %0.7 ateş olarak saptanmıştır.

Smoldering MM (asemptomatik MM): (41)

-Serum monoklonal protein $\geq 3\text{g/dl}$ ve/veya Kİ de %10 dan fazla plazma hücresi saptanması ancak litik lezyon renal yetmezlik hiperkalsemi gibi uç organ hasarının olmaması Monoklonal proteinler idrar yada serumdan immünfiksasyon yöntemi ile analiz edilir. Saptanan monoklonal proteinlerin oranları(40) IgG :%52, IgA: %21, kappa yada lambda %16, IgD % 2, IgM%0.5, biklonal %2 negatif %6.5 olarak saptanmış.

Tanı kemik iliğinde malign ya da klonal plazma hücre infiltrasyonu, litik kemik lezyolarının saptanması ve serum yada idrarda monoklonal immünglobülinlerin saptanması ile konulmaktadır (42).

Kemik lezyonları, monoklonal protein seviyesi, hiperkalsemi, anemi, albümin düzeyi ve kemik iliği plazma hücre oranı, myeloma hücre kitlesi ile ilişkilidir. (43-48) .

MM tanısı için aşağıdaki ölçütlerin üçü de karşılanmalıdır

Tanı için geçerli ölçütler (49)

1-Kemik iliğinde en az %10 monoklonal plazma hücresi varlığı veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmasitom varlığı

2-Serum ve/veya idrarda monoklonal protein (sekratuvar olmayan MM dışında)

3-MM ilişkili organ zedelenmesi (en az biri bulunmalıdır)

a. Hiperkalsemi: Serum kalsiyum . 11,5 mg/dl

b. Böbrek yetmezliği: Serum kreatinin > 1,73 mmol/L

c. Anemi: Normokrom, normositik, Hb < 10 g/dl veya normal alt sınırın 2 g/dl altında

d. Kemik lezyonları: Litik lezyon, şiddetli osteopeni veya patolojik kırık

MM'in teşhisinin konulmasında Durie ve Salmon (1975), Mayo kliniği İngiliz Columbia

Kanser Grubu gibi çeşitli araştırmacılar ve kurumlar tarafından değişik tanı sistemleri yayınlanmıştır. Son zamanlarda primer olarak hastalığın tedavi gereksinimlerini hedefleyen tanı kriterleride yayınlamıştır. (Uluslar arası Çalışma Grubu 2003) . Bu sınıflamada aşağıdaki tanımlar kullanılmıştır (50).

- Tanı kriterlerinde monoklonal protein ≤ 30 g/l, kemik iliğindeki klonal plazma hücrelerinin %10'un altında olması, multiple myelom ya da başka B hücre neoplazisi kanıtı yok amiloidoz yok .

MGUS 'u MM' dan ayırt etmek için kemik iliği aspiratlarından immünofenotip araştırması faydalı olur. MM da kemik iliğindeki plazma hücrelerinden normal olmayan fenotip gösteren plazma hücrelerinin oranı % 90 iken MGUS da bu oran çok daha düşüktür.

- Asemptomatik multipl miyelom: Paraproteinemi ≥ 30 g/l ve/veya kemik iliğindeki klonal plazma hücreleri $\geq$ %10, paraprotein kaynaklı organ hasarı yok.
- “Semptomatik” multipl miyelom, serum ve/veya idrarda monoklonal bir protein bulunması, kemik iliğinde monoklonal plazma hücre kanıtlarının olması ve paraprotein kaynaklı organ hasarı bulunması şeklinde tanımlanmıştır.

Bu klasifikasyonda monoklonal proteinin boyutu ve kemik iliğindeki plazma hücre infiltrasyonu düzeyi önem görmez.

Hastalığın yaptığı hasarlar önem kazanır. Bu hasarlar şu şekilde tanımlanmıştır: serum kalsiyumu > 2.75 mmol/l, kreatinin > 2 mg/dl, Hb'nin normalin standart sınırının 2 g/dl daha altında olduğu anemi, kemiklerde kırıklarla birlikte osteoliz ya da osteoporoz, amiloidoz. asekretuar multipl miyelom da serum ve idrarda immünoifiksasyonun negatif olması dışında “semptomatik” multipl miyelomun karakteristiklerini gösterir.

2.1.2 Multiple myelomda evreleme

Tümör yükünü ortaya koymak üzere MM değişik evreleme sistemleri geliştirmiştir. İlk olarak Durie- Salmon klinik evreleme sistemi geliştirilmiş (51) tablo1. Daha sonra Greipp ve ark. tarafından uluslar arası evreleme sistemi

oluşturulmuştur (52) tablo2. Durie –Salmon evreleme sistemine göre daha pratik olduğu vurgulanmaktadır(51). Ayrıca Uluslararası evreleme isteminde tümör kitlesinin göstergesi olan B2 mikroglobülin ve tümör patogeneğinde önemli rolü olan IL-2 nin etkisi ile karaciğerde oluşan CRP kullanılmaktadır bu nedenle prognozu göstermede daha hassasır . myelom hastalarında yaşam beklentisini araştırmak için B2-mikroglobülin ve CRP'nin kullanıldığı bir çalışma yayınlanmıştır(53)

Tablo 1: Durie-Salmon evreleme sistemi (51)

Evre/ Myelom hücresi konsantrasyonu (x10 ¹² hücre/m ²)	
I/ <0,6	≤1 Kemik lezyonu Hemoglobin >10 g/dl Serum kalsiyum <12 mg/dl Düşük M proteini (serum IgG<5 g/dl, IgA<3 g/dl; idrar M proteini< 4000 mg/ 24 saat).
II/ 0,6-1,2	Evre I ve II ölçütlerini karşılamayan
III/ >1,2	>3 kemik lezyonu Hemoglobin< 8,5 g/dl Kalsiyum >12mg/dl Yüksek M protein (serum IgG>7 g/dl, IgA>5 g/dl; idrar M proteini> 12000 mg/ 24 saat).
Altgrup	
A	Serum kreatinin< 2 mg/dl
B	Serum kreatinin> 2 mg/dl

Tablo 2: Uluslararası Evreleme Sistemi (52)

		Ortanca sağkalım (ay)
Evre I	Serum β2 mikroglobulin < 3,5 mg/L ve albumin ≥ 3,5 g/ dl	62 ay
Evre II	Evre I ve II ölçütlerini karşılamayan	44 ay
Evre III	Serum β2 mikroglobulin > 5,5 mg/L	29 ay

2.1.3. Multiple myelomda prognoz:

Tedavi edilmeyen MM hastalarının ortalama sağ kalımı ortalama 6 aydır. Tedavi edilenlerde ise sağkalım 3 yıl civarındadır. Bununla beraber sağ kalım süresi değişik çalışmalarda 1-10 yıl arasında bilinmektedir. Sağ kalımdaki bu fark tedavi şeklinin seçimine ve çalışmaların homojen olmamasına bağlıdır (4).

Prognozu gösteren tek parametre mevcut değil. Uluslararası evreleme sistemine göre TSK'ın evre I'de 62 ay, evre II'de 44 ay, evre III'de 29 ay olduğu belirlenmiştir(52). MM 'un biyolojik davranışı çok heterojendir bu nedenle bu birkaç parametre ile yapılan prognoz tayinleri çok yeterli değildir.

MM da prognozu belirlemede pek çok faktör kullanılabilmektedir. Bunlar klinikte tümör yükünü ve malignitenin proliferasyon hızını gösteren faktörlerdir. İlk ve yaygın olarak kullanılan faktör Durie-Salmon evreleme sistemidir. Bununla beraber sitokinler (IL-6 IL-2)

B2 mikroglobülin prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır, tablo 3 (54).

50 yaşından küçük hastalarda MM 'nin daha iyi prognozlu olduğu bilinmektedir (1,44)

Tablo3: MM da bağımsız prognostik kriterler (54)

1-Malign klonun proliferatif kapasitesini gösteren faktörler.

Labelling indeks
Serum timidin kinaz seviyesi
Serum laktat dehidrojenaz seviyesi
Multipl drug rezistans fenotip
Malign klonun plazma hücre morfolojisi

2-Tümör yükünü yansıtan faktörler.

Beta 2 mikroglobulin
Evreleme

3-Renal fonksiyonu yansıtan faktörler.

Kreatinin
Beta 2 mikroglobulin

4-Tümör-konak ilişkisini yansıtan faktörler

C reaktif protein
IL-6
Solubl IL-6 reseptörü
CD 38+ hücre
IL-2 seviyesi

B2M ve CRP veya B2M ve plazma hücre işaretleme indeksi birlikte kullanıldığı zaman sağ kalım açısından değerli sonuçlar elde edilir.(4)

Prognostik açıdan değerlendirilebilecek olan sitogenetik incelemelerin yapılması MM için oldukça güçtür. Plazma hücrelerinin üretilmesinin zor olması nedeni ile sitogenetik incelemeler istenilen seviyelerde yapılamamaktadır. Lai ve arkadaşlarının 151 MM'li hastanın sitogenetik incelemesinde % 47 oranında anormal karyotipik özellik saptamışlardır.

MM' de anormal karyotipik özelliğe sahip olmak ve özellikle kromozom sayısının normalden az olması sık karşılaşılan bir bulgudur. Bu kromozom anormallikleri kötü prognoz göstergesidir (45,46).

Myelomda Görülen Kromazomal Anomaliler ve sıklıkları (47)

Kromozal anomalilerinin sıklığı:

- Konvansyonel band yöntemi ile: hastaların %30-50 sinde
- FISH yöntemi ile: hastaların % 90 dan fazlası

Spesifik kromazomal anomaliler:

- 14q32 : en sık görülen
- 11q13: (bcl-1 . %30)
- 4p16: (FGFR3. MMSET . %25)
- 8q24 (c-myc. %5)
- 16q23 (c-maf. %1)
- 6p25(Irf4.rare)
- 13 delesyon (Rb)

2.1.4 Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi:

Avrupa Kemik İliği Transplantasyonu Derneği (EBMT) ölçütleri(55)

Tam yanıt (TY) ölçütleri:

1. En az 6 hafta süre ile serum ve idrar immunofiksasyon elektroforez (İFE)'de orijinal monoklonal paraprotein saptanmaması,
2. Kemik iliği plazma hücre oranı %5'den az olması,
3. Litik kemik lezyonları sayı ve büyüklüğünde artış olmaması,
4. Yumuşak doku plazmasitomu olmaması.

Kısmi yanıt (KY) ölçütleri:

1. Monoklonal paraprotein miktarında %50'den fazla azalma olması ve bu azalmanın en az 6 hafta süre ile devam etmesi,
2. 24 saatlik idrarda hafif zincir atılımının %90'dan fazla azalması veya 200 mg'ın altına inmesi ve bu azalmanın en az 6 hafta süreyle devam etmesi,
3. Sekretuar olmayan MM'li hastalarda kemik iliği plazma hücre oranında %50'den fazla azalma olması ve bu azalmanın en az 6 hafta süre ile devam etmesi,
4. Klinik inceleme ile veya radyolojik olarak yumuşak doku plazmasitomu boyutlarında %50'den fazla küçülme olması,
5. Litik kemik lezyonlarının sayı veya büyüklüğünde artış olmaması.

Minör yanıt (MY) ölçütleri:

1. Monoklonal proteinde %25-49 azalma olması ve bu azalmanın en az 6 hafta süre ile devam etmesi
2. 24 saatlik idrarda hafif zincir atılımında %50-89 azalma olması

3. Sekratuvar MM’de, kemik iliği aspirasyonu ve yapılmışsa kemik iliği biyopsisinde plazma hücresi infiltrasyonunun %25-49 azalması

4. Klinik incelemeyle veya radyolojik olarak yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında %25-49 küçülme olması.

5. Litik kemik lezyonlarının sayı veya büyüklüğünde artış olmaması

Yanıtsız:

1. Minör yanıt veya ilerleyici hastalık ölçütlerine uymayan hastalar bu gruptadır.

Plato:

1.Yanıt değerlendirmesinde başlangıç değerlerinin %25 altında veya üstünde kararlı değerlerin en az 3 ay süreyle devam etmesi

2. Hastalığa ait belirti olmaması veya çok az belirti olması

3. Kan transfüzyonuna gereksinim olmaması

TY’den sonra relaps

1.Tedavi ile kaybolan monoklonal proteinin, en az iki ayrı ölçümde serum veya idrarda, elektroforez veya immunofiksasyon ile yeniden tespit edilmesi

2. Kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisinde %5’den fazla plazma hücresi bulunması

3. Yeni litik kemik lezyonu veya yumuşak doku plazmasitomu gelişmesi veya önceki kemik lezyonlarının boyutlarında artış olması

4. Başka nedene bağlanamayan hiperkalsemi (düzeltilmiş serum kalsiyum>11,5 mg/dl) olması

İlerleyici hastalık (İH):

1. En az iki ayrı ölçümde serum monoklonal proteinde %25'den fazla artış olması, mutlak artış miktarının 5g/L'den fazla olması
2. En az iki ayrı ölçümde hafif zincir atılımı %25'den fazla artması, mutlak artış miktarının 24 saatte 200mg'dan fazla olması
3. Kemik iliği aspirasyon veya biyopsisinde plazma hücre oranının %25'den fazla artması, mutlak artış miktarının %10'dan fazla olması
4. Var olan kemik lezyonu veya yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması
5. Yeni kemik lezyonu veya yumuşak doku plazmasitomlarının ortaya çıkması
6. Başka nedene bağlanamayan hiperkalsemi (düzeltilmiş serum kalsiyum>11,5 mg/dl) olması

2.2 Multiple myelom tedavisi:

MM da ilk tedavi amacı, hızla ilerleyen hastalığı kontrol altına almak, hastalığa bağlı komplikasyonları (hiperkalsemi, renal yetmezlik ve anemi gibi) ortadan kaldırmak (56,57) ve bunu yan etkisi en düşük en tolere edilebilen tedavi seçenekleri ile yapmaktır ve böylece erken ölümleri engellerken kök hücre toplanabilmesini de mümkün kılmaktır (58,59).

Multipl myelomlu hasta tanı anında dikkatli değerlendirilmelidir. Herhangi bir semptom veya komplikasyon (hiperkalsemi anemi böbrek yetmezliği veya kemik lezyonlar) yoksa veya erken evre hastalık tespit edilirse hastalar tedavisiz yakın takip edilebilir. Kemoterapi ile amaç sıklıkla PFS süresini uzatmak olduğu için progresyon gözleninceye veya semptomatik oluncaya kadar KT'nin geciktirilmesi mantıklı bir yaklaşım olabilir(12,60,61,6). Son organ zedelenmesi olmayan belirtisiz hastalarda tedaviye erken başlanması sağ kalıma etkisi gösterilmemiştir (62,63) .

1960 lardan beri MM un standart tedavisi alkilleyici ajanlar ve prednisone du (32,64,50,53).

Bu tedavilerle yanıt oranları %40-60 arasında değışmekler beraber ortanca sağkalım 3 yılın altında saptanmıştır. 30 yıldır MM un bilinen standart tedavisi MP dir. Bu tedavi şeması ile toplam yanıt oranı %50-60'lar civarında ve ortalama remisyon süresi de yaklaşık 2 yıl civarında bildirilmektedir(5-11). Ayrıca MP alan hastalarda iki-yıllık OS oranı %74.4 ve bir-yıllık PFS oranı ise %24.25 olarak hesaplanmıştır. MP protokolündeki esas problem düşük tam yanıt oranı, geç yanıt alınması, yüksek oranda ilaç direnci, kısa PFS süresi, kaçınılmaz relaps ve kemik iliği toksisitesi olarak bildirilmektedir(12). Bu nedenle MP tedavisine alternatif olarak alkilleyici ajanlar, glukokortikoidler, vinka alkaloidleri, nitrozüreler, antrasiklinler, pürin analogları ve taksan derivelerinden oluşan çeşitli kombine KT protokolleri gündeme gelmiştir. Ancak alkilleyici ajanların vincristine ve doksorubisinle kombinasyonunun MP ile karşılaştırılmış ve yanıt oranlarında fark saptanmamıştır (51). MP tedavisini diğer tedavilerle (VAD hariç) karşılaştıran 18 çalışmanın meta-analizi, arada anlamlı bir fark saptamamıştır (12). Melfalana karşı direnç olması durumunda diğer alkilleyici ajanlarada çapraz direnç bulunmaktadır. MP dirençli MM'li hastalarda en etkin tedavilerden biri VAD tedavisidir.(13).

VAD tedavisi alkilleyici ajanlara dirençli ve/veya yeni tanı MM'lı olgularda yüksek yanıt oranları elde edilebilen ve bu nedenle son yıllarda giderek daha sık kullanılan bir protokoldür. VAD kombine tedavisi ile toplam yanıt oranı %39-%84 arasında, İSK 4-18 ay arasında ve TSK 4-128 ay arasında bildirilmektedir(14-20). Diğer kombine kemoterapi protokolleri ile karşılaştırıldığında ise remisyona giriş süresi daha kısa olmakla birlikte remisyon süresi veya toplam sağkalım süresinde anlamlı farklılık olmadığı bildirilmektedir(21). Buna karşın VAD tedavisinin diğer tedavilere göre sağladığı bazı avantajlar VAD tedavisini ön plana çıkarmaktadır.

Böbrek yetersizliği bulunan hastalara, MP yerine, doz azaltımına gidilmeden 96 saatlik sürekli infüzyon ile vinkristin ve adriamisin ve yüksek dozda deksametazondan oluşan VAD kombinasyonu verilebilir (13). VAD tedavisinin diğer

bir avantajı da MP'ye kıyasla daha hızlı yanıt oluşturmastır ki hiperkalsemi, renal yetmezlik gibi acil tedavi gereken durumlarda VAD tedavisi ön plana çıkmaktadır. Bu tedavi venöz merkezi bir kateter gerektirir. Yüksek enfeksiyon oranları ve uygulama biçimindeki zorluklar bu tedavinin olumsuz yönleridir. Diğer tedaviler de olduğu gibi VAD tedavisi de ilk tedavi olarak verildiğinde bir sağ kalım avantajı sağlamamıştır (22).

Kombine KT protokollerinin MM' lı hastaların sağ kalımlarını uzattığına dair herhangi bir kanıt gösterilemediği için KT sadece plato fazına ulaşmaya kadar veya bir yıl süreyle devam edilmelidir (65-67). Uzamış tedavi myelodisplastik sendroma veya akut lösemiye neden olabilir. Plato fazı süresince de hastalar yakın takip edilmeli ve eğer relaps 6 aydan sonra oluşmuşsa aynı tedavi rejimi tekrarlanabilir (67). Uygulanan farklı tedavi rejimlerine rağmen nüks kaçınılmazdır ve ortalama sağ kalım süresi 3 yılın altındadır(16,68). Hastaların ancak %3'ünde sağ kalım 10 yılın üzerinde olabilir ancak bunların büyük kısmında da tekrarlayan nüksler görülür.(65).

Bu nedenle, 1980'lerde en benimsenen tedavi yüksek doz tedavi sonrası OKHN yapılması olarak gündeme gelmiştir(23-25). MM hastalarında OHKHN desteği ve yüksek doz kemoterapi ile İSK ve TSK'da anlamlı artış olmaktadır (26-30). OHKHN' nin bu olumlu etkisine karşın relaps/ilerleme 5 yılda % 61 bildirilmiştir (29). Multiple myelomda AHKHN iyileşme sağlayan tek tedavi yöntemidir (64). Ne var ki, MM'nin ileri yaş hastalığı olması, eşlik eden diğer sistemik hastalıklar ve yüksek transplantasyon ilişkili mortalite nedenleriyle AHKHN standart tedavi yaklaşımı olmaktan çok uzaktır (35,69). MM tedavisinde amaç daha uzun süreli İSK, TSK sağlamak ve yaşam kalitesini artırmaya odaklanmaktadır.

MM'da tedaviye başlamak için tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde temel alınan özellikler yaş, performans durumu ve ek hastalıkların değerlendirilmesi ile hastanın OHKHN adayı olup olmadığıdır. 65 yaşının altında olan ciddi kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı ve karaciğer yetmezliği olmayan hastalarda indüksiyon tedavisini izleyen OHKHN standart tedavi yaklaşımıdır. (28,29,69-71) . MM 'li hastalarda indüksiyon tedavisi ardından yapılan OHKHN' nin, konvansyonel

tedaviye göre yanıt oranlarına İSK ve TSK 'a olumlu katkısı bilinmektedir(28-30,72-75). Konvansiyonel tedavi sonrası ortalama sağ kalım 3-4 yıldır. Ardından yapılan OKHN toplam sağ kalım süresini 5-7 yıla yükseltebileceği gösterilmiştir(76). 3 büyük randomize çalışmada da (İntergroupe Français du Myelome (1996) (73,77), Groupe Myelome Autogreffe (1999) (77,78), Medical Research Council Myeloma VII Trial (2003)(77) yüksek doz tedavi ile OKHN' nin standart tedavilere göre İSK ve TSK'a olan olumlu etkileri anlamlı olarak gösterilmiştir.

MM 'li hastalarda OKHN 25 yıldır yapılmaktadır. İndüksiyon rejiminin tamamlanması, kök hücre toplanması ve yüksek doz tedaviyi izleyen otolog kök hücre infüzyonu 4-6 aylık bir süreçten oluşmaktadır. (79)

İndüksiyon tedavisi:

Otolog kök hücre adayı olan hastalarda indüksiyon tedavilerinin amacı OHKHN öncesi tümör kitlesinin azaltmak ve mümkün olan en az malign plazma hücresi içeren kök hücre ürünü elde etmektir(80). Bu hastalarda 2-4 kür indüksiyon tedavisi sonrasında OKHN yapılması planlanmaktadır.

İndüksiyon tedavilerine yanıt oranları farklı tedavi rejimlerine göre değişebilmekle birlikte TY %4-20 ve TY+KY % 52-96 arasında bildirilmektedir (81-83). OHKHN öncesi elde edilen tedavi yanıtının OHKHN yanıtına İSK' a ve TSK' a yansıdığını gösteren çalışmalar mevcuttur(13,33,84).

OKHN adayı olan hastalarda başlangıç tedavi rejiminde melfalan kullanımı, yetersiz kök hücre toplanmasına neden olabileceğinden tercih edilmez (79). Ayrıca MP tedavisi ile geç remisyon sağlanması nedeni ile (MP tedavisine yanıt alındığında, hastalıkta platoya ulaşıldıktan sonra, ilave 1-2 siklus verilip tedavi bitirilir ki, bu da genellikle 6-12 aylık bir MP tedavisi anlamına gelmektedir) de indüksiyon tedavisinde tercih edilmemesinde diğer bir nedendir.

Yüksek doz melfalan konvasiyonel tedaviye dirençli hastalarda, iyi yanıt oranları sağlamaktadır ancak uzamış kemik iliği toksisitesi ile OHKHN' i zorlaştırmaktadır (23,85,86).

VAD tedavisinin kök hücre transplantasyonu nedeniyle yüksek doz tedavi gerektiren bu tür hastalarda kök hücre toksisitesinin olmaması nedeniyle indüksiyon tedavisi olarak uygun olduğu görülmüştür (31).

Çok merkezli bir çalışmada Medical Research Council Myeloma VII çalışmasında 65 yaş altında 407 hasta ile yapılmış. Standart tedavi (doksorubisin, karmustin, siklofosfamid ve melfelan) alan hastalar ile VAD ve sonrasında OKHN yapılan hastalar karşılaştırılmış. TY oranları % 8 e % 44, KY oranları % 40'a %42, MY % 18'e %3 saptanmış. Ortanca sağ kalım 42 aya karşılık 54 ay olarak saptanmış. VAD ve ardından OKHN ile %50' lere varan TY oranları elde edilmiştir (77).

MP protokollerinin yanıt oranlarının, VAD kombine tedavi protokolünden daha iyi olmaması ve ayrıca VAD protokolünün diğer tedavilere göre İSK avantajı sağlaması nedeniyle, hem kök hücre transplantasyonu planlanan hem de transplantasyon için uygun olmayan olgularda bile ilk basamak tedavide tercih sebebi olabilir.(87,88)

Monozomi 13 ya da kromozom 13'de delesyonu bulunan hastalar, yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre transplantasyonuna rağmen olumsuz bir prognoz göstermektedirler (82).

Allojen transplantasyon bu hastalarda tümör kontrolü sağlayabilir. Bununla birlikte, miyoablatif allojen transplantasyon multipl miyelom bulunan hastalarda %30-40 civarında bir mortalite oranına neden olmaktadır ve bu oranlar genelde kabul edilemez.

Yeni ajanların tek başına ya da kombinasyonlar halinde sağ kalım üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sayısı artmaktadır(89). İndüksiyon tedavisinde son yıllarda deksametazonun bortezomib, talidomid ve lenalidomid ile bileşen tedavilerinin yanıt oranlarını belirgin arttırdığı bildirilmektedir(84,90,91). Buna karşın bu yeni ajanlarla da yanıtların çok farklı olmadığını, ortanca sağ kalım sürelerinin 3 yılın altında olduğunu gösteren çalışmalarda vardır (23,85,86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada multipl myelom'da ilk basamak olarak verilen VAD tedavisinin etkinliği, yanıt oranları ve sağ kalım üzerine olan etkileri araştırıldı. Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda ve/veya Kök Hücre Nakil Birimi'nde 02,09,99 – 01,12,09 tarihleri arasında takip edilen 133 MM hastasının, dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalarda VAD yanıtı belirlenemeden izlemiden çıkan 7 hasta çalışmadan çıkarıldı. 126 hastaya ait MM tanısı sırasında yaş, cinsiyet, MM tipi, evresi, risk derecelendirmesi, 13q delesyonu varlığı tanı anı ve VAD protokolü sonrası Hb, BK, PLT, kreatinin, kalsiyum, albümin, globülin, LDH, ESH, CRP, β 2 mikroglobülin düzeyi, immünglobülin düzeyleri, serbest kappa ve lambda düzeyleri serum ve idrar immünfiksasyonları, proteinüri, kreatinin klerensi, kemik iliği biyopsisinde plazma hücre yüzdesi, kemik iliğinde retikülin lif artışı ve amiloid varlığı, kemik grafilerinde litik lezyon varlığı bilgileri kaydedildi. VAD tedavisi yanıtları, EBMT(55) yanıt ölçütlerine göre yapıldı.

VAD sonrası ilerlemesiz sağ kalım, hastaların takip süresinde toplam sağ kalımları ve VAD sonrası verilen tedavi protokolleri, radyoterapi tedavisi verilip verilmediği kaydedildi.

Hastaların tanı anındaki verileri tanı, evreleme ve prognoz tayini için gözden geçirildi.

Hastaların VAD kemoterapi siklus sayısı kaydedildi. 2. siklus sonrası VAD yanıtı değerlendirmek üzere verilerin ulaşılabildiği hastalarda 2. siklus sonrası serum immünglobülin düzeyleri, serum kappa ve lamda hafif zincir düzeyleri kaydedilerek 2.siklus sonrası yanıt değerlendirilmesi yapılan hastalarda da yanıtlar kaydedildi. 4 siklus VAD alan hastalarda 4.siklus sonrası yanıt değerlendirmesi için bakılan parametreler: tam kan sayımı, kreatinin, albümin, globülin, kalsiyum, LDH, sedimantasyon, CRP, 24 saatlik idrar proteinüri düzeyi, kreatinin klerensi, immünglobülin düzeyleri, serum kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri, serum

immünfiksasyonu, kemik iliği biyopsisinde plazma hücre yüzdesi ve retikulin lif artışı verileri kaydedildi. VAD tedavisine yanıtlar VAD sonrasında verilen diğer tedavi protokolleri ile otolog ya da allogeneik kök hücre nakli yapılanlar kaydedildi.

Hastaların tanı tarihleri kaydedilip ölüm ya da son vizit tarihlerine göre elde edilen toplam sağ kalımları ve VAD sonrası ilerlemesiz sağ kalımları kaydedildi. MM tanı anındaki evrelemeleri Durie-Salmon evreleme sistemine göre ve risk derecelendirmesi uluslararası risk derecelendirmesine göre yapıldı(52).

3.1 Hastaların cinsiyet yaş MM tipi evre risk ve laboratuvar değerleri yönünden Tanımlanması :

133 hastanın geriye dönük dosya bilgileri kaydedildi ancak 7 hasta değerlendirme yapılamadan takipten çıktığı için çalışma dışı bırakıldı. Bizim serideki hastaların 50'si kadın (%39.7), 76'sı erkek (%60.3) olarak saptandı (tablo 4). Hastaların yaş aralıkları 26 ve 78 arasında ortalama yaş 56 olarak saptandı (tablo 5).

Tablo 4: Hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet		Hasta sayısı	Hasta yüzde oranı
	Kadın	50	39,7
	Erkek	76	60,3
	Total	126	100,0

Tablo5: Hastaların yaş dağılımı

En düşük	Ortanca	En yüksek
26	56	78

Bizim hastalarımızda tanı anı MM tipi dağılımlarına bakıldığında en sık MM tipinin IgG kappa (hastaların 45'i ve %35.7) olduğu görülmüş. 2. sıklıkta IgG lamda 28 hastada (%22.2) ve takip eden sıklık sırasına göre Ig A kappa 16 hasta (%12.7), kappa hafif zincir 15 hasta (%11.9), lambda hafif zincir 9 hasta (%7.1), IgA

lambda 9 hasta (%7.1), Ig D lambda 3 hasta (%2.4) ve nonsekretuar MM sadece 1 hastada (%0.8) saptandı (tablo6).

Tablo 6: tanı anı MM tipi

Tanı Anı MM Tipi	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
IgG kapa	45	35,7
IgG lambda	28	22,2
IgA kapa	16	12,7
IgA lambda	9	7,1
kappa hafif zincir	15	11,9
lambda hafif zincir	9	7,1
IgD lambda	3	2,4
Nonsekretuar	1	,8
Total	126	100,0

Hastaların tanı anındaki MM hastalık evresi Durie-Salman evreleme sistemine göre yapıldı. Hastaların 100'ü evre III (%79.4) , 16'sı evre II (%12.7) ve 10'u (%7.9) evre I' di (tablo 7). 95 hasta (%75.4) evre A ve 31 hasta (%24.6) evre B olarak saptandı (tablo8).

Tablo 7: Durie-Salmon evreleme sistemine göre evre I-II-III

EVRE	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
I	10	7.9
II	16	12.7
III	100	79.4
Toplam	126	100

Tablo 8: Durie-Salmon evreleme sistemine göre evre A ve B

Evre	Hasta sayısı	Hasta Yüzdesi (%)
A	95	75.4
B	31	24.6
Toplam	126	100

Hastaların çoğu tanı anında evre III-A 72 hasta (%57.1) olarak saptandı (tablo 9).

Tablo 9: Durie –Salmon Evre

	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
1A	9	7.1
1B	1	0.8
2A	14	11.1
2B	2	1.6
3A	72	57.1
3B	28	22.2
Total	126	100

Hastaların tanı anındaki risk derecelendirmesi Uluslararası risk derecelendirmesine göre yapıldı. Hastaların çoğunun yüksek riskli (60 hasta % 47.6) olduğu saptandı (tablo 10).

Hastaların prognoz ve risk belirlemede önemi olan parametrelerin tanı anı değerleri tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 10: Risk derecelendirmesi.

Risk Grupları	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
Düşük	29	23
Orta	37	29.4
Yüksek	60	47.6
Toplam	126	100

Prognostik önemi nedeni ile hastalarda 13q delesyon varlığı kaydedildi. 126 hastanın 82’sinde bakıldı ve 11’inde (%13.4) 13 q delesyonu pozitif saptanırken, 71 hastada (%86.6) hastada 13 negatif saptandı.

Tablo 11: Tanı anı laboratuvar değerleri

	Ortanca	En düşük	En yüksek
Hb gr/dl	9,9	4,3	17,7
BK (/mm ³)	6785,0	1900,0	29540,0
PLT (x1000 mm ³)	228000,0	40000,0	771000,0
LDH (U/L)	204,0	50,0	1235,0
Albumin (mg/dl)	3,7	1,5	5,2
Globulin (mg/dl)	4,9	1,5	12,7
Kreatinin (mg/dl)	1,0	0,5	12,7
Kalsiyum (mg/dl)	9,3	5,8	17,0
ESH (mm/h)	90,0	1,0	168,0
CRP (mg/L)	6,0	0,0	373,0
β2mikroglobulin (mg/L)	2.745	0.100	200
Proteinüri (mg/gün)	346,0	10,0	25000,0
Ccr (ml/dk)	74,5	0,5	140,0
KİB plazma hücresi (%)	50,0	10,0	100,0

Tanı anında Ig G ve Ig A tipi olan toplam MM hastalarında yanıt değerlendirmesinde serum düzeylerinin büyük önemi olan monoklonal immünglobülin serum düzeyleri tablo 12 de gösterilmiştir.

Tablo 12: Tanı anı serum monoklonal immünglobülin düzeyleri

n = 98	Ortanca	En düşük	En yüksek
Ig G (mg/dl) (n= 73)	4666.0	689.0	38700.0
Ig A (mg/dl) (n= 25)	2180.0	3200.0	8040.0

Serum Ig düzeyleri, SKHZD ve SLHZD Freelite nefelometri yöntemi ile BNII nefelometre kullanılarak ölçüldü(92). Ig düzeylerinin ölçümünde Dade Behring kitleri, SKHZD ve SLHZD ölçümünde Binding site kitleri kullanıldı. Normal referansa aralıkları SKHZD için 3,3-19,4 mg/L , SLHZD için 5.7-26.3 mg/L alındı(93). SKLO 0,26-1.65 arasındaki değerler normal, 0,26 dan küçük ve 1,65 den büyük değerler anormal kabul edildi(93). Monoklonal protein varlığı serum örneklerinin Beckman cihazında serum İFE yöntemi çalışılarak elde edilen bantların değerlendirilmesi ile belirlendi. Bu ölçüm ve değerlendirmeler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Laboratuvarı'nda yapıldı.

Tanı anındaki kappa ve lambda hafif zincir tipi olan hastalarda kappa ve lambda hafif zincirler düzeyleri 47 hastada bakılmış olup serum düzeyleri ve serbest kappa zincirinin serbest lambda zincirine oranı tablo 13 da gösterilmiştir.

Tablo 13: Tanı anı serum kappa ve lambda hafif zincir serum düzeyleri

n=47		Ortanca	En düşük	En yüksek
Kappa hafif zincir tipi (mg/L)	Serbest kappa	171,0	8,7	9190
	Serbest lambda	8,5	0,25	113,0
	SKLO	13,8	1,67	466,5
Lambda hafif zincir tipi (mg/L)	Serbest lambda	243,0	6,0	11 100,0
	Serbest kappa	9,3	0,7	181,0
	SKLO	0,047	0,01	4,33

MM hastalarında hedef organ zedelenmesi tedavi gerekliliğini belirlemede ve hedef organ zedelenmesine yönelik olarak palyatif tedavi planlanması açısından önemlidir. Proteinüri ve litik kemik lezyonu en sık görülen hedef organ zedelenmesiydi (%72.2 ve %71.4). 3.sıklıkta anemi (%56) ve takiben eden sıklık sırasına göre kompresyon kırığı (%38.9), kreatininemi (%40), hiperkalsemi (%25) saptandı. Hedef organ zedelenmesinin hastalardaki sıklığı tablo 14 de gösterilmiştir.

Tablo 14: Tanı anında hedef organ zedelenmesi

	N	%
Anemi	71	56,0
Hiperkalsemi	25	19,8
Kreatininemi	40	31,7
Proteinüri (>500 mg)	91	72,2
Litik kemik lezyonu	90	71,4
Kompresyon kırığı	49	38,9

Hastalar ortalama 4 (1-7) kür VAD indüksiyon tedavisi aldı. Hastalardan 68'i (%53.9) ek olarak radyoterapi tedavisi aldı. Çalışma grubunda 78 hastaya OKHN ve/veya AKHN yapıldı.

VAD indüksiyon tedavisi verilen 38 hastada (%47.4) KHN öncesi en az VAD dışında bir basamak tedavi daha verilmiş olduğu saptandı. Hastaların aldıkları VAD kür sayısı ve VAD sonrası kök hücre nakli tipi ve dağılımları tablo 15 ve tablo 16 de gösterilmiştir.

Tablo 15: VAD kür sayısı

VAD kür sayısı	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
1,00	2	1,6
2,00	11	8,7
3,00	10	7,9
4,00	79	62,7
5,00	12	9,5
6,00	11	8,7
7,00	1	,8
Total	126	100,0

Tablo 16: KHN yapılan hastalar

	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Otolog	72	57,1
nonmyeloablatif allogeneik	3	2,4
otolog ve allogeneik	3	2,4
khn yok	48	38,1
Total	126	100,0

3.2 VAD tedavisi:

Hastaların sadece 1 tanesi 7 siklus VAD aldı. En sık 4 siklus VAD verildi. 79 hasta (%62.4).

VAD tedavisi; vinkristin 0.4 mg/gün 1 2 3 ve 4. günlerde iv. yavaş puşe, adriamisin 9mg/m²/gün 1 2 3 ve 4. günlerde, 100ml SF yada % 5 dekstroz içinde 1 saatlik infüzyon, deksametazon 40 mg/gün po.1-4 9-12 17-20.günlerde verildi. 27 hastada 2 siklus sonrası değerlendirme yapıldı. Hastaların 68'i (%53.9) u VAD tedavisine ek olarak kompresyon fraktörü yada kırık proflaksisi için radyoterapi tedavisi aldı. 38 (%47.4) VAD indüksiyon tedavisine ek olarak KHN öncesinde en az 1 basamak tedavi daha aldı. Bu hastalardan VAD dışında 3 basamak tedavi alan hastalar; 2 hasta hem lenalidomid thalidomid ve bortezomib almıştı, 2 hastada hem talidomid hem bortezomib hem de melfalan tedavisi aldı. VAD dışında 2 basamak tedavi alan hastalar; 3 hasta bortezomib + lenalidomid ,6 hasta melfalan +talidomid, 6 hasta talidomid + bortezomib aldı. VAD öncesi 1 basamak tedavi alan hastalar ise sadece 3 hasta melfalan 9 hasta talidomide 7 hasta bortezomib tedavisi aldı.

3.3 İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler ortanca (en yüksek-en düşük) ile ifade edildi. VAD yanıtı olan ve olmayan grupların karşılaştırmasında student-t test veya ki-kare testi kullanıldı. Toplam sağ kalım ve ilerlemesiz sağ kalım Kaplan-Meier analizi ile hesaplandı. Tüm testler SPSS 11.5 programı ile yapıldı ve anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ alındı.

3.4 Etik kurul onayı ve bütçe

Bu çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 15.06.09 da 371 sayı ile onay alınmıştır. Bu çalışma geriye dönük verilerin analizlerinden oluşmakta olup her hangi bir bütçe kullanımı gerekmemiştir.

4. BULGULAR

4.1 VAD tedavisi sonrası değerlendirmede elde edilen değerler

Tedavi sonrası VAD'ın etkinliğini değerlendirmede ve hedef organ zedelenmesinin düzelmesini göstermede anlamlı olan laboratuvar sonuçları kaydedildi. Bu değerler tablo 17 de gösterildi.

Tablo 17: VAD tedavisi sonu elde edilen değerler

	ortanca	En düşük	En yüksek
Hb	12,0	7,0	16,4
BK	6200,0	1800,0	13300,0
PLT	282000,0	13000	955000
LDH	206,0	97,0	670,0
Albumin	4,1	2,9	6,7
Globulin	2,9	1,0	11,2
Kreatinin	1,0	0,5	11,3
Kalsiyum	9,0	6,1	13,4
ESH	52,0	4,0	157,0
CRP	3,0	0,0	130,0
β2 mikroglobulin	1.507	0.100	28.8
Proteinüri	238,5	0,5	6771,0
Ccr	80,0	0,5	180,0
KİB plazmaca hücresi (%)	9,0	0,0	90,0

VAD tedavisi sonrası bakılan bu değerlerde tümör yükünü ve böbrek hasarının önemli göstergesi olan B2M'nin tanı anındaki ortanca değeri 2.745 iken VAD tedavisi sonrasında 1.5 değerine gerilediği saptandı. Aynı şekilde IL-6 etkisi ile karaciğerden salgılanan ve prognostik önemi olan CRP ortanca değerinin de tanı anında 6 iken tedavi sonrası 3'e gerilediğini görüyoruz. Hedef organ zedelenmesinin

göstergesi olan değerlerde de VAD sonrası düzelme olduğu saptanmıştır. Tanı anı ortanca Hb değeri 9.9 iken tedavi sonrası 12 ortanca albümin düzeyi tanı anında 3.7 iken tedavi sonrası değeri 4.1 e yükselmiştir. Ortanca kalsiyum değerinde farklılık (tanı anında ve tedavi sonrası ortanca değeri 9.3)saptanmamıştır.

Proteinüri tanı anı ortanca değeri 346 iken tedavi sonrası 238 ve kreatinin klerensi tanı anında 74 iken tedavi sonrası 80 ‘e yükselmesine karşın kreatinin değerinde farklılık (tanı anında ve tedavi sonrası ortanca değeri 1) saptanmadı. En önemli değişiklik tedavi yanıt değerlendirmesinde büyük önemi olan kemik iliğinde plazma hücre oranında olmuştur. Tanı anında kemik iliğinde ortanca plazma hücre yüzdesi ortanca %50 iken tedavi sonrası % 9’ a gerilediği saptandı.

Ig G ve Ig A tipi MM hastalarında VAD tedavisi sonu monoklonal immünglobülin düzeyleri kaydedildi. Tedavi yanının belirlenmesinde tek başına bile çok büyük önemi olan immünglobulin düzeylerinde önemli düşüş saptandı. Ig G tipi MM hastalarında ortanca monoklonal Ig G düzeyi tanı anında 4666 iken tedavi sonrasında 1800 saptandı. Ig A tipi MM hastalarında da ortanca monoklonal Ig A düzeylerinde anlamlı düşüş saptandı. Tanı anında ortanca Ig A düzeyi 2180 iken tedavi sonrası 736 saptandı. Monoklonal immünglobülinlerin tedavi sonrası düzeyleri tablo 18 de gösterilmiştir.

Tablo 18 : VAD tedavisi sonrası immünglobülin serum düzeyleri

MM tipi	Ortanca	En düşük	En yüksek
Ig G (n=73)	1800,0	160,0	14900,0
Ig A (n=25)	736,0	105,0	5450,0

Hafif zincir tipine göre kappa ve lambda hafif zincir tipi MM hastalarında VAD tedavisi sonrası serum düzeylerine bakıldı. Yanıt değerlendirmesinde büyük önemi olan SHZ ve SKLO ortanca değerleri tanı anı ve tedavi sonu değerleri karşılaştırıldığında anlamlı düşüş olduğu saptandı. Tanı anı ve tedavi sonu SHZ düzeyleri tablo 19 da gösterildi. SHZ düzeyleri tanı anında 47 hastada

değerlendirilmişti bu nedenle tedavi sonu düzeyler değerlendirilirken bu hastalar dikkate alındı.

Tablo 19: Hafif zincir tipine göre kappa ve lambda hafif zincirlerinin tanı anı ve tedavi sonu serum düzeylerinin karşılaştırması

MM hafif zincir tipi n=47		ortanca	En düşük	En yüksek
Kappa hafif zincir tipi	Serbest kappa tanı anı tedavi sonu	171.0 21.8	8.7 5.0	9190 1400.0
	Serbest lambda tanı anı tedavi sonu	8.5 12.0	0.25 5.0	113.0 95.0
	SKLO tanı anı tedavi sonu	13.8 1.71	1.67 0.13	466.5 181.4
Lambda hafif zincir tipi	Serbest lambda tanı anı tedavi sonu	243.0 64.8	6.0 3.9	11 100 12 200
	Serbest kappa tanı anı tedavi sonu	9.3 10.0	0.7 5.0	181.0 227.0
	SKLO tanı anı tedavi sonu	0,01 0,19	0,047 0,01	4,33 4,2

4.2 VAD tedavisi yanıtları

VAD tedavisi sonunda 23 (%18.3) hastada serumda monoklonal proteinin kaybolduğu saptandı. 48 (%38.1) hastada kemik iliği plazma hücresinin % 10' un altına düştüğü saptandı.

Tablo 20 de verildiği gibi anemi ($p=0.002$), hiperkalsemi ($p=0.007$), kreatinemi ($p < 0.001$) ve proteinüri ($p < 0.001$) ile tanımlanan hedef organ zedelenmelerinde belirgin azalma kaydedildi.

Tablo 20: Tanı anı ve VAD tedavisi sonrasında uç organ zedelenmesinin sıklıkları

Hedef organ zedelenmesi	Tanı anında n/%	VAD tedavisi sonunda n/%	P
Anemi	71 / 56,0	30 / 23,8	=0,002
Hiperkalsemi	25 / 19,8	3 / 2,4	=0,007
Kreatininemi	40 / 31,7	19 / 15,1	<0,001
Proteinüri (>500 mg)	91 / 72,2	21 / 16,7	<0,001

VAD tedavisi sonrasında yanıt oranları kaydedildi. %15.1 hastada tam yanıt % 31.7 hastada kısmi yanıt saptandı. VAD yanıtları tablo 21 de gösterilmiştir.

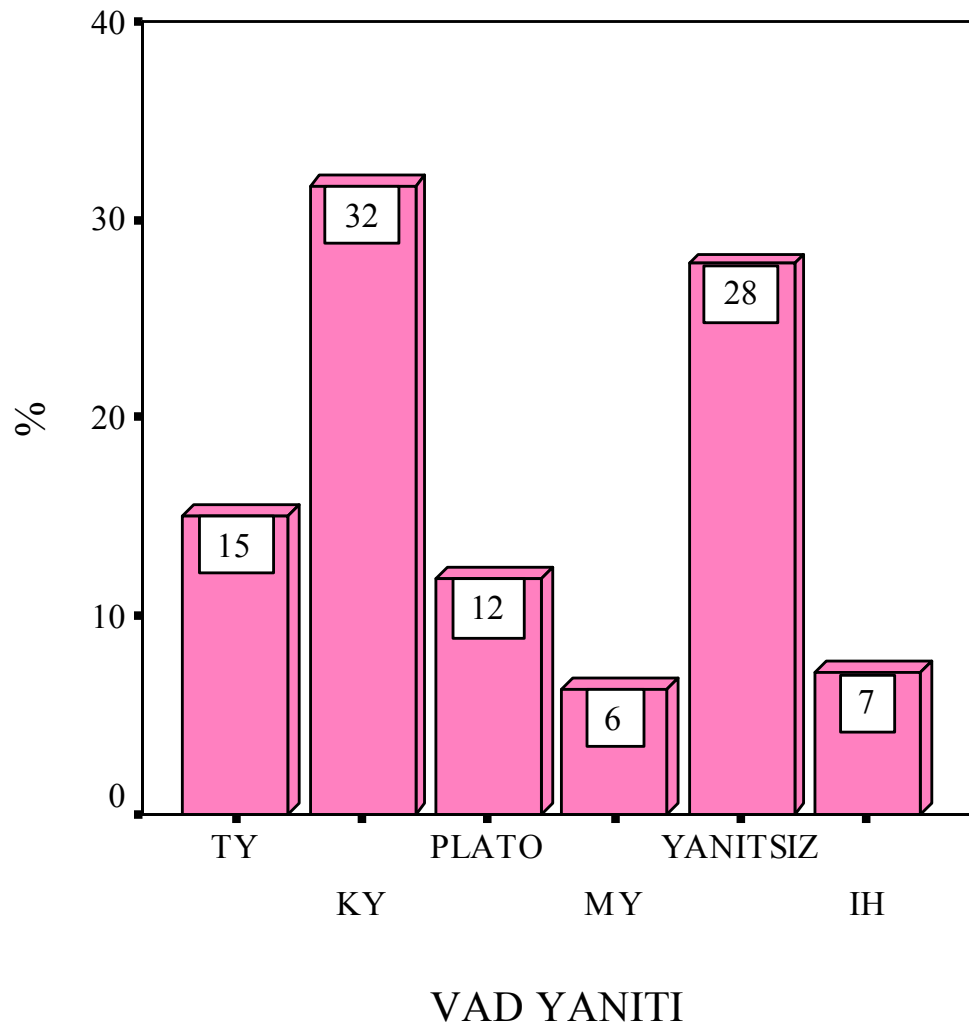
Tablo 21: VAD tedavi yanıt oranları

Yanıtlar	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
TY	19	15,1
KY	40	31,7
PLATO	15	11,9
MY	8	6,3
YANITSIZ	35	27,8
IH	9	7,1
Total	126	100,0

Yanıt değerlendirmesinde TY, KY ve plato elde edilen hastalar VAD yanıtı olan MY yanıtı ve İH değerlendirilen hastalar ise VAD yanıtı olmayan hastalar olarak tanımlandı.

VAD tedavisi sonunda toplam yanıt 74 (%59) hastada sağlandı. 52 (%41) hastada ise yanıt sağlanamadı. VAD tedavisinin yanıt oranları şekil 1 de gösterildi.

şekil 1: VAD tedavi yanıt oranları



4.3 VAD yanıtı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması :

VAD tedavisine yanıtı göre hastaları iki kola ayrıldı. Grup 1; yanıt alınan hastalar(n=74), grup 2; yanıt alınmayan hastalar (n=52). Grup 1 ve grup 2 hastalar yaş cinsiyet evre MM tipi ve risk derecelendirmesine ve 13q delesyon varlığına göre karşılaştırıldı (tablo 22).

Hastalardan yanıt alınan grupta ortalama yaşın yanıt alınamayan gruptan daha düşük (53' e 57.5) olduğu görüldü ve $p < 0.05$ ile anlamlı saptandı. Her iki grupta da erkek sıklığı olduğu görüldü ancak $p > 0.05$ ile anlamlı bulunmadı bunu da tanı anında erkek hastaların kadınlardan daha çok sayıda (76'ya karşın 50) olması ile açıklayabiliriz.

MM tipine göre bakıldığında her iki kolda da tam immünglobülin tipi MM in hafif zincir tipi MM 'a kıyasla ve Ig G nin de Ig A ve Ig D' e kıyasla daha sık olduğu görüldü ve anlamlı saptanmadı bu da yine aynı şekilde tanı anında tam immünglobülin tipinin hafif zincir tipine göre ve Ig G nin Ig A'ya kıyasla daha sık olması ile açıklanabilir. Hafif zincir tipine göre değerlendirildiğinde 1. kolda kappa sıklığı 2.kolda lambda sıklığı saptandı ve lambda hafif zincir tipinde yanıt oranları diğer tam immünglobülin tiplerine ve kappa hafif zincir tipine göre anlamlı kötü bulundu ($p=0.01$).tüm bu sonuçlardan anlaşıldığı üzere lambda hafif zincir tipi dışında tam immünglobülin tipine ve kappa hafif zincir tipinin VAD yanıtı olan ve olmayan grupta bir farkı olmadığı saptandı. Evre ye göre her iki grup karşılaştırıldığında her iki grupta da evre 3 ve evre A 'nın sıklığı görüldü ve $p > 0.05$ ile anlamlı saptanmadı yine anlamlı olmaması tanı anı evre A ve evre 3 sıklığı ile açıklanabilir.

Risk derecelendirmesine göre karşılaştırdığımızda her iki kolda da yüksek risk sıklığı saptanmış ve anlamlı saptanmamış. 13 q delesyonuna göre değerlendirmede kötü prognostik faktör olan 13 q delesyonu beklendiği gibi yanıt alınamayan kolda daha sık saptandı ($p < 0.05$ ile anlamlı saptandı). 13q delesyonu olan grupta ortalama İSK 6 (0-33) ay saptandı ve 13 q delesyonu olmayan gruba göre anlamlı kısa bulundu($p < 0,01$).

Tablo 22: VAD yanıtı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	VAD yanıtı var (n=74) Grup 1	VAD yanıtı yok (n=52) Grup 2	P
Yaş	53,0 (31,0-70,0)	57,5 (26,0-78,0)	<0,05
Cinsiyet (kadın/erkek)	28/46	22/30	AD
MM tipi (tam Ig/hafif zincir tipi)	57/16	44/8	AD
Ig tipi (G/A/D)	41/15/1	32/10/2	AD
Hafif zincir tipi (kappa/lambda)	51/22	25/27	=0,01
Evre (I/II/III)	7/7/60	3/9/40	AD
Evre (A/B)	58/16	37/15	AD
Risk (düşük/orta/yüksek)	19/25/30	10/12/30	AD
13 q delesyonu (+/-)	4/70 (% 5.7)	7/45 (%15.5)	<0,05

MM da tanı evreleme hedef organ zedelenmesi risk derecelendirmesi ve tedavi yanıtının belirlenmesinde büyük önemi olan parametreler VAD tedavisine yanıtı olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldı. Her iki grupta tam kan sayımı albümin,globülin,kalsiyum, LDH, ESH , CRP, proteinüri, B2M monoklonal Ig G ve monoklonal Ig A ortancadüzeylerindeki değişimde anlamlı fark saptanmadı. Buna karşın kreatinin klerensi ve kemik iliği biyopsisi plazma hücre yüzdesindeki değişimde iki grup arasında anlamlı farklı (her iki parametre için $p<0.05$) saptandı. Kreatinin klerensi ortanca değeri yanıt alınan grupta 76 iken yanıt alınamayan grupta 66.5 ve KİB plazma hücre yüzdesinin ortanca değeri yanıt alınan grupta %40 iken yanıt alınamayan grupta % 60 saptandı. Bu parametrelerin her iki gruptaki ortanca değerlerinin değişimleri ve istatistiksel anlamlılıkları tablo 23 de gösterilmiştir.

Tedavi yanıtını belirlemede büyük önemi olan monoklonal immünglobülin ortanca düzeylerinde ve tümör kitlesini gösteren ve risk derecelendirmesinde

kullanılan B2M ve CRP ortanca düzeylerinde beklenen anlamlı farklılığın saptanmamış olması dikkat çekmektedir.

Tablo 23: VAD yanıtı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

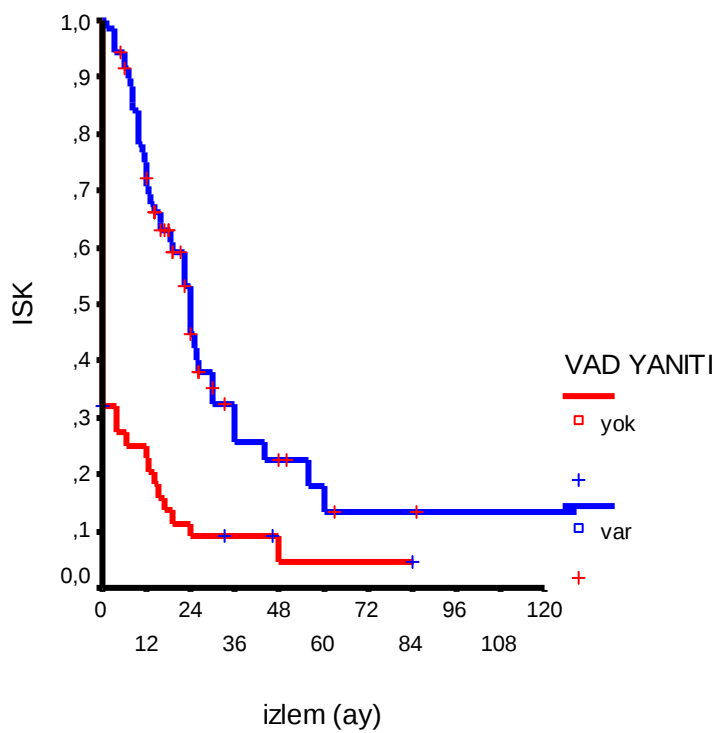
	VAD yanıtı var(n=74)	VAD yanıtı yok (n=52)	P
Hb	9,9 (4,3-17,7)	9,7 (5,0-14,9)	AD
PLT	247000 (40000- 771000)	207000 (64000- 660000)	AD
Kreatinin	1,0 (0,5-12,7)	1,2 (0,6-7,8)	AD
Albumin	3,8 (1,5-5,2)	3,5 (2,1-5,0)	AD
Globulin	5,7 (1,5-11,9)	4,7 (1,9-12,7)	AD
Kalsiyum	9,4 (7,6-17,0)	9,0 (5,8-17,0)	AD
LDH	204,0 (77,0-1135,0)	214,0 (50,0-1235,0)	AD
ESH	90,0 (1,1-165,0)	95,0 (12,0-168,0,0)	AD
CRP	6,0 (0,0-122,0)	6,0 (0,0-373,0)	AD
β2 mikroglobulin	2800,0 (100,0- 200000)	2625,0 (100,0- 38100)	AD
KİB plazma hücresi	40,0 (1,0-100,0)	60,0 (5,0-100,0)	<0,05
Proteinüri	456,0 (10,0-25000)	333,5 (10-13000)	AD
Ccr	76 (5-140)	66,5 (5-130)	<0,05
Monoklonal Ig A	3820,0 (792,0- 8040,0)	3477,0 (370,0- 5670,0)	AD
Monoklonal Ig G	4825,0 (689,0- 38700,0)	3920,0 (792,0- 11700)	AD

4.4 Sağkalım analizleri

VAD tedavisini takiben ortanca 31 (3-204) ay izlem süresinde ortanca TSK 72 (3-204) ay ve ortanca İSK 12.6(0-202) ay hesaplandı. VAD tedavisi sonrası yanıt olan ve olmayan hastalar iki gruba ayrıldı. Bu gruplarda İSK ve TSK ortanca

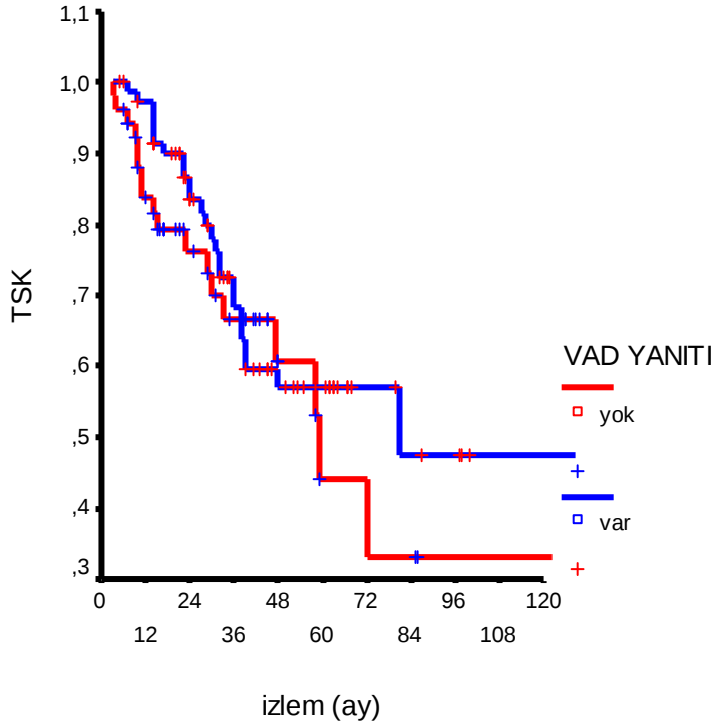
değerleri karşılaştırıldı. VAD yanıtı olan hastalarda , ortalanca İSK 24 (1.0-202.0) ay, VAD yanıtı olmayan hastalarda ise ortalanca İSK 0(0-84) hesaplandı. Bu sonuçlarda anlaşıldığı üzere VAD yanıtı olmayan hastalarda İSK, VAD yanıtı olan hastalara göre anlamlı kısa bulundu ($p < 0.001$). VAD yanıtı olan ve olmayan hastalarda izlem süresi ile İSK düzeyleri şekil 2 de gösterilmiştir.

Şekil 2: VAD yanıtı olan ve olmayan hastalarda İSK



TSK analizlerine bakıldığında ise VAD yanıtı olan grupta ortalanca TSK 81 (5.0-204.0) ay, VAD yanıtı olmayanlarda ise ortalanca TSK 59.0 (3.0-122.0) ay hesaplandı ve $p > 0.05$ ile anlamlı saptanmadı (şekil 3).

Şekil 3. VAD yanıtı olan ve olmayan hastalarda TSK

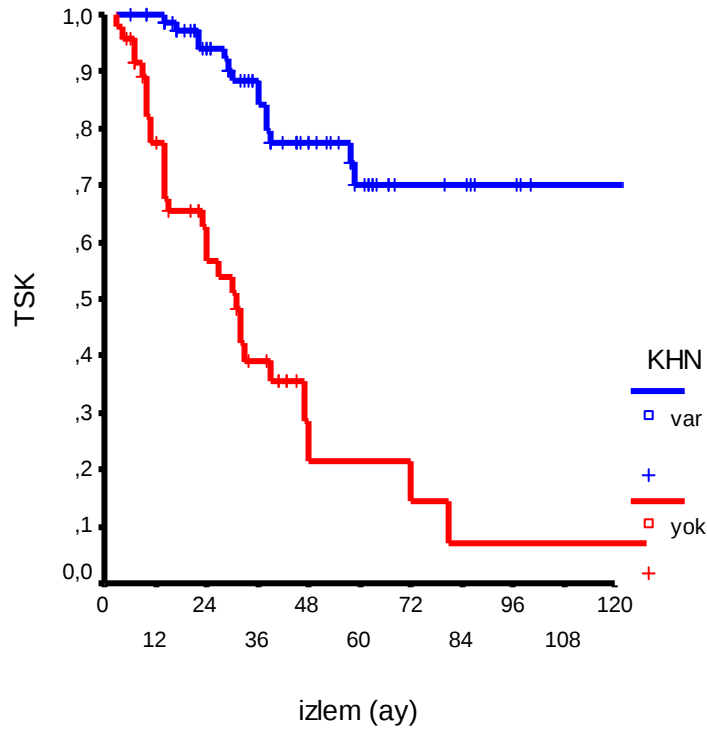


4.5 VAD sonrası KHN durumuna göre sağ kalım analizleri.

VAD veya diğer indüksiyon tedavisi sonrası KHN yapılması en küratif tedavi olarak kabul edilmektedir. Bizim 126 hastamızda VAD sonrası KHN durumlarına baktığımızda 78 hastaya (72 hastaya OKHN 3 hastaya non- myeloablatif AKHN 3 hastaya da OKHN VE AKHN) KHN yapıldı. 48 hastaya ise ek sistemik hastalık durumları ileri yaş olması ya da hastaların kabul etmemesi nedeni ile KHN yapılmamış. Kemoterapi+ KHN (OKHN ve/veya AKHN) ile tedavi edilen hastalarda ortalama TSK'ya (6.0-122.0)) ulaşılmadı ve kemoterapi ile tedavi edilenlere göre ortalama TSK 31.0 (3.0-24.0) aybelirgin uzun bulundu ($p<0.001$).

Sadece kemoterapi ile tedavi edilen hastalarla kemoterapi sonrası KHN (OKHN ve /veya AKHN) ile tedavi edilen hastalarda izlem süresi ve TSK şekil 4 de gösterilmiştir.

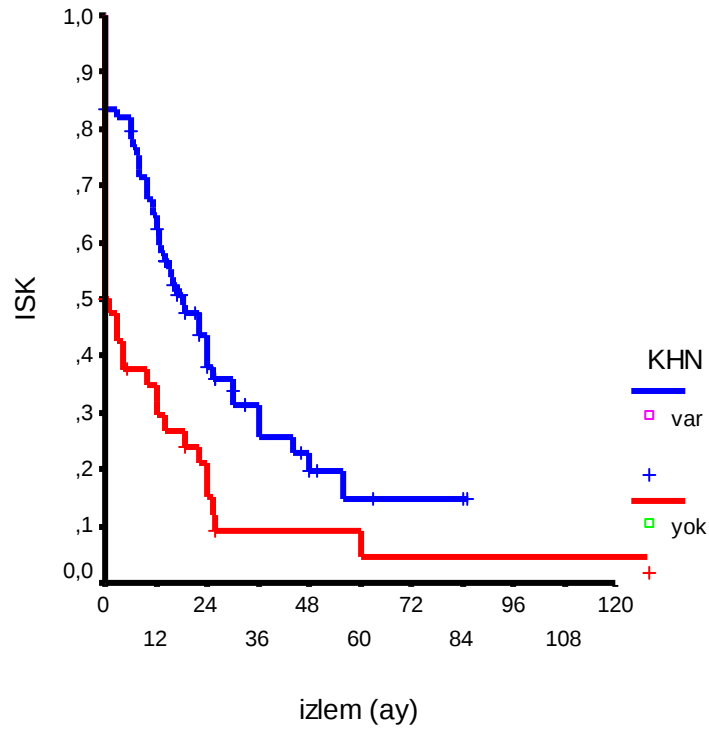
Şekil 4: VAD ve VAD+ KHN (OKHN ve/veya AKHN) ile tedavi edilen hastalarda TSK



VAD + KHN (OKHN ve/veya AKHN) ile tedavi edilenlerde ortalama İSK 18.4 (0-85.0) ay kemoterapi ile tedavi edilenlerde ise ortalama İSK 0 (0-202.0) ay olarak hesaplandı.

İSK VAD + KHN (OKHN ve/veya AKHN) ile tedavi edilenlerde kemoterapi ile tedavi edilenlere göre anlamlı olarak ($p<0.001$) uzun bulundu (şekil 5).

Şekil 5: VAD ve VAD+ KHN (OKHN ve/veya AKHN) ile tedavi edilen hastalarda



İSK

5- TARTIŞMA

5.1 VAD tedavisi sonrasında yanıt oranları ve sağ kalım analizleri.

Bu çalışmada 126 MM hastasında VAD tedavisi ile EBMT kriterlerine göre, toplam yanıt 74 (%59) hastada sağlandı. 52(%41) hastada ise yanıt sağlanamadı. Tam yanıt oranı % 15, kısmi yanıt oranı % 32, plato % 12, minimal yanıt % 6, yanıtız %28, ilerleyici hastalık %7 olarak saptandı. Toplam ortalama İSK 12,6 ay, ortalama TSK 72 ay saptandı. VAD tedavisine yanıt alınan grupta ise ortalama İSK 24 ay ve ortalama TSK 81 ay bulundu. VAD tedavisine yanıt alınan hastalarda, daha iyi İSK süreleri sağlanırken, TSK da anlamlı fark olmadığı görüldü. VAD öncesi yalnızca 4 hasta 1 basamak (3 hasta MP, 1 hasta talidomid + deksametazon almıştı ve bu hastalarda VAD tedavisine de yanıt alınamadı) tedavi aldığı için bu elde edilen yanıt oranları ve sağ kalım süreleri tamamen VAD tedavisini yansıtmaktadır. VAD tedavisi MM da remisyon indüksiyon amacı ile bir çok merkezde yaygın olarak uygulanmaktadır. Hastalarımızda TY' in % 15 olduğu ve literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında diğer çalışmalara kıyasla görece olarak üstün bir yanıt oranı olduğu anlaşılmıştır. Ortalama İSK 24 ay saptandı ve literatür bilgilerine bakıldığında diğer çalışmalarla benzer olduğu görüldü.

Hastalar diğer ileri evre ve yüksek riskli gruplarla karşılaştırıldığında klinik özellikleri açısından çok da farklı değildir. Bu durumda bu görece yüksek TY oranını açıklayabileceğimiz tek etken hastaların daha genç popülasyonda olmasıdır. Hastalarımızın büyük çoğunluğuna 4 siklus VAD verilmiş olmasına karşın % 15 oranında TY elde edildiği görülmektedir bu da remisyon tedavisinde 4 kürden VAD verilmemesini destekleyen bir bulgudur.

Literatür bilgilerine göre VAD kombine tedavisi ile toplam yanıt oranı %39-%84 arasında, İSK 4-18 ay arasında ve TSK 4-128 ay arasında bildirilmektedir (14-20). Diğer kombine kemoterapi protokolleri ile karşılaştırıldığında ise remisyona giriş süresi daha kısa olmakla birlikte, remisyon süresi veya toplam sağ kalım süresinde anlamlı farklılık olmadığı bildirilmektedir. Toksikite nedeni ile 4 siklus sonrası ara verilmesi, VAD ın etkinliğini azaltıyor olabilir. (21). Bizim hastalarımızın % 68'inin 4 siklus VAD almış olmasına karşın iyi TY ve İSK elde edildiği görüldü.

VAD tedavisini diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştıran bir çok çalışma bulunmaktadır.

Çok merkezli randomize bir çalışmada ilk basamak MP ve ilk basamak VAD tedavileri karşılaştırılmıştır. Hastalar her iki grupta prognostik açıdan benzerdir. MP de toplam yanıt % 53 , VAD da % 47 saptanmıştır. Ortanca TSK, MP’de 36,5, VAD da 29 ay, olarak saptanmıştır. Yanıt oranları ve TSK sürelerinde anlamlı fark olmadığı anlaşılmıştır(22).

Zimenez ve ark. yaptığı bir çalışmada da ilk basamak olarak VAD tedavisi alan hastalarla ilk basamakta talidomid+deksametazon alan hastaların yanıt oranları karşılaştırılmıştır. Talidomid + deksametazon alan grupta toplam yanıt 84.3% (TY % 19, KY %47) , VAD alan grupta toplam yanıt 55% (TY%16, KY %34) saptanmıştır (94). Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi hastalar çoğunlukla ileri evre ve yüksek riskli lmasına karşın VAD ile elde edilen tam yanıtın, bizim elde ettiğimiz tam yanıtla benzer olduğunu görüyoruz. Diğer yandan talidomid deksametazon birleşimi VAD’ a göre TY elde etmede daha üstündür.

5.2 VAD tedavisi öncesi değişkenlerle tedavi yanıtının ilişkisinin değerlendirilmesi

MM biyolojisi oldukça karmaşık olup prognozu da değişkendir. Prognozla ilişkisi gösterilen faktörlerin sayısı giderek artmaktadır (44). Bunlar klinikte tümör yükünü ve malignitenin proliferasyon hızını gösteren faktörlerdir. İlk ve yaygın olarak kullanılan faktör Durie-Salmon evreleme sistemidir. Bununla beraber önemli prognostik kriterler B2 mikroglobülin düzeyi, yaş, serum albümin düzeyi, CRP, kreatinin klerensi olarak bilinmektedir (60).

Bizim hasta grubumuzda VAD yanıtı ile B2M düzeyleri, evre , CRP, risk derecelendirmesi arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Tek elde edilen iyi İSK ve TY’ la ilişkilendirebileceğimiz prognostik faktörün düşük ortanca yaş olduğunu görüyoruz. Hastalardaki kötü prognostik kriterlerin birbirleri ile olan ilişkisini analiz ettiğimizde hepsinin birbirinden bağımsız olduğu anlaşıldı.

Bir çalışmada relaps ve primer refrakter MM hastalarına VAD tedavisi verildikten sonra toplam yanıtın %60 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada prognostik faktörlerin yanıtla

olan yansımasına bakılmış ve sadece tanı anı düşük B2M düzeylerinin olduğu hastalarda daha iyi yanıt alındığı gösterilirken evre, yaş, serum albümin düzeyi gibi diğer prognostik faktörlerin yanıtla anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür (95). Bizim çalışmamızda yüksek ortanca B2M düzeylerine karşın bu çalışmadan daha iyi yanıt elde edilmiş olması da B2M düzeyinin elde ettiğimiz yanıtlara etkisinin anlamlı olmadığını desteklemektedir. Yüksek B2M düzeylerine karşın elde ettiğimiz bu iyi TY 'ı yine hastaların çoğunun genç popülasyonda olması ile açıklayabiliriz.

Çalışma grubumuzda VAD tedavisine yanıt ile monoklonal protein ve SHZD de anlamlı gerileme ve anormal SKLO da anlamlı düzelme olduğu görüldü. Ancak anormal SKLO da düzelmenin lambda tipinde daha kötü olduğu görüldü. Hafif zincir olarak lambda sekrete eden MM hastalarımızda yanıt oranları anlamlı olarak düşük kalmıştır.

SKLO 'nın tedavi sonrası normale dönmesinin TY' nin kuvvetli göstergesi olduğu ve elde edilen yanıtın devam süresi ile de yakın ilişkisi olduğu düşünülmektedir (96).

Çalışma hastalarımızda anormal SKLO'nın, hastalık yükünü yansıtan kreatinin, LDH, KİB plazma hücresi, $\beta 2$ mikroglobulin, LDH, kreatinin, KİB , Hb gibi parametrelerle herhangi bir ilişkisi saptanmadı.

Kyle ve ark. yaptığı bir çalışmada 1027 yeni tanı MM hastasında SHZD lerinin prognozla yakın ilişkisi gösterilmiştir. Buna karşın lambda hafif zincir sekrete eden ve kappa hafif zincir sekrete eden hastalarda sağ kalımların anlamlı farklı olmadığı saptanmıştır (97).

Bizim hasta grubumuzda, lambda tipinde daha kötü yanıt alınmış olmasını hastaların klinik özelliği ile açıklayabiliriz.

Yeni tanı alan MM' li hastalarda yapılan çalışmalarda SKLO'nun kreatinin, LDH, KİB plazma hücre infiltrasyonu ile pozitif ilişkili, SHZD'nin $\beta 2$ mikroglobulin, LDH, kreatinin, KİB plazma hücre infiltrasyonu ve idrar M proteinin miktarı ile pozitif, Hb ve PLT ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir (98). Son yapılan prognostik çalışmalar, serum SHZ düzeyleri serum SKLO' nın MM evreleme sistemine albümin ve B2 mikroglobülinin yanı sıra eklenmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışma grubumuzda VAD tedavisi sonunda 23 (%18.3) hastada serumda monoklonal proteinin kaybolduğu saptandı . Buna karşın elde edilen TY oranının % 15 olmasını 1. siklus

sonrası da değerlendirme yapılmış olan bazı hastalarda monoklonal proteinin kaybolması ancak 2. siklus sonrası değerlendirmede tekrar monoklonal proteinin pozitifleşmesi ile açıklayabiliriz.

Mc Laughlin ve ark. yaptığı bir çalışmada ise serum myelom proteini yalnızca deksametazon ile tedavi edilen olguların % 3 ünde VAD ile tedavi edilenlerin % 8 inde ,immünfiksasyon elektroforezi ile , kaybolmuş olarak saptanmıştır .(99). VAD ile immünfiksasyon negatifliğinin çok zor olduğu dikkate alınırsa, bizim elde ettiğimiz bu oranlar (%18,3 hasta) VAD tedavisi ile elde edilebilecek en iyi bir sonuç olarak ele alınabilir.

Çalışmamızda, 13 q delesyonu olan hastalarda yanıtın ve İSK' nın anlamlı olarak daha kötü olduğu görüldü. 13 q delesyonu olmayan hastalarda ortalama İSK 12 ay iken 13q delesyonu olan hastalardaki ortalama İSK 6 (0-33) ay bulundu. 13q delesyonu varlığının diğer kötü prognostik faktörlerle herhangi bir bağlantısı olmadığı saptandı.

Tricot ve ark. yaptığı bir çalışmada yüksek doz tedavi ile elde edilen yanıtlar 13q durumuna göre elde edilen yanıtlarla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada karyotip anomalisi olan 178 yeni tanı MM hastasına 2 ya da 3 siklus VAD sonrası OHKHN ile 200mg/ m² melfalan tedavisi verilmiştir. Birinci OHKHN sonrası en az KY elde edilen hastalara 2. Kez OHKHN ile 140 mg/m² melfalan verilmiş. 13q delesyonu olan grupta toplam yanıt %27 saptanırken, 13q delesyonu olmayan grupta toplam yanıt % 48 olarak saptanmış. İki kez OHKHN yapılmasına karşın 13 q delesyonu olmayan hastalardaki toplam yanıtın görece olarak düşük bulunması bu hastalarda diğer kromozomal anomalilerin olması ile açıklanabilir. 13 q delesyonu olan grupta İSK anlamlı kısa bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca 13q delesyonu varlığının diğer kötü prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmış ve aralarında bir bağlantı olmadığı gösterilmiş (100). 13 q delesyonu bulunan hastalar, yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre transplantasyonuna karşın olumsuz bir prognoz göstermektedirler (82).

Tanı anında renal yetmezlik olması kötü prognostik faktördür. Bizim çalışmamızda tanı anında hastaların % 25' i evre B idi. VAD yanıtı ile kreatinin klerensinde anlamlı düzelme elde edildi. Evre B olan hastalarda yüksek oranda VAD yanıtı ile normal serum kreatinin değerleri elde edildi.

VAD tedavisi tanı anında saptanan renal yetmezliği potansiyel olarak düzeltmek amacıyla ön planda düşünülmektedir. Hem bizim çalışmamızda hem de birçok çalışmada VAD tedavisinin renal yetmezlikte hızlı bir düzelme sağladığı görülmüştür.

Tedavi sonrası alınan iyi yanıtlarla kreatinin klerensinde anlamlı düzelme olduğu bazı çalışmalarda da gösterilmiştir. Bir çalışmada ilk basamak VAD ile tedavi edilen MM hastalarında toplam % 67 oranında yanıt alınmış ve yanıt alınan tüm evre II-B ve evre III-B hastalarda kreatinin klerensinin normal değerlere geldiği görülmüştür(16).

Hasta grubumuzda 2. siklus VAD sonrası değerlendirmede KİB çok nadir hastada yapıldığı için 2. siklus sonrası alınan iyi yanıtların KİB de plazma hücre oranına yansımaları gösterilememiş olmasına karşın VAD tedavisine alınan iyi yanıtla KİB plazma hücre oranında anlamlı gerileme olduğu saptandı. KİB plazma hücre yüzdesinin ortanca değerinin VAD yanıtı ile anlamlı oranda gerilediği %38 hastada kemik iliği plazma hücresinin % 10' un altına düştüğü saptandı.

Patriarca ve ark. yaptığı bir çalışmada 2 siklus VAD sonrası KİB de plazma hücre yüzdesinde % 50 den fazla azalma olduğu gösterilmiştir(102). Bizim çalışmamızda 2 siklus sonrası değerlendirme olmamakla beraber 4. siklus sonrasında % 50 den fazla azalma olduğu saptandı.

Hasta grubumuzda, tedavi sonrası alınan yanıtla anemi , hiperkalsemi , kreatinemi ve proteinüri ile tanımlanan hedef organ zedelenmelerinde belirgin azalma kaydedildi. Literatür bulgularında kemik lezyonları , monoklonal protein seviyesi, hiperkalsemi, anemi, albümin düzeyi ve kemik iliği plazma hücre oranı myeloma hücre kitlesi ile ilişkilidir (4, 43-48) .

5.3 VAD tedavisi sonrası KHN'nin sağ kalıma katkısı

MM 'li hastalarda indüksiyon tedavisi ardından yapılan OHKHN' nin konvansiyonel tedaviye göre yanıt oranlarına İSK ve TSK'a olumlu katkısı bilinmektedir (13,29-30,33,72-75,84) .

126 MM hastamızdan 78 (%61,9) hastaya OHKHN ve/veya AHKHN yapıldı. Hastaların % 52' sinde VAD dışında ek tedavi ihtiyacı olmadan KHN yapıldığı saptandı. Ortanca TSK' a ulaşamadı, ortanca İSK 18 ay saptandı ve VAD sonrası yapılan KHN ' nin

TSK ve İSK ‘ı anlamlı olarak uzattığı görüldü. Ancak hastaların % 48’i VAD sonrası en az bir basamak tedavi aldığı için, bu tedavilerle elde edilen yanıtların yüksek doz tedavi sonrası elde ettiğimiz yanıtlara yansması sonuçları değiştiriyor olabilir. Elde ettiğimiz İSK ve TSK ların B2M ve evre ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisi saptanmadı.

Otolog periferik kök hücre desteğinde yüksek doz kemoterapi verilecek hastalarda periferik kök hücre aferezinin başarılı olarak yapılabilmesi için ilk tedavi seçeneği olarak hematopoetik kök hücre zedelenmesi yapmayan ilaçlarla remisyon indüksiyonu sağlanması önerilen bir yaklaşımdır. Bu amaçla VAD tercih edilen bir ajandır (1,23,85,86,104). Bizim çalışmamızda da VAD tedavinse bağlı myelosüpresyon çok düşük oranda ve grade 1-2 olarak saptandı.

Literatürde VAD veya diğer indüksiyon tedavileri sonrasında verilen yüksek doz tedavilerin sağ kalım analizlerini karşılaştıran çok sayıda çalışmada farklı farklı sonuçlar elde edilmektedir (105) .

Çalışmamızda VAD sonrası yüksek doz tedavi ile hem İSK da hem de TSK da anlamlı uzama elde edilmiştir. VAD tedavisi ile TSK da anlamlı uzamanın elde edilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Child ve ark. yaptığı bir çalışmada karmustin ve siklofosfamid gibi ajanları da içeren çoklu kombine tedavilerle , VAD tedavisi sonrası yüksek doz tedavi ile karşılaştırılmıştır. Standart tedavi alan grupta TY % 8 , KY % 40 , VAD sonrası yüksek doz tedavi alan grupta TY % 44, KY% 42 saptanmış ve TY da anlamlı fark olmasına karşın KY da anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Standart tedavi alan grupta ortalama İSK 19,6 ay, VAD sonrası yüksek doz tedavi alan grupta ise ortalama İSK 31 ay bulunmuştur. Standart tedavi alan gruba göre VAD sonrası yüksek doz tedavi alan grupta İSK süresi anlamlı uzun bulunurken, TSK süresi karşılaştırıldığında anlamsız kabul edilmiştir (77). Bu çalışma ışığı altında değerlendirildiğinde çoklu kombine tedavi ile düşük TY ve görece olarak kısa İSK saptanmış olması, çoklu kombine tedavileri remisyon indüksiyon tedavi seçeneği olmaktan uzaklaştırmaktadır.

M. Attal ve ark. yaptığı bir çalışmada VMCP ve BVAP yoğun bileşim kemoterapisi tedavisi ile yüksek doz tedavi karşılaştırılmıştır. Yoğun çoklu kemoterapi alan grupta TY %5, KY %43, ortalama TSK 37,4 ay ortalama İSK 18 ay saptanırken, 5 yıllık TSK %

12 iken 5 yıllık İSK % 10 saptanmıştır. Yüksek doz tedavi alan grupta TY %22 , KY %43 ortanca İSK 27 ay, TSK -ulaşılamadı- , 5 yıllık İSK % 28, 5 yıllık TSK % 52 saptanmıştır. Yanıt oranları ve İSK ile B2M düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (70). Bu çalışmada standart tedavi ile elde edilen sonuçlar bizim VAD tedavisi ile benzer özellikler taşımakla beraber söz konusu çalışmada yüksek doz tedavi ile elde edilen ortanca İSK belirgin olarak yüksektir.

Retrospektif bir çok çalışma analizi ile standart indüksiyon tedavisi ve sonrasında OKHN yapılanlarda ortanca İSK 25 ay civarında saptanmıştır (106). Yüksek doz tedavi öncesi verilen indüksiyon tedavilerine göre elde edilen sağ kalım ve yanıt oranlarını karşılaştıran çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlardaki fark grupların karakteristik özelliklerinden ve evrelerinden ya da tedavi toksisitesinden kaynaklanıyor olabilir.

Michele Cavo ve ark. VAD veya talidomid+ deksametazon verilen hastalarda OKHN sonrası yanıt oranlarını karşılaştırılmıştır. VAD sonrası OKHN yapılan hastalarda toplam yanıt oranı % 52 iken, talidomid + deksametazon sonrası OKHN yapılan hastalarda toplam yanıt % 76 olarak bulunmuştur (107).

Bir başka çalışmada ilk basamak olarak VAD alan hastalarla , siklofosfamid ve deksametazon birleşim tedavisini alan hastalar yüksek doz tedavi sonrası karşılaştırılmıştır. VAD alan grupta TY % 80 , siklofosfamid-deksametazon alan grupta TY %81 saptanmış. Her iki grupta da ortanca İSK 29 ay, ortanca TSK 36 ay bulunmuştur (101).

VAD bileşim kemoterapisi, yakın yıllarda talidomid ve bortezomib gibi yeni etkin myelom ilaçları bulunana değin, yüksek doz tedavi öncesi remisyon indüksiyon tedavisi olarak kullanılmıştır. Gazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı' nda 126 MM hastasında elde edilen sonuçlar da VAD kemoterapisinin 126 hastada % 59 yanıt oranı ile etkin olduğunu ve yanıt veren hastalarda İSK' da anlamlı uzama olduğunu göstermektedir. Yüksek doz tedavi, intra venöz melfalan 200 mg/ m2 uygulanabilen hastalarda ise TSK uzamıştır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada VAD kemoterapisi +/- yüksek doz tedavi uygulanan 126 MM hastasında;

- 1- VAD tedavisi sonrası toplam yanıt 74 (%59) hastada sağlandı. 52 (%41) hasta da ise yanıt alınamadı. TY oranı % 15 , KY oranı % 32, Plato % 11,9 olarak bulundu.
- 2- VAD yanıtı olmayan hastalarda İSK, VAD yanıtı olan hastalara göre anlamlı kısa bulundu ($p < 0.001$). Her iki grup arasında TSK süresinde anlamlı fark saptanmadı.
- 3- Yanıt değerlendirmesinde SHZD ve SKLO' nın immünifikasyona ek olarak kullanılmasının yararlı olduğu tespit edildi.
- 4- Hafif zincir olarak lambda sekrete eden tüm MM olgularında (tam immünglobülin ve hafif zincir myelomu olan) VAD birleşim kemoterapisine yanıt anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.01$).
- 5- Yaşa göre bakıldığında yanıt alınan grupta ortalama yaşın, yanıt alınamayan gruptan anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. ($p < 0.05$)
- 6- 13 q delesyonu pozitif saptanan hastalar negatif saptanan hastalarla karşılaştırıldığında 13 q delesyonu pozitif saptanan hastalarda, daha düşük yanıt oranları saptandı ($p < 0.05$).
- 7- VAD sonrası KHN durumuna göre sağ kalım analizleri değerlendirildi. Kemoterapi + KHN (OKHN ve/veya AKHN) ile tedavi edilen hastalarda, TSK ve İSK süreleri sadece kemoterapi ile tedavi edilenlere göre anlamlı uzun bulundu.

7- ÖZET

Bu çalışma da MM tanısı alan ve ilk basamak VAD tedavisi alan hastalarda yanıt oranlarını, sağ kalım sürelerini, VAD yanıtının prognostik kriterlerle olan ilişkisini ve VAD sonrası yapılan KHN'nin sağkalım sürelerine olan katkısını göstermeyi amaçladık. Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda ve/veya Kök Hücre Nakil Birimi'nde 02,09,99 - 01,12,09 tarihleri arasında takip edilen 133 MM hastasının, dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalarda VAD yanıtı belirlenmeden izlemiden çıkan 7 hasta çalışmadan çıkarıldı. 126 hastaya ait MM tanısı sırasında yaş, cinsiyet, MM tipi, evresi, risk derecelendirmesi, 13q delesyonu varlığı tanı anı ve VAD protokolü sonrası Hb, BK, PLT, kreatinin, kalsiyum, albümin, globülin, LDH, ESH, CRP, $\beta 2$ mikroglobülin düzeyi, immünglobülin düzeyleri, serbest kappa ve lambda düzeyleri serum ve idrar immünfiksasyonları, proteinüri, kreatinin klerensi, kemik iliği biyopsisinde plazma hücre yüzdesi, kemik iliğinde retikülin lif artışı ve amiloid varlığı, kemik grafilerinde litik lezyon varlığı bilgileri kaydedildi. VAD tedavisi yanıtları, EBMT(29) yanıt ölçütlerine göre yapıldı.

VAD sonrası ilerlemesiz sağ kalım, hastaların takip süresinde toplam sağ kalımları ve VAD sonrası verilen tedavi protokolleri, radyoterapi tedavisi verilip verilmediği kaydedildi. Hastaların tanı anındaki verileri tanı, evreleme ve prognoz tayini için gözden geçirildi. KHN yapılan hastalar ve elde edilen ilerlemesiz ve toplam sağ kalım süreleri hesaplandı.

Çalışma sonunda;

VAD tedavisi sonunda toplam yanıt 74 (%59) hastada sağlandı. TY %15, KY ise %32 oranında sağlandı. VAD yanıtı olan hastalarda yanıtı olmayan hastalara göre daha iyi İSK süresi sağlanırken TSK da anlamlı fark olmadığı görüldü.

VAD yanıtının diğer değişkenler karşılaştırılmasında lambda hafif zincir tipi olan hastalarda, 13 q delesyonu olan hastalarda ve ileri yaş olan hastalarda daha kötü yanıt alındığı saptandı.

VAD sonrası 200 mg/m² dozunda yüksek doz tedavi verilmesi ile daha iyi İSK ve TSK elde edildiği görüldü.

8- SUMMARY

In this retrospective study, we aimed to evaluate the response rates of first line VAD chemotherapy in newly diagnosed MM patients. The prognostic impact of VAD response on overall survival and its relationship with other prognostic markers were assessed. The medical charts of 133 MM patients followed at Gazi University Department of Hematology and/or Stem Cell Transplantation Unit between 02,09,99 and 01,12,09 were retrospectively reviewed. Seven patients who could not be evaluated for VAD response were excluded the study. Basic characteristics of 126 patients including age, gender, type and stage of the disease, risk stratification and deletion 13q status were noted. Hemoglobin, leukocyte and platelet counts, levels of creatinine, calcium, albumin, globulin, lactate dehydrogenase, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein, $\beta 2$ microglobulin, immunoglobulins and free light chains, proteinuria, creatinine clirence, bone marrow plasma cell percentage, amyloidosis, reticulin fibrosis and lytic lesions were recorded. Staging and prognostic assessment were based on the data collected at diagnosis. EBMT criteria were used to evaluate VAD response. Overall survival and progression free survival after VAD were also analysed. Overall response was achieved in 74 (59%) patients. Complete and partial response rates were 15% and 32% respectively. Progression free survival was found to be better in VAD responders, while overall survival was not different between responders and non-responders. Response to VAD was worse in patients with deletion 13q, lambda monoclonality and advanced age. High dose chemotherapy with melphalan 200 mg/m² resulted in better overall survival and progression free survival.

9 - KAYNAKLAR

1. Ludwig H, Meran J, Zojer N. Multiple myeloma: An update on biology and treatment. *Annals of Oncology* 1999; 10:31-43.
2. Sporn JR, McIntyre OR. Chemotherapy of previously untreated multiple myeloma patients: an analysis of recent treatment results. *Semin Oncol* 1986; 13:318-325.
3. Bergsagel DE. Is aggressive chemotherapy more effective in the treatment of plasma cell myeloma? *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:159-161.
4. Kyle RA. Prognostic factors in multiple myeloma. *Stem Cells* 1995; 13 (Suppl2) : 56-63.
5. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330: 484-489.
6. Kyle RA. Update on the treatment of multiple myeloma. *The Oncologist* 2001; 6:119-124.
7. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975; 50 (1):29-40.
8. Boccadoro M, Marmont F, Tribalto M, et al: Multiple myeloma: VMCP/BAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisone even in high-risk patients. *J Clin Oncol* 1991; 9:444-448.
9. Osterborg A, Ahre A, Bjorkholm M, et al. Alternating combination chemotherapy (VMCP/VBAP) is not superior to melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma patients stage III- a randomized study from MGCS. *Eur J Haematol* 1989 ; 43(1):54-62.

10. Blade J, San Miguel JF, Alcala A, et al. Alternating combination VCMP/VBAP chemotherapy versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma: a randomized multicentric study of 487 patients. *J Clin Oncol* 1993 ; 11(6):1165-1171.
11. Blade J, San Miguel J, Alcala A, et al. A randomized multi-centric study comparing alternating combination chemotherapy (VCMP/VBAP) and melphalan-prednisone in multiple myeloma. *Blood* 1990; 60(6):319-322.
12. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330:484-489.
13. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984; 310: 1353-1356.
14. Samson D, Gaminara E, Newland A, et al. Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet* 1989; 2:882-885
15. Cavo M, Benni M, Ronconi S, et al. Melphalan-prednisone versus alternating combination VAD/MP or VND/MP as primary therapy for multiple myeloma: final analysis of a randomized clinical study. *Haematologica* 2002; 87(9):934-942.
16. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al. Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 105(1):127-30.
17. Samson D, Gaminara E, Newland A, et al. Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet* 1989; 2(8668):882-885.

18. Anderson H, Scarffe JH, Ranson M, et al. VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma. *Br J Cancer* 1995;71(2):326-330.
19. Monconduit M, Menard JF, Michaux JL, et al. VAD or VMBCP in severe multiple myeloma. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur le Myelome (GERM). *Br J Haematol* 1992; 80(2):199-204.
20. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33(2):86-9.
21. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA, A. Clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973 : 32:302 -314.
22. Cavo M, Benni M, Ronconi S, Fiacchini M, Gozzetti A, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Baccarani M, Tura S. Melphalan-prednisone versus alternating combination VAD/MP or VND/MP as primary therapy for multiple myeloma: final analysis of a randomized clinical study. *Haematologica* 2002; 87: 934-942.
23. Michel Attal, Jean-Luc Harousseau, Anne-Marie Stoppa, Jean-Jacques Sotto Autologous Bone Marrow Transplantation And Chemotherapy in Multiple Myeloma . 1996 Massachusetts Medical Society.
24. Mc Elwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983;2: 822-4
25. Selby PJ, McElwain TJ, Nandi AC, et al. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol* 1987;66:55-62
26. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330:484-489.
27. Smith ML, Newland AC. Treatment of myeloma. *Q J Med* 1999; 92:11-14. 914 patients. *The Hematology Journal* 2001; 2:272-278.

28. Kuehl W, Bergsagel P. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:175-187.
29. Yaccoby S, Epstein J. The proliferative potential of myeloma plasma cells manifest in the SCID-hu host. *Blood*. 1999;94:3576-3582.
30. Zhan F, Hardin J, Kordsmeier B, et al. Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance and normal bone marrow plasma cells. *Blood*. 2002;99:1745-1757.
31. Glasmacher A, Imbach U, Naumann R, Salwender HJ, Ho AD, Schmidt-Wolf IGH, Goldschmidt H. Randomized comparison of vincristine, oral idarubicin and dexamethasone (VID) versus VAD in previously untreated patients with multiple myeloma. *Blood* 2001; 98 (Suppl): 3527.
32. Dan L. Longo Harrison's Principles of Internal Medicine Fifteenth edition-2001
33. Bataille R. Jean-Luc Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Eng J Med* 1997: 1657-1664)
34. Boccadoro M .Pileri A . Diagnosis prognosis and standart treatment of multiple myeloma *Hematol Oncol Clin Nort Am* 1997 :11: 111-131 .
35. Vesole DH, Tricot G, Jagannath S, et al. Auto-transplants in multiple myeloma: what have we learned? *Blood*. 1996; 88:838-847.
36. Michaeli J. Choy CG, Zhang X. The biological features of multiple myeloma. *Cancer Invest* 1997;15:76-84.
37. Bataille R. Jean-Luc Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Eng J Med* 1997;336:1657-1664.

38. Klein B, Zhang XG ,Lu ZY, Bataille R, Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood* 1995; 85: 863-872.
39. Zubler RH. Key differentiation steps in normal B cells and in myeloma cells *Semin Hematol* 1997;34 (Suppl 1):13-22
40. Kyle, RA, Gertz, MA, Witzig, TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21.
41. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121:749.
42. Munshi N, Desikan R, Zangari M, et al. Chemoangiotherapy with DT-PACE for previously treated multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood*. 1999;94:540a.
43. San Miguel JF. Garcia-Sanz R. Gonzalez M. Orfao A. Immunophenotype and DNA cell content in multiple myeloma. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8: 735-759
44. Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II multicenter study of the proteasome inhibitor bortezomib (Velcade™, formally PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/ refractory disease [abstract]. *Blood*. 2002;100: 104a.
45. Lai JL . Zandecki M . Mary JY. et al. Improved cytogenetics in mutiple myeloma : A study of 151 patients including 117 patients at diagnosis. *Blood* 1995;85. 2490-2497)
46. Feinman R. Sawyer J. Hardin J. Tricot G. Cytogenetics and molecular genetics in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997.11.1-23.)

47. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2002; 100: 1417) ve (Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002;2:175
48. Boccadoro M, Pileri A. Diagnosis, prognosis and standard treatment of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin. North Am* 1997;11:111-131.
49. Blade J, Sureda A, Ribera J, et al. High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to initial treatment chemotherapy. Results of a prospective randomized trial from the Spanish Cooperative Group [abstract]. *PETHEMA*. 2001;98:815a.
50. Sezer O, Heider U, Zavrski I, Possinger K. Differentiation of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma using flow cytometric characteristics of plasma cells. *Haematologica*. 2001a; 86: 837-843.).
51. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. The Bologna 96 clinical trial of single versus double PBSC transplantation for previously untreated MM: results of an interim analysis. *VIIIth International Myeloma Workshop Book*. Banff, Canada 2001:29.
52. Segeren CN, Sonneveld P, van der Holt B, et al. Intensive versus double intensive therapy in previously untreated multiple myeloma: a prospective randomized phase III study in 450 patients. *VIII International Myeloma Workshop Book*. Banff, Canada; 2001:31.
53. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733-737.).

54. Bataille R, Harousseau JL. Multiple Myeloma. N Engl J Med 1997; 336:1657-1664.
55. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. Blood. 2001;98:492-494.
56. Boccadoro M .Pileri A .Diagnosis prognosis and standart treatment of multiple myeloma . Hematol Oncol Clin Nort Am 1997 :11: 111-131 .) 104a.
57. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. Blood 2001; 97: 2900-2902.
58. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al . *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood.* 2008;111(5):2516-2520.
59. Fonseca R .*Many and multiple myeloma(s). Leukemia.* 2003;17(10):1943-1944
60. Smith ML, Newland AC. Treatment of myeloma. Q J Med 1999; 92:11-14.
61. Ludwig H, Meran J, Zojer N. Multiple myeloma: An update on biology and treatment. Annals of Oncology 1999; 10:31-43.
62. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;78:34-39.
63. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rodjer S, Westin J. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I - a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden. Eur J Haematol. 1993; 50: 95-102.

- 64-Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1994;330:484-489.
65. Smith ML, Newland AC. Treatment of myeloma. *Q J Med* 1999; 92:11-14.
66. Barlogie B, Shaughnessy J, Munshi N, Epstein J. Plasma cell myeloma. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. Sixth ed. McGraw-Hill Companies 2001;1279-1304.
67. Kyle RA. Update on the treatment of multiple myeloma. *The Oncologist* 2001; 6:119-124.
68. Boccadoro M, Marmont F, Tribalto M, et al: Multiple myeloma: VMCP/BAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisone even in high-risk patients. *J Clin Oncol* 1991; 9:444-448.
69. Anderson KC. Targeted therapy for multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2001;38:286-294.
70. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med*. 1996;335:91-97.
71. Wu K, Orme L, Shaughnessy J, Bumm K, Barlogie B, Moore M. Telomerase and telomere length in multiple myeloma: correlations with disease heterogeneity, cytogenetic status and overall survival. *Blood*. 2003;101:4982-4989.
72. Kyle R, Therneau T, Rajkumar S, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346:564-569.

73. Drach J, Schuster J, Nowotny H, et al. Multiple myeloma: high incidence of chromosomal aneuploidy as detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res.* 1995;55:3854-3859.
74. Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myelome. *Cancer Res.* 1999;59: 4546-4550.
75. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: final analysis of a prospective randomized study of the “Intergroupe Francophone du Myelome” (IFM 94) [abstract]. *Blood.* 2002;100:7a.
76. Munshi NC. Plasma cell disorders: an historical perspective. *Hematology* 2008; 2008: 297.
77. J. Anthony Child, Gareth J. Morgan, Faith E. Davies High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma N. *Engl J Med* 348;19 May 8,2003
78. Femand J-P ,Ravaud P ,Katsahian S et al. High dose therapy and autologous blood stem cell transplantation versus conventional treatment in multiple myeloma. *Blood* 1999;94: Suppl 1:396.
79. Catley L, Anderson K. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 3rd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2004; 1262-82.
80. Harousseau JL. Induction therapy in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:306-12.

81. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. JAMA. 1969;208:1680-1685.
82. Tricot G, Sawyer JR, Jagannath S, Desikan KR, Siegel D, Naucke S, Mattox S, Bracy D, Munshi N, Barlogie B. Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplants. J Clin Oncol 1997; 15: 2659-2666.
83. Kröger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Nagler A, Renges H, Zabelina T, Fehse B, Ayuk F, Wittkowsky G, Schmitz N, Zander AR. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. Blood 2002a; 100: 3919-3924.
84. Palumbo A et al. intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50-70: Results of a randomized controlled trial. Blood 2004 (in press).
85. Sporn JR, Mc Intyre OR, Chemotherapy of previously untreated multiple myeloma patients: an analysis of recent treatment results. Semin Oncol 1986;13:318-25
86. Bergsagel DE, IS aggressive chemotherapy more effective in the treatment of plasma cell myeloma. Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:159-61.
87. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. Blood. 1986; 67:1298-1301.
88. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. Blood. 1987;70:869-872.

89. Hideshima T, Bradner JE, Wong J, et al. Small-molecule inhibition of proteasome and aggresome function induces synergistic antitumor activity in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8567–72.
90. Kröning H, Tager M, Thiel U, et al. Overproduction of IL-7, IL-10 and TGF- β 1 in multiple myeloma. *Acta Haematol* 1997; 98: 116–118.
91. Barlogie B, Shaughnessy JD, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, Walker R, Crowley J. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2003 Sep 11 [Epub ahead of print].
92. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence-Jones myeloma. *Lancet* 2003; 361: 489–91.
93. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Brtant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free κ and free λ immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002; 48 (9): 1437–44.
94. Jimenez-Zepeda VH, Domínguez-Martínez VJ. Eur J Haematol. Vincristine, doxorubicin, and dexamethasone or thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed patients with multiple myeloma? 2006 Sep; 77(3): 239–44.
95. H. M. Lokhorst,¹ O. J. A. Th. Meuwissen,¹ E. J. E. G. Bast³ and A. W. Dekker⁴ . VAD chemotherapy for refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 1989, 71, 25–30.
96. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, Ayers D, Tricot G, Badros A, et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95(12): 4008–10.

97. Snozek CL, Katzmman JA, Kyle RA, Dispenzieri A, Larson DR, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Kumar S, Greipp PR, Clark RJ, Rajkumar SV. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2008 Oct; 22(10)
98. Kyrtsenis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, Sachanas S, Tzenou T, Papadogiannis A, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007; 137(3): 240-3.
99. McLaughlin P, Alexanian R: Myeloma protein kinetics following chemotherapy. *Blood* 60:851,1982.
100. G Tricot, B Barlogie, S Jagannath, D Bracy, S Mattox, DH Vesole, S Naucke and JR Sawyer .Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities . 1995 86: 4250-4256.
101. Mellqvist UH, Lenhoff S, Johnsen HE, Hjorth M, Holmberg E, Juliusson G, Tangen JM, Westin J; Nordic Myeloma Study Group. Cyclophosphamide plus dexamethasone is an efficient initial treatment before high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of a randomized comparison with vincristine, doxorubicin, and dexamethasone. *Cancer*. 2008 Jan 1;112(1):129-35.
102. Patriarca F, Sperotto A, Fili C, Zaja F, Prosdocimo S, Fanin R Early chemosensitivity to VAD regimen predicts a favorable outcome after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Haematologica*. 2002 Jul;87(7):779-81.

103. Szelenyi H, Kreuser ED, Keilholz U, Menssen HD, Keitel-Wittig C, Siehl J, Knauf W, Thiel E. Cyclophosphamide, adriamycin and dexamethasone (CAD) is a highly effective therapy for patients with advanced multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001; 12: 105-108.
104. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med*. 1984;310:1353-1356.
105. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495–502.
106. Child, JA, Morgan, GJ, Davies, FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:1875.
107. Michele Cavo, Elena Zamagni, Patrizia Tosi, Paola Tacchetti, Claudia Cellini, Delia Cangini, Antonio de Vivo, Nicoletta Testoni, Chiara Nicci, Carolina Terragna, Tiziana Grafone, Giulia Perrone of the Bologna 2002 study . Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Meral Kaya

Doğum yeri: Sivas

Doğum tarihi: 08.08.1980

Mezuniyet sonrası tıp eğitimi

İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi: Mayıs 2005 - Nisan 2010 Gazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Mezuniyet öncesi Eğitimi

Üniversite: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Eylül 1998 -Temmuz 2004

Lise Öğrenimi: Sivas Kongre Lisesi 1994–1998

Orta Öğrenim: Sivas Behrampaşa Orta Okulu 1991 –1994

İlköğrenim: Sivas Selçuk İlk Okulu 1987 - 1994

YABANCI DİL: İngilizce