



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI

**MULTİPL MİYELOM TANISI İLE BORTEZOMİB VE/VEYA TALİDOMİD İLE
TEDAVİ EDİLMİŞ HASTALARDA PERİFERİK NÖROPATİ SIKLIĞI VE
PERİFERİK NÖROPATİ GELİŞMESİNİ ETKİLEYEN DURUMLAR**

Dr. GÜVEN YILMAZ

HEMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez danışmanı: Prof. Dr. TÜLİN FIRATLI TUĞLULAR

İSTANBUL 2012

ÖNSÖZ

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince, tecrübelerinden faydalandığım, bana yardım ve katkılarını esirgemeyen, değerli hocalarım Prof. Dr. Mahmut Bayık, Prof. Dr. Emel Ekşioğlu-Demiralp, Doç. Dr. Cafer Adıgüzel, Doç. Dr. Işık Kaygusuz'a ve aynı zamanda tez danışmanım olan, bilimsel bilgi ve görgümü arttırmamda büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Tülin Tuğlular-Fıratlı'ya, özellikle de eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca gösterdiği sabır, anlayış ve yol göstericilik için teşekkür ederim.

Hayat arkadaşım, eşim Dr. Müberra Seđmen Yılmaz'a, Annem Senem Yılmaz'a ve varlığı ile dünyamızı aydınlatan biricik kızım Güneş'e.....

İstanbul, Eylül-2012

Dr. Güven Yılmaz

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde takipli 164 Multipl Miyelom (MM) tanılı hastada, bortezomib ve/veya talidomid tedavileri sırasında bu tedavi ajanlarına bağlı olarak gelişen periferik nöropati (PN) sıklığının belirlenmesidir. Ayrıca PN oluşumunu etkileyen ilaçların dozu, kullanım süresi, MM alt tipi ve evresi, tanı sırasında Diabetes Mellitus(DM) varlığı, kalsiyum düzeyi ve serum LDH düzeyi gibi diğer faktörlerin PN oluşum üzerine olan etkilerini araştırdık. 1996-2012 yılları arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde MM tanısı alan ve bortezomib veya talidomid almış olan 164 hasta değerlendirildi. Hastaların ortanca yaşı 63 olup 37-87 arasında değişmekteydi. 164 hastanın tamamı en az bir sıra,122'si iki sıra tedavi almış ve 57'si üç sıra tedavi almıştı. Bu tedavi sıralamasına otolog kök hücre transplantasyonu(OKİT) tedavisi dahil edilmemiştir. Değerlendirme sonucunda toplam periferik nöropati sıklığı %48,8 saptanmıştır. Bu PN olgularının çoğunluğu evre 1-2 olup (%81,1), sadece %18,9'inde evre 3-4 PN saptanmıştır. PN gelişimi açısından hastaların bortezomib ve ya talidomid kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların yaş, cinsiyet, MM tanı alt tipi, serum LDH düzeyi, serum kalsiyum düzeyi, Durie-Salmon ve ISS evresi ve serum kreatinin düzeylerinin PN üzerine etkisi olmadığı görüldü($P>0.05$).Ancak tanı sırasında DM olan hastalarda PN gelişme oranı belirgin olarak artarken($P<0.05$),başlangıç tedavisinde Melfalan-Prednizon(MP) kombinasyonun kullanımı ile PN gelişimi belirgin olarak azalmaktadır($P<0.004$). Bunun yanı sıra birinci sıra tedavide Vincristin-Adriamisin-Deksametazon(VAD) kullanımını takiben görülen PN sıklığının literatürde bildirilene göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Talidomide sonrası bortezomib ya da bortezomib sonrası talidomid kullanılması ile PN sıklığında anlamlı bir artış olmadığı gözlenmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Multipl Miyelom, Bortezomib, Talidomid, Periferik Nöropati, Etkileyen Faktörler.

SUMMARY

The aim of this study was to assess the prevalence of peripheral neuropathy (PN) that was observed as an adverse effect during bortezomib and/or thalidomide use in 164 patients with multiple myeloma (MM) in our clinic. We also examined the effects of other potential variables such as the doses and the treatment durations of anti-myeloma agents those exert neuropathic side effects, multiple myeloma subgroup, coexistence of diabetes mellitus (DM) at diagnosis, and serum calcium and LDH levels on the emergence of PN. A total of 164 patients those were diagnosed with MM between 1996 and 2012 in Marmara University Hospital, and received bortezomib and/or thalidomide during any time of their treatment periods were included into the study. Median age (range) was 63 (37-87) years. All patients received at least one line of therapy. 122 out of 164 patients were exposed to two line anti-myeloma treatment. Only 57 patients received three-line therapy. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) was not treated as a treatment line. As a result, overall prevalence of PN was 48.8% in all study population. 81.1% and 18.9% of patients had grade I-II and III-IV PN, respectively. There was no statistically significant difference between patients who received bortezomib and thalidomide in terms of PN. Age, gender, MM subgroup, serum LDH, creatinine and calcium levels, Durie-Salmon and ISS stages had no impact on the occurrence of PN ($P>0.05$). Only predictors of PN were coexistence of DM at diagnosis, which was associated with increased risk of PN, and use of Melphalan-Prednisone combination at first line therapy that predicted less PN (P -values <0.05 and <0.004 , respectively). Interestingly, we observed a higher rate of PN than previously reported with Vincristine-Adriamycin-Dexamethasone combination when used at first line therapy. Prevalence of PN was similar with sequential use of bortezomib and thalidomide-containing lines at any order.

KEYWORDS: Multiple myeloma; bortezomib; thalidomide; peripheral neuropathy; predictors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
Klinik Bulgular	8
Tedavi	14
Bortezomib	17
Talidomid	19
Periferik Nöropati	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR VE SONUÇLAR	26
İstatiksel İncelemeler	54
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	72
7. KAYNAKLAR	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PN	: Periferik Nöropati
CTD	: Siklofosamid-Talidomid-Dekzametazon
BİPN	: Bortezomib ilişkili periferik nöropati
TİPN	: Talidomid ilişkili periferik nöropati
FISH	: Floresans İn Situ Hibridizasyon
HR	: Hazard Oranı
IFM	: Fransız Miyelom Çalışma Grubu
IMWG	: Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi
MGUS	: Anlamlılığı Bilinmeyen Monoklonal Gammapati
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
MM	: Multipl Miyelom
MP	: Melfalan-Prednizon
MPT	: Melfalan-Prednizon-Talidomid
MR	: Manyetik Rezonans
VTD	: Velcade-Talidomide-Deksametazon
NF-κB	: Nükleer Faktör-Kappa B
OKİT	: Otolog Kök Hücre Transplantasyonu
OS	: Toplam Sağlık İyiliği
VTP	: Velcade-Talidomid-Prednizolon
PR	: Kısmi Yanıt
Rd	: Lenalidomid-Düşük Doz Dekzametazon
PET-CT	: Pozitron-Emisyon-Tomografi-Computerize-Tomografi
TD	: Talidomid-Dekzametazon
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
DM	: Diabetes Mellitus

VAD	: Vinkristin-Doksorubisin-Dekzametazon
Vel-Dex	: Bortezomib-Dekzametazon
VGPR	: Çok İyi Kısmi Yanıt
VMPT	: Bortezomib-Melfalan-Prednizon-Talidomid
VMP	: Velcade-Melfalan-Prednizolon
BUT	: Bütçe Uygulama Tebliği
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Myeloma, kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu, serum veya idrarda monoklonal protein bulunması ve bu monoklonal proteinle ilişkili uç organ hasarı ile karakterize neoplastik bir plazma hücre hastalığıdır. Plazma hücreleri genellikle monoklonal immünoglobulinler veya immünoglobulin hafif zincirleri sekrete ederler (M proteini). Normal immünoglobulin sentezi bozulmuştur. Nadir olgularda serum ve idrarda monoklonal M proteini tespit edilemeyebilir (non-sekretuar). Kemik iliğinde plazma hücrelerini çevreleyen mikroçevrenin hastalık patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (1).

Multipl Myeloma, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Non-Hodgkin lenfomadan sonra en sık görülen ikinci hematolojik malignitedir. Tüm neoplastik hastalıkların %1'ini, hematolojik malignitelerin yaklaşık %13'ünü oluşturur. Tanı anındaki ortalama yaş 70'tir(2).

Miyelom, post-germinal merkez B hücrelerinden köken alan monoklonal plazma hücrelerinin asemptomatik premalin proliferasyonu sonucunda oluşur. Çok basamaklı genetik ve mikroçevre değişiklikleri bu hücrelerin malign transformasyonuna neden olur. MM'un en çok anlamlılığı bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) zemininde geliştiği düşünülmektedir. MGUS, önce asemptomatik (uç organ hasarının olmadığı), daha sonra semptomatik miyeloma dönüşür(3).

Multipl miyelom (MM), halen kür sağlanabilen bir hastalık değildir. Ancak, özellikle son 20 yıl boyunca yeni ve daha etkin tedavilerin kullanıma girmesiyle birlikte, tedavi sonuçları ve hedeflerinde belirgin değişiklikler olmuştur(3).

Hastalık seyrinin herhangi bir döneminde, yeni tedavi ajanlarını içeren tedavileri alan hastalarda toplam sağkalımın (OS) anlamlı olarak uzadığı görülmüştür (4). Bu sağkalım avantajının en belirgin olduğu hasta grubunu ise 65 yaşından genç hastalar oluşturmaktadır. Bunun en önemli nedeni otolog kök hücre

tedavisinin (OKİT) etkinliğidir. Destek bakım ve tedavilerindeki iyileşmeler ve idame tedavisi de hastalık seyrine olumlu katkılar sağlamıştır(5).

Tedaviye giren talidomid, bortezomib ve lenalidomide gibi ajanlar hastalık düzelmesi üzerine çok belirgin bir katkı sağlamışlar ve ortalama yaşam süresinin uzamasında OKİT ile beraber başlıca etken olmuşlardır. Halen günümüzde MM tedavisinin temel taşlarını bu ilaçlar oluşturmaktadır. Fakat bu çok etkili tedavi ajanlarının bazı yan etkileri de mevcuttur ve bu yan etkiler bu ajanların kullanımını sınırlamakta, hatta tedaviye engel olabilmektedir.

Bortezomib bir proteozom inhibitörüdür. Direkt olarak klonal plazma hücrelerini ortadan kaldırmakta, aynı zamanda kemik iliği mikroçevresi üzerinde düzenleyici etkide göstermektedir. Bunlara ilave olarak MM'de bozulmuş olan sitokin düzeni üzerinde de olumlu etki yapmaktadır. Yan etkileri ise ishal, kabızlık, trombositopeni ve çoğunlukla da periferik tipte olan nöropatidir. Nöropati daha ziyade duysal tipte olup tedaviyi sınırlandıran ve hatta tedavinin kesilmesine yol açabilen bir yan etkidir(6-7).

Talidomide ise 1990'larda kullanıma girmiş bir ajandır. Etki olarak bortezomibe benzemektedir, fakat yan etki profili bortezomibten biraz farklıdır. Talidomide kullanımı sırasında kabızlık, tromboembolik olaylar görülebilmekte ve daha sık olarak özellikle motor tipte olan periferik nöropati ortaya çıkmaktadır. Talidomid tedavisinde doz sınırlayıcı temel yan etki nöropatidir. Nöropati grade 2'nin üzerinde olduğu zaman tedavi kesilmekte ve çoğu zaman tekrar verilmemektedir. Bunun nedeni de nöropatinin genellikle geri dönüşsüz olması ve doz birikimi ile ortaya çıkmasıdır(8).

Lenalidomide son 10 yıl içinde geliştirilmiş ve talidomid türevi olan bir ajandır. Günümüzde MM tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Yan etkileri, ağır sitopeniler, tromboembolik olaylarda belirgin artma ve halsizliktir. Bu yan etkiler çoğu zaman doz azaltılmasına ve ilacın kesilmesine yol açabilmektedir. Lenalidomide tedavisi ile periferik nöropati nadiren ortaya çıkmakta ve bu nedenle bortezomib yada talidomide ile nöropati gelişmiş olan hastalarda seçkin tedavi olarak kullanılmaktadır(9).

Gerek talidomid gerekse bortezomib tedavisi sırasında, periferik nöropati tedaviyi sınırlandıran önemli bir yan etki olarak ortaya çıkmaktadır. Periferik nöropatinin genelde kullanılan ilaç dozları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak özellikle bortezomib tedavisi sırasında idiyosenkratik olarak ortaya çıkabilir. Ellerde ve ayaklarda uyuşma ile karakterize grade1 nöropati olabildiği gibi, ciddi fonksiyon kaybı hatta paralizi olabilen grade3-4 düzeyinde de olabilmektedir. Periferik nöropati gelişiminde etkili olabilen diğer nedenler ise daha önce incelenmiş ancak Diabetes Mellitus(DM) dışında etkili bir faktör bulunamamıştır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık alt tipi, böbrek yetmezliği varlığı, DM varlığı daha önceki çalışmalarda değerlendirilmiş ve nöropati gelişimi üzerine etkili olmadıkları öne sürülmüştür. Ancak daha önceki çalışmalarda Hiperkalsemi varlığı, serum LDH düzeyi ve hastanın hastalık evresi ile nöropati arasındaki ilişki ortaya konmamıştır(6-7-10).

Bu geriye dönük çalışmada amacımız periferik nöropati insidansının saptanması, nöropati evrelerinin belirlenmesi ve nöropati üzerine etkili olabilecek risk faktörlerini saptamaktır. Bu amaçla bilim dalımızda tedavi almış olan 164 MM hastasının verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

Multpl Myeloma, kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu, serum veya idrarda monoklonal protein bulunması ve bu monoklonal proteinle ilişkili uç organ hasarı ile karakterize neoplastik bir plazma hücre hastalığıdır. Plazma hücreleri genellikle monoklonal immünoglobulinler veya immünoglobulin hafif zincirleri sekrete ederler (M proteini). Normal immünoglobulin sentezi bozulmuştur. Nadir olgularda serum ve idrarda monoklonal M proteini tespit edilemeyebilir (non-sekretuar). Kemik iliğinde plazma hücrelerini çevreleyen mikroçevrenin hastalık patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (1).

Epidemiyoloji

Multpl Myeloma, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) non-Hodgkin lenfomadan sonra en sık görülen ikinci hematolojik malignitedir. Tüm neoplastik hastalıkların %1'ini, hematolojik malignitelerin yaklaşık %13'ünü oluşturur. Tanı anındaki ortalama yaş 70'tir. Hastaların %2'si tanı anında 40 yaş altında, %37'si 65 yaş altında, %26'si 65-74 yaş arasında, %37'si 75 yaş ve üstündedir. ABD'de her yıl 20 bin yeni olgu görülmektedir. Yaş ve etnik grup ayarlamaları yapıldıktan sonra hesaplanan insidans, kadınlar için yüz binde 4,6 iken, erkekte yüz binde 7,1'dir. İnsidans küresel dağılım farklılıkları gösterir. Örneğin Çin'de yüz binde 1 iken, çoğu gelişmiş batı toplumlarında bu oran yüz binde 5.6 civarındadır. Erkek/kadın oranı 1,5 olup, Afrika kökenli Amerikalılarda, beyazlara oranla iki kat daha sık görülür. Bu orantısız ırk ve cinsiyet dağılımının sebebi bilinmemektedir (2). Geleneksel tedavilerle sağlanan ortalama yaşam beklentisi 3-4 yıldır. Otolog kök hücre transplantasyonu ile birlikte bu süre 5-7 yıl arasında değişmektedir. Yeni tedavi ajanlarının daha yaygın kullanımından sonra elde edilen 10 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %30'dur (2).

Patogenez ve Biyoloji

Miyelom, post-germinal merkez B hücrelerinden köken alan monoklonal plazma hücrelerinin asemptomatik premalin proliferasyonu sonucunda oluşur. Çok basamaklı genetik ve mikroçevre değişiklikleri bu hücrelerin malin transformasyonuna neden olur. MM'un en çok anlamlılığı bilinmeyen monoklonal gammapati (MGUS) zemininde geliştiği düşünülmektedir. MGUS, önce asemptomatik (uç organ hasarının olmadığı), daha sonra semptomatik miyeloma dönüşür (3).

Malin plazma hücrelerinde oluşan muhtelif genetik bozukluklar miyelom patogenezinde büyük rol oynar. En erken görülen kromozomal translokasyonlar, 14ncü kromozomun (q32.33) immünooglobulin değişim bölgesinde oluşur. Bu bölge, MAF (t[14;16][q32.33;23]) ve kromozom 4p16.3 üzerindeki MMSET gen bölgelerine bitişiktir. Bu bölgede oluşan translokasyonlar, olguların tümünde MMSET, %30'unda da FGFR3 genlerini etkiler. Hastalık patogenezinde rolü olduğu düşünülen ve daha geç dönemde ortaya çıkan translokasyon ve gen mutasyonları arasında kompleks karyotipik MYC anomalileri; KRAS ve NRAS aktivasyonu; FGFR3 ve TP53 mutasyonları; ve CDNK2A ve CDNK2C gibi siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin inaktivasyonu sayılabilir. Bunların yanında hiperdiploidiler multipl trizomilere yol açar. Özellikle 13. Kromozomda görülen monozomi ve translokasyonlar olumsuz prognozla ilgilidir. Buna ilaveten 17.kromozomla ilgili muatsyonlar,14.kromozomla ilgili translokasyonlar(t4;14,q14) da sıkça görülmektedir. Diğer genetik anomaliler, gen metilasyon modifikasyonları ve mikroRNA ekspresyonunda değişiklikler gibi epigenetik disregülasyonla ilişkilidir. Gen ekspresyon profili, genetik bozukluklara göre multipl miyelomu farklı alt gruplar halinde sınıflayabilir (11-12-13-14).

Bu genetik değişiklikler, plazma hücreleri üzerinde yer alan adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını olduğu kadar, mikroçevrenin büyüme stimuluslarına verdiği yanıtları da değiştirebilir. Miyelom hücreleriyle kemik iliği ekstrasellüler matriks proteinlerinin, hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla, birbirleriyle olan etkileşimleri tümör büyümesi, yaşamı, göçü ve ilaç direncini

etkiler. Miyelom hücrelerinin hematopoetik veya stromal hücrelere adezyonu, interlökin 6 ve 10, VEGF, IGF-1 ve TGF- β 1 gibi sitokinlerin salınımına neden olur (15).

Miyelom hücrelerinin fibronektin, vitronektin, laminin ve kollajen gibi ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanması, apoptotik proteinler ve hücre siklüs düzenleyici proteinlerin artışına neden olur. Miyelomdaki kemik lezyonların oluşum mekanizması, osteoblast ve osteoklast fonksiyonları arasındaki dengenin bozulmasıyla ilişkilidir. Wnt yolağının baskılanması osteoblastları inhibe ederken, RANK yolağının ve makrofaj inflamatuvar proteini-1 α 'nın (MIP-1 α) artışı osteoklastları aktive eder. VEGF gibi proanjyogenik moleküller, kemik iliğindeki vasküler dansiteyi arttırarak miyelom tümör damarlarının oluşumuna katkı sağlarlar (16-17).

Miyelomda kullanılan proteazom inhibitörleri ve immünmodülatuar ilaçlar, miyelom hücrelerine büyüme, yaşama ve çoğalma avantajı sağlayan çok sayıda yolağı değişik basamaklarda inhibe ederler. Proteazom inhibisyonu, bir çok apoptotik yolağı aktive eder, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) inhibisyonu sağlayarak anjyogenez, sitokin sinyalizasyonu ve mikroçevreye hücre adezyonunu engeller. İmmünmodülatuar ilaçlar ise apoptozu stimüle ederken, anjyogenez, adezyon ve sitokin döngüsünü inhibe eder. Ayrıca miyelom hücrelerine karşı T ve NK hücresi immün yanıtını arttırırlar (18-19).

Tanı, Evreleme ve Prognostik Faktörler

MM tanısı için kemik iliğinde en az %10 monoklonal plazma hücresi, veya biyopsiyle tanı konmuş plazmositom ve serum ve/veya idrarda M proteini (miktar önemli değil) saptanması gerekir. Gerçek non-sekretuar MM tanısı içinse kemik iliğinde en az %30 monoklonal plazma hücresi veya biyopsiyle tanı konulmuş plazmositom olmalıdır (20). MM, miyelom ilişkili doku veya organ disfonksiyonunun olup olmamasına göre semptomatik ve asemptomatik MM olarak sınıflanabilir. Miyelom ilişkili organ hasarları, hiperkalsemi (serum kalsiyum düzeyi >11.5

mg/dL), anemi (hemoglobin <10 g/dL veya normal aralığın alt sınırından <2 g/dL olması), renal yetersizlik (serum kreatinin değerinin >2 g/dL olması) ve kemik hastalığıdır (litik lezyonlar, ciddi osteopeni veya patolojik fraktürler) (21). Anemi, tanı anında hastaların %73'ünde bulunur ve kemik iliği infiltrasyonu ve varsa renal yetersizliğe bağlı olabilir (22). Kemik lezyonları yeni tanı MM hastalarının %80'inde tespit edilir ve bir çalışmaya göre hastaların yaklaşık %56'sında kemik ağrıları vardır (23). Renal yetersizlik tanı anında hastaların %20-40'ında bulunur ve sebepleri aşırı protein yükü, hiperkalsemi, dehidratasyon ve nefrotoksik ilaçlara bağlı doğrudan tübüler hasardır (23-24-25). Enfeksiyon riski aktif hastalık sırasında yüksekken, tedavilerle hastalık kontrolü sağlandıktan sonra genellikle normale döner (26). Hiperkalsemi sık görülen bir organ hasarı değildir (23).

Tanı için önerilen test ve değerlendirmeler arasında; anamnez, fizik muayene, hemogram, rutin biyokimyasal testler, serum ve idrar protein ve immünfiksasyon elektroforezleri, kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu, konvansiyonel sitogenetik ve floresans in situ hibridizasyon (FISH)ve immunfenotipleme analizleri yer alır (27). Miyelom ilişkili kemik hastalığının tespiti için standart yöntem, vertebralar, kafatası, göğüs, pelvis, humerus ve femur düz grafilerinin değerlendirilmesidir. Manyetik rezonans (MR) incelemesi, kemik grafileri normal olmasına rağmen ağrısı olan hastalar ile, düz grafilerde plazmositom varlığını düşündürecek bulguların saptandığı tüm hastalara uygulanmalıdır. Bunun yanında günümüzde Pozitron Emisyon Tomografisi(PET) de MM'da kemik tutulumunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. PET'in bir üstünlüğünde plazmositoları atipik yerleşimli olsa bile saptayabilmesidir. Kord basısı düşünülen tüm hastalarda seçilecek acil görüntüleme yöntemi MR veya bilgisayarlı tomografi (BT) incelemeleridir (28).

Evreleme için Uluslararası Evreleme Sistemi'nde (ISS) yer alan beta-2 mikroglobulin ve albümin değerlerine bakılır. Bu evreleme sistemine göre, beta-2 mikroglobulin <3.5 mg/L ve albümin \geq 3.5 g/dL ise evre 1, beta-2 mikroglobulin <3.5 mg/L ve albümin <3.5 g/dL; veya serum albümin düzeyine bakılmaksızın beta-2 mikroglobulin düzeyinin \geq 3.5-<5.5 mg/L arasında olması evre 2, serum

beta-2 mikroglobulin düzeyinin ≥ 5.5 mg/L olması evre 3 hastalık olarak değerlendirilir (29). Konvansiyonel sitogenetik incelemede herhangi bir anormallik saptanan hastalardaki prognoz, normal karyotipe sahip hastalardakine oranla daha kötüdür (27). Ama özellikle immünoglobulin ağır zincir bölgesinde FISH ile tespit edilen t(4;14) translokasyonu ve 17p13 delesyonunun varlığı, kötü prognozla ilişkilidir. Kromozom 1 anomalileri de olumsuz gidiş belirteçleri arasında yer almaktadır (14). Gen ekspresyon profili ve gen kopya sayısı analizlerinin prognoz belirlemedeki yerlerine ilişkin çalışma sonuçları umut verici olmakla birlikte, daha büyük ölçekli çalışma sonuçları beklenmelidir (27).

KLİNİK BULGULAR:

MM'lu hastalarda görülen klinik bulgular tipik olarak hastalığın yaptığı organ hasarı ile ilgili olan bulgular ve genel semptomlardan oluşmaktadır. Bunları özetlemek gerekirse:

- 1) Kemik hastalığı ile ilgili olanlar
- 2) Böbrek yetmezliği ile ilgili olanlar
- 3) Anemiye bağlı semptomlar
- 4) Hiperkalsemiye bağlı semptomlar
- 5) Rekürren enfeksiyonlara bağlı semptomlar
- 6) Hiperviskoziteye bağlı olanlar
- 7) Spinal kord ve sinir basısına bağlı semptomlar
- 8) Genel hastalık semptomları

Tablo 1: MM’da klinik bulgular ve sıklıkları.

<u>Semptom ve bulgu</u>	<u>Hastalardaki sıklığı(%)</u>
Spontan kemik ağrısı.....	66
Halsizlik	32
Kilo kaybı.....	12
Enfeksiyon ve kanama.....	<15
Parestezi.....	5
Tümör ateşi.....	<1
Serum ve idrarda M proteini.....	97
Hemoglobin<12 g/dl.....	73
Kreatinin>2 mg/dl.....	19
Kalsiyum >11 mg/dl.....	13
Düz grafilerde litik lezyon,fraktür.....	79

ANEMİ

Anemi MM hastalarında en sık görülen klinik bulgudur.Hastalığın tanısı sırasında %40-73 oranında görülür.(30-31).Halsizlik ve güçsüzlük gibi hastaların %82’sinde görülen bulgulardan sorumludur.Anemi genellikle normokrom normositer özelliindedir,ancak bazı hastalarda makrositozda görülebilir.Serum immunoglobulin düzeyi yüksek olan hastalarda periferik kan yaymasında rulo formasyonu görülebilir(32).

Anemi etyolojisinde TNF-alfa ve IL-1’in kemik iliğinde eritropoezi baskıladığı bilinmektedir.(87) Bunun yanında böbrek yetersizliğine bağlı eritopoetin eksikliğide bir diğer nedendir. Eritropoetin eksikliği MM tedavisinde tedavinin bir basamağını oluşturmaktadır(32).

MONOKLONAL PROTEİNLER

M proteini hastalığının olmazsa olmaz ögesidir. Hastaların %97'sinde tanı sırasında serumda veya idrarda saptanır. MM hastalarında çok az bir kısmında saptanamaz(non-sekretuar MM).M proteini hastalığının tanısında, evrelemesinde, tedavi yanıtının değerlendirmesinde ve tedaviden sonrası relapsların belirlenmesinde kullanılır. Çoğunluğu IgG tipinde olmak üzere IgA, IgD ve hafif zincir olmaktadır.%1'den daha azı IgM tipindedir.

MM'da monoklonal proteinde artma olurken diğer immunoglobulinlerde azalma görülmektedir. Bu nedenle MM hastalarında enfeksiyon(özellikle bakteriyel) sıklığında belirgin bir artış söz konusudur.

HİPERKALSEMİ VE KEMİK HASTALIĞI

Multip Myeloma hastalarının yaklaşık üçte ikisi kemik ağrısı ile başvurmaktadır. MM hastalarında ki kemik hastalığının nedeni multifaktöriyeldir. Temel olarak artmış osteoklast rezorpsiyonu karşısında geride kalan osteoblast fonksiyonunun neden olduğu kabul edilmektedir(33).

Plazma hücresi ve stroma hücresi arasındaki etkileşimler sitokin salınımına yol açar. Bu etkileşimde plazma hücresi üzerindeki VLA-4 ile stroma hücresi üzerindeki VCAM-1 bağlanır. Bu bağlanma sonucunda karşılıklı olarak osteoklast aktivitesini artıran ve osteoblast fonksiyonlarını baskılayan sitokinler salgılanır. Bunlar;

RANKL(receptör activatör of NF-KB ligand);

TNF ailesinin üyesidir. Normalde osteoblastlardan ve T lenfositlerden salınır. Normal plazma hücrelerinde çok düşükken malign plazma hücresinde çok fazla salgılanır. Reseptörü ise RANK' tır ve osteoklast prekürsörleri, kondrositler ve olgun osteoklastlarda bulunur. RANKL-RANK bağlantısı sonuçta preosteoklastların olgunlaşması ve yaşam süresinin uzamasına aynı zamanda NF-

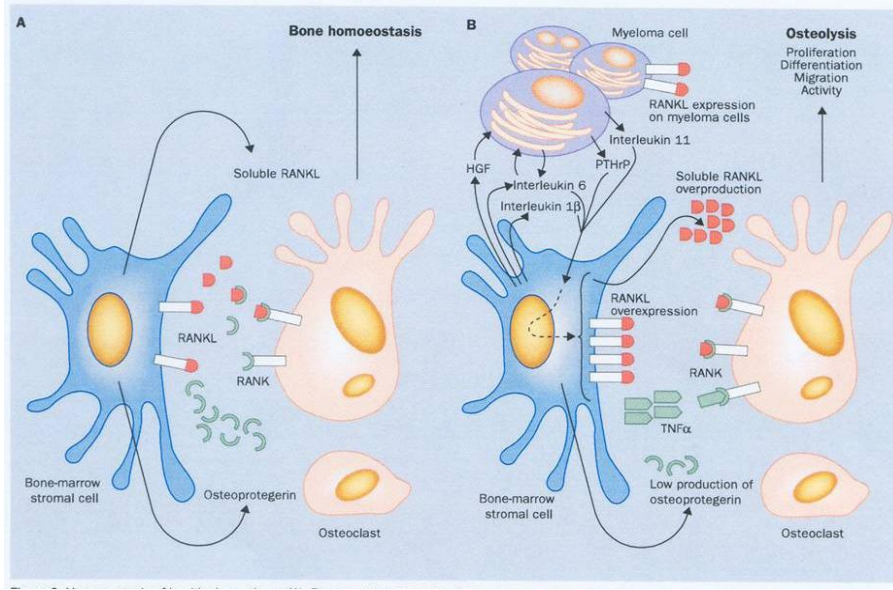
KB yolağının aktivasyonuna yol açar ki bu aktivasyon diğer sitokinlerin salgılanmasını uyarır. Proteozom inhibitörlerinin bu yolağı baskıladığı ve osteoklast aktivasyonu azalttığı gösterilmiştir(34-35-36).

Osteoprotegerin(OPG);

RANKL'ın bir reseptör antagonistidir ve osteoblastik hücreler ve stroma hücrelerinden salgılanır(35).Dengeli bir kemik turnoveri için dengeli bir RANKL/OPG gereklidir. Plazma hücreleri hem RANKL aktivasyonu hemde OPG baskılanması yaparak kemik hastalığı oluştururlar.

Bunların yanında plazma hücresi CD138(syndecan-1) salgılar. Bu protein OPG' nin hücre içine alınmasını ve lizozomal enzimler tarafından yıkılmasına yol açar. Bütün bunların sonucunda RANKL/OPG oranı bozulur ve bu dengesizlik myelomada ki kemik hastalığının patogenezinde temel noktayı oluşturur. Bunların yanında plazma hücrelerinin osteoblastlarla bağlanması M-CSF, IL-6,IL-11,IL-1B,bFGF(basic fibroblast growth factor) salınmasına yol açar. Özellikle IL-6 osteoklast prekürsörlerinin aktive edilmesine ve plazma hücrelerinin proliferasyonuna yol açar. IL-1B adezyon kuvvet moleküllerinin artmasına ve IL-6 salınmasının artışına katkıda bulunur. Sonuçta osteolizis artımına katkıda bulunurlar(37-38-39-40).

Bütün bu patogenetik bozuklukların sonucu olarak; Belirgin artmış osteoklastik aktivite, bozulmuş stromal çevre ve belirgin azalmış osteoblastik aktivite myelomdaki kemik hastalığını temel patogenetik yapı taşlarını oluştururlar. Burada en önemli patogenetik mekanizma RANKL/OPG dengesizliğidir.

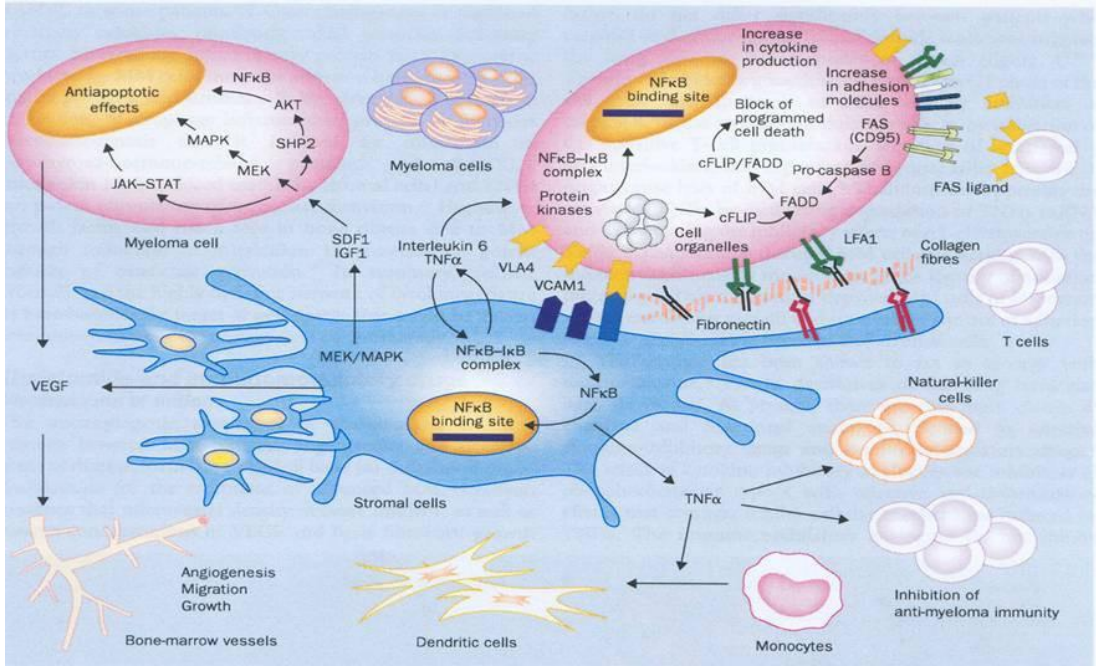


Şekil 1: MM' da kemik hastalığı patogenezi(şematik olarak)

Hastaların %75'inde düz grafilerde tipik olan zimba deliği şeklinde litik lezyonlar görülür. Bu lezyonlar sıklıkla vertebralar, kranium kemikleri, kostalar, sternum, proksimal humerus ve femurda görülür. BT ve MR görüntülemesinin düz grafilerden daha üstün oldukları gösterilmiştir. Özellikle vertebraların değerlendirilmesinde MR seçilmesi gereken yöntemdir(41-42-43-44).

Son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan Pozitron-Emisyon-Tomografi(PET) yönteminin duyarlılığının %84-92, özgüllüğünün ise %83-100 olduğu saptanmıştır(45).

Hiperkalsemi MM hastalarının %18-30'unda görülür. Yaklaşık %13 vakada 11 mg/ dl 'den yüksektir. Halsizlik, konstipasyon, bulantı ve konfüzyona neden olur. Ayrıca MM hastalarında böbrek yetmezliği yapan nedenlerden birini oluşturur(30-31).



Şekil 2:MM patogenezi(şematik olarak)

BÖBREK YETERSİZLİĞİ

Multip l Myeloma hastalarında tanı anında hastaların yaklaşık %25'inde serum kreatinin değeri 2 mg/dl nin üzerindedir. Özellikle hafif zincir hastalığında ve IgD myelomda bu sıklık daha fazladır.Yapılan çalışmalarında MM hastalarında böbrek yetmezliğinin birden fazla nedenle oluştuğu ortaya konmuştur.

- 1) Hafif zincir salınımı(Myelom böbreği)
- 2) İmmünglobulin depo hastalığı (Amiloidoz, immünglobulin depo hastalığı)
- 3) Tubuler fonksiyon bozukluğu(Kazanılmış Fanconi sendromu)

Kolaylaştırıcı faktörler ise;

- 1) Hiperkalsemi
- 2) Nefrotoksik ilaçlar
- 3) Dehidratasyon
- 4) Bifosfanat kullanımı'dır.

ENFEKSİYONLAR

MM hastalarında bakteriyel enfeksiyonların ve bunların yol açtığı ciddi bakteriyemi nedeni ile ölüm riski artmıştır. Toplam enfeksiyon insidansı hasta yılı başına 0,8-1,4 arasında değişmektedir. Bu insidans özellikle tanıdan sonraki ilk 2 ayda daha yüksektir(46). Enfeksiyon gelişim riskini artıran faktörler ise böbrek yetmezliği varlığı, komorbite durumların varlığı ve sosyoekonomik durum olarak sayılabilir. Burada bozulmuş opsonizasyon, azalmış granülosit adezyonu ve bozulmuş lökosit migrasyon defekti enfeksiyon gelişmesini kolaylaştıran patogenetik mekanizmaları oluşturur(47).

Hastalığın başlangıcında kapsüllü bakteriler olan streptococcus pneumonia ve haemophilus influenza en sık etkenlerdir. Sonrasında ise gram(-) basiller ve staphylococcus aerus'un sıklığı artar ve bu etkenler tüm enfeksiyonların %90'dan fazlasından sorumludur(48).

KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARI

MM hastalarında kanama trombozdan daha sık görülmektedir. Trombozun ise tedavi sırasında kullanılan ajanlarla ilişkili olarak sıklığı artmaktadır. Kanama hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir ve trombositopeni, üremi, hipervizkosite gibi nedenlere bağlı olmaktadır. Faktör eksikliği de bir diğer nedendir ve özellikle faktör X ile olan bozukluklar ön planda yer almaktadır. Tromboz sıklığında artmanın nedeni ise tam olarak bilinmemekle beraber Protein S eksikliği, kazanılmış protein C direnci ve monoklonal proteinlerin lupus antikoagülanı oluşturması gibi nedenlerin sebep olduğu düşünülmektedir(49).

TEDAVİ

Asemptomatik miyelomda, erken tedavinin hastalık gidişi üzerine etkisi olmaması sebebiyle, tedavisiz izlem yeterlidir. Ancak semptomatik hastalık mutlaka ve hemen tedavi edilmelidir (50). Miyelomda tedavi stratejisi temel olarak yaşa göre belirlenir (51). 65 yaşın altında olup, belirgin kalp, akciğer, böbrek veya

karaciğer hastalığı olmayan hastalarda güncel tedavi önerisi bortezomib, talidomid veya lenalidomid içeren tedavi şemalarıyla indüksiyon tedavisi verilmesi ve ardından OKİT uygulanmasıdır (52). Ancak ülkemizde bu ajanların birinci basamak tedavide kullanımı, sadece bazı özel durumlara sınırlı olduğundan (13q delesyonu varlığı gibi), indüksiyon tedavisi olarak vinkristin-doksorubisin ve dekzametazon içerikli VAD (Vinkristin-Doksorubisin-Dekzametazon) kemoterapi şeması yaygın olarak kullanılmaktadır. OKİT adayı olmayan 65 yaş üstü hastalarda önerilen, bortezomib, talidomid veya lenalidomid içeren tedavi şemalarının kullanımıdır (52). Ancak, özellikle de 75 yaş üstü hastalarda bu tedavileri verirken, ilaç toksisitesine bağlı tedaviye ara verme sıklıklarını azaltmak için, daha az yoğunluklu tedavi stratejileri tercih edilmelidir. Kronolojik yaş ve biyolojik yaş birbirinden farklı olabileceği için, tedavi seçimlerinde, eşlik eden hastalık durumları da göz önünde bulundurulmalıdır (53).

Tedavi stratejileri belirlenirken, CR oranı yüksek ajanları içeren indüksiyon rejimleriyle tümör yükünün azaltılması ve sonrasında idame tedavileriyle devam edilmesi hedeflenmelidir. Bu strateji, sürekli tedaviyle maksimum düzeyde tümör yükü azaltılmasını ve tümörün tekrar çoğalmasının engellenmesini sağlayacaktır (53). Tedavi sonrasında elde edilecek yanıt derinliği (özellikle de CR) uzun dönem hastalık sonlanımları açısından önemlidir. CR tanım olarak, rutin testlerle saptanabilir hastalığın yok edilmesidir (21). OKİT'ten sonra CR elde edilen özellikle de genç hastalarda, ortanca PFS ve OS sürelerinin, diğer hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir (54). 1175 hastanın yer aldığı ve melfalan-prednizon (MP) tedavilerinin, talidomid veya bortezomib ile kombine edildiği bir çalışmada ise, CR elde edilen hastalarda, 29 aylık ortanca takip süresi sonunda ölüm açısından %75 risk azalmasının sağlandığı gösterilmiştir (55).

Transplant adayı hastalarda tedavi

İndüksiyon tedavi şemalarında, bortezomib, talidomid veya lenalidomid gibi ajanların olması CR oranlarını geleneksel tedavilere göre belirgin olarak arttırmaktadır. İndüksiyon tedavilerinin üç ila altı siklüs kullanılması önerilmektedir. Bu ajanlar ikili veya üçlü kombinasyonlar içinde kullanılabilir (56). Bu ajanların deksametazon ile ikili kombinasyonları sonucunda elde edilen tama yakın yanıt (nCR) oranları sırasıyla %15, %8 ve %16'dır (57-58-59). Bortezomib ve deksametazonun, siklofosfamid, doksorubisin, talidomid ve lenalidomid ile üçlü kombinasyonları ile elde edilen nCR'dan daha iyi yanıt oranları ise sırasıyla %39, %30, %32 ve %57'dir (60-61-62-63). Transplantasyonun erken (tanı anında) veya geç (nüksten sonra) yapılmasının OS üzerine etkisi yoktur. Ama erken transplantasyonun belirgin PFS ve TNT avantajı vardır (64). Allojeneik kök hücre transplantasyonunun klinik çalışmalar dışında rutin olarak uygulanması, yüksek tedavi ilişkili mortalite ve toksisite nedeniyle önerilmemektedir (53). Ancak seçilmiş hastalarda uzun dönem hastalık kontrolü sağlamaktadır. OKİT-allojeneik transplantasyon kombinasyonunun sonuçları ise çelişkilidir (65).

Transplant adayı olmayan hastalarda tedavi

Bu hastalarda uygulanması önerilen, üçlü kombinasyon olarak, MP kombinasyonuna talidomid (6-12 siklüs), bortezomib (9 siklüs) veya lenalidomid (9 siklüs) eklenmesi veya progresyona kadar lenalidomid dekzametazon tedavisinin verilmesi şeklindedir (53). 1685 hastanın yer aldığı ve MP kombinasyonu ile MP ve talidomid üçlü kombinasyonunun karşılaştırıldığı 6 randomize çalışmanın meta-analizinde, talidomid eklenmesi ortanca PFS'yi 5,4 ay, OS'yi 6,6 ay uzatmıştır (66). Bortezomibin melfalan-prednizon ile kombinasyonunu değerlendiren çalışmada da bortezomib eklenmesinin CR oranı, TTP ve OS'yi belirgin olarak uzattığı gösterilmiştir (67). Dolayısıyla da bugün için transplantasyon adayı olmayan hastalarda standart tedavi yaklaşımı, MP kombinasyonuna bortezomib veya talidomid eklenmesi şeklindedir. MP'ye lenalidomid eklenmesi ve arkasından lenalidomid idamesi verilmesiyle de CR oranlarının arttığı ve PFS'nin uzadığı görülmüştür. Ancak OS avantajı gösterilememiştir. Lenalidomid idamesinin verilmediği hastalarda ise özellikle 75 yaş üstünde PFS avantajı da gözlenmemiştir (68).

Bortezomib;

Bortezomib dipeptidil boronik asit derivativesidir ve proteozomun kimotripsin benzeri aktivitesini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek antitümör özellikler gösterir.

Proteozom intrasellüler proteinlerin birçoğunun degradasyonundan sorumlu bir multikatalitik proteinaz kompleksidir. Bu işlem birincil olarak ubiquitin-proteozom yolağında gerçekleşir. Proteozom 20S proteolitik çekirdek ve 19S düzenleyici subünitesinden oluşur ve tüm ökaryotik hücrelerin hem çekirdek hem de sitoplazmasında bulunur. Bu sistem içerisinde çoklu enzim işlemesine uğrayan proteinler öncelikle 19S subünitesi tarafından tanınabilmesi için poliubikuitin zinciri ile işaretlenir. Poliubikuitin işaretli proteinler proteolitik 20S çekirdeğine sunulur ve 3-23 aminoasitlik küçük peptit parçalarına bölünür. Proteolitik 20S çekirdeğin 3 tip

katalitik aktivitesi mevcuttur. Kimotriptik, triptik ve peptidilglutamil. Bortezomib kimotriptik aktiviteyi bloke eder.

26S proteozom ile gerçekleşen bu proteoliz tüm hücreler için yapısal bir metabolik işlemdir. Çünkü bu yolak hücre siklusu, önemli proteinlerin transkripsiyonu, tirozin metabolizması gibi hücrenin hayati fonksiyonlarında yer alan birçok proteinin yapımından sorumludur. Bu proteinlerin yapımının bozulması hücreyi apoptoza sürükler. Bununla beraber yapılan çalışmalar transforme, habis hücrelerin proteozom blokaından daha fazla etkilendiğini göstermiştir(69-70).

Bortezomibin apoptotik etkisini gösterdiği en önemli hedeflerden biri nükleer faktör kapa B ailesi (NF-KappaB)transkripsiyon faktörleridir. NF-KappaB'nin inhibitörü olan IkappaB sitoplazmada NF-KappaB ile bağlı bulunur ve onun nükleer transformasyona girmesini engeller. IkappaB fosforile olduğunda proteozomun hedefi haline gelir ve degrade olur. Bu şekilde serbest kalan NF-KappaB nükeusa girer ve proliferasyon ve anti-apoptotik faktörlerin transkripsiyonunu aktive eder. Burada bortezomib proteozom inhibisyonu yoluyla IkappaB'nin degradasyonunu inhibe eder ve bu şekilde NF-KappaB aktivasyonu inhibe edilmiş olur.

Bunlara ilaveten MM patogeneğinde önemli rolü olan İnterlökin-6(IL-6) ve anjiogenezde etkili Vasküler Endotelyal Growt Faktör'ün(VEGF) sentezide NF-KappaB ile aktive olmaktadır.

Bortezomib günümüzde MM'da hem tek ajan olarak hem de kombine tedavilerde çok sık kullanılmakta ve tedavinin temel taşlarından birini oluşturmaktadır. Bortezomib kullanımı ile hem yeni tanı hem de relaps refrakter MM hastalarında remisyon oranları %30-85 arasında değişmektedir.

En sık görülen yan etkileri halsizlik, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, iştahsızlık, trombositopeni, ateş, anemi, baş ağrısı, uykusuzluk, artralji, nötropeni, nefes darlığı ve deri döküntüsü gibi yönetilebilen yan etkilerdir. Önemli ve kullanımını sınırlandırabilen bir yan etkisi de genelde duysal tipte ortaya çıkan PN'dir. PN genelde grade 1-2 düzeyinde olmakta ancak doz modifikasyonu

yapılmadığı zaman veya idisenkrazik olarak ortaya çıktığı zaman Grade 3-4 olabilmektedir. PN sıklığı değişkenlik göstermekle beraber genellikle %33-75 arasında değişmektedir. Ortaya çıkan bu PN'lerin %80'i grade1-2,%20'si grade 3-4 düzeyindedir. PN gelişiminde başta DM varlığı olmak üzere değişik faktörlerin etkili olabildiği literatürde belirtilmiştir. Bunlar daha önce tedavi almış olması, refrakter hastalık olması, tedavi protokolü ve uygulama şekli olarak sıralanabilir(71-72).

Talidomid;

Talidomid ilk kez 1956 yılında gebe kadınlarda sedatif hipnotik bir ilaç olarak kullanılmaya başlanmış ve 4 yıl sonrasında "fakomeli" adı verilen kolların yokluğu veya hipoplazisi, femur ve tibia defektleri, kulak anomalilerive sağırılık, kalp ve barsaklarda malformasyonlar gibi çeşitli doğumsal anomalilere neden olduğu için piyasadan çekilmiştir. Buradan hareketle talidomidin fetal dokuların büyümesini engelleyici özelliğinin anlaşılması bu ilacın kanser tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ancak o yıllarda yapılan çalışmalarda bu gösterilememiştir.1990 yılında ise talidomidin anti-anjiogenik özelliğinin gözlenmesi ve kanser biyolojisinde yeni damar oluşumlarının öneminin anlaşılması ile talidomide yeniden ilgi duyulmuş ve kemik iliğinde yeni damar oluşumunun arttığı bilinen MM hastalarında denemeye başlanmıştır. Arkansas üniversitesinde relaps MM hastalarında kullanılmış ve %32 oranında yanıt alınması ile bu yöndeki çalışmalar hız kazanmıştır(73-74-75-76).

Talidomide bir glutamik asit derivesi olup teratojenik etkiden sorumlu S(-) ve sedatif etkiden sorumlu R(+) olmak üzere iki aktif enantiomerden oluşur(77). Suda çözünürlüğü olmadığı için intravenöz(IV) formülasyonu yoktur. Gastrointestinal sistemden emilimi yavaş ve zayıftır. Tepe konsantrasyonuna 3-4 saatte ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve volüm dağılımı geniştir(78-79-80-81).İlacın önemli bir bölümü kanda enzimatik olmayan hidroliz ile çeşitli, aktif metabolitlerine dönüşür. Talidomide ve türevleri idrar ile vücuttan hızlı bir şekilde atılır(82). Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda talidomidin

farmakokinetiğinin nasıl etkilendiği tam bilinmemektedir. Ancak günümüzde böbrek yetmezliğinde doz kısıtlaması olmaksızın kullanılabilir.

Talidomide myelom hücreleri üzerine direkt toksik etki göstermekte ve apoptozu tetiklemektedir. İnvitro çalışmalarda myelom hücrelerinde büyümeyi duraklattığı gösterilmiştir(83). Talidomid bu direkt etkisinin yanında IL-6 ve VEGF artışını baskılayarak kemik iliği mikroçevresi üzerinde düzenleyici bir etki de yapmaktadır.

Talidomidin anti-anjiogenik etkisi hayvan kornea ve granülasyon doku vaskülarizasyonu modellerinde gösterilmiştir. Bu etkisi talidomidin metabolitleri aracılığı ile olmaktadır(84-85-86). Bunların yanında talidomidin anti-inflamatuar etkisinde olduğu ve bu etkiyi özellikle myelom patogenezinde önemli yeri olduğu bilinen TNF- α aktivitesini baskılayarak oluşturduğu bilinmektedir(87-88).

Talidomid sitotoksik T lenfositleri proliferasyonunu direkt olarak uyarmakta ve interferon- δ ve IL-2 sekresyonunu artırmaktadır. Ayrıca sağlıklı kişilerde CD4 ve CD8 hücre proliferasyonuna yol açtığı da gösterilmiştir.(88). Son olarak da talidomidin endotel hücreleri ve lökositlerde TNF- α , ICAM-1(CD54), VCAM-1(CD103), E-selektin ve L-selektin ekspresyonlarını artırdığı gösterilmiştir. Talidomidin antitümör etkisi üzerinde bu immunomodülatuar etkinin önem taşıdığı bilinmektedir(89).

Talidomid tedavisi sırasında en sık gözlenen yan etkiler konstipasyon, baş dönmesi, somnolans ve periferik nöropatidir. Bunların yanında derin ven trombozu ve halsizlikde görülmektedir(Bu yan etkiler talidomidin deksametazonla beraber kullanıldığı tedavi rejimlerinde daha belirgin ve yüksek evreli olarak ortaya çıkmaktadır)(90-91). Periferik nöropati, ilacın tedavi süresi ve dozunda kısıtlamalara yol açabilen önemli bir yan etkidir. Talidomid kullanan hastaların %56'sında periferik nöropatiye ait klinik bulguların ortaya çıktığı bildirilmiştir(92). Özellikle 1990'lı yıllarda talidomidin yüksek dozlarda kullanımı ile bu yan etkiler belirgin olarak gözlenmekte iken, ilerleyen yıllarda doz düzenlemeleri ve yeni tedavi ajanlarını kullanıma girmesi ile bu yan etkilerde azalma olmuştur. Bir araştırmada tedavinin kesilmesi veya doz azaltımı ile %27 olguda nöropatide

gerileme gözlenirken %15 olguda ilerleme izlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise periferik nöropati gelişiminin zamanla artış gösterdiği tedavinin 6. Ayında %38 iken 12. Ayda bu oranın %73'e yükseldiği bildirilmiştir(93).

Talidomid tedavisinde bir diğer önemli yan etkide tromboembolik olaylarda artmadır. Maligniteli hastalarda tromboemboli riskinde bir artış mevcut iken talidomide tedavisi ile bu riskin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir(94-95).

PERİFERİK NÖROPATİ (PN);

MM'da PN az görülür ve genelde sıklığı%5'in altındadır(96). Ancak elektrofizyolojik (EMG) ve histopatolojik çalışmalarda bu oran daha fazla olup %40-60 hastada sublinik nöropati saptanabilir.Bazı hastalarda MM teşhisi konmadan önce PN'ye ait bulguların olduğu gözlenmiştir.PN progressif,simetrik,sensorimotor distal tiptedir. Sıklıkla alt ekstremitelerde ortaya çıkar ve hızla ilerler.Sadece motor veya sadece duysal olabilir(96). Sinir ileti ve EMG çalışmalarında azalmış motor ileti hızı, fibrilasyonlar, düşük amplitüdü kas aksiyon potansiyelleri, duysal sinir aksiyon potansiyellerinde azalma veya kaybolma gibi bulgular saptanır. Mikroskopik çalışmalarda büyük ve küçük myelinli liflerde ilerleyici dejenerasyon,segmental demyelinazasyon ve aksonal dejenerasyon saptanmıştır. Myelomda gelişen nöropatinin patogeneziyle ilgili tartışmalar devam etmektedir.Tümör hücreleri tarafından üretilen humoral maddelerin etkisi, hafif zincire bağlı etkiler, humoral immun cevap gibi patogenezele ilgili birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Sinirlerde plazma hücre infiltrasyonu veya amiloid birikimi de nöropatiye yol açan diğer nedenlerdir(97).

Periferik nöropati MM hastalarında sıklıkla tedaviler sırasında daha sık olarak ortaya çıkmakta ve tedaviyi kısıtlayan en önemli yan etkilerden birini oluşturmaktadır. .MM'de gelişen nöropatilerin büyük bir kısmını ise tedavide kullanılan ilaçların yan etkisi nedeni ile gelişen nöropatiler oluşturmaktadır. Vinkristine kalıcı nöropati yaparken talidomide ve bortezomibe genelde geçici bazende kalıcı nöropati yapmaktadır(97).

Vinka alkaloidlerinin nöropati yapıcı etkisi iyi bilinmektedir ve doz bağımlı olduğu için bu grup ilaçların kullanımında nöropati doz kısıtlayıcı faktörlerin en önemlisidir. Vinka alkaloidleri, sinirlerde mikrotübüllerde kırılmalara yol açarak aksonal transportta azalmaya yol açar. Bunun neticesinde belirgin olarak güçsüzlük ve duyu kaybı gelişmektedir. Vinka alkaloidlerinde gelişen nöropatide güçsüzlük gibi motor kayıplar ön planda iken bortezomib ve talidomidde duysal kayıp ön planda olmakta, zaman içinde motor kayıp eşlik etmektedir(98).

Talidomide bağlı nöropati sıklığı nöropatiyi belirlemede sadece fizik muayene veya EMG kullanımı ile değişiklik göstermektedir. Değişik çalışmalarda bu oran %25-75 arasında değişmektedir. Relaps ve refrakter myelomlu hastalarda talidomide monoterapisi uygulanan ve 1674 hastayı içeren 42 farklı çalışmanın meta analizinde grade 3-4 nöropati sıklığı %6 bulunmuş, grade 1-2 nöropati sıklığı ise %22 bulunmuştur(99). Talidomide diğer ajanlarla(deksametazon, bortezomib) beraber kullanıldığında nöropati sıklığı artmaktadır. Sıklıkla elleri ve ayakları tutan ağrılı distal parestezi, yanma duygusu, uyuşukluk ve kramp tarzı ağrı nöropatinin tipik klinik bulgularıdır. EMG çalışmaları aksonal sensorimotor nöropati varlığını gösterir. Talidomidin hangi mekanizma ile nöropati yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Nükleer faktör bağımlı nörotrofin disregülasyonun nöropatiye yol açtığı öne sürülmüştür(100). Nükleer faktör sinir büyüme faktörü aracılı nöron yaşamı için kritik öneme sahiptir. Talidomide nükleer faktör kapa be(NFkB) aktivasyonunu inhibe etmektedir. Talidomide kullanacak olan hastaların tedavi öncesinde nöropati açısından mutlaka değerlendirilmeleri gerekir. Bu değerlendirmenin nasıl olacağı yönünde genel kanı fizik muayene ile değerlendirme yapılması ve gerekli olursa EMG yapılması yönündedir. Nöropati gelişimi, talidomide tedavisinde doz bağımlıdır ve genelde 200mg/gün ve üzeri dozlarda kullanıldığında nöropati ortaya çıkması belirgin olarak artmaktadır. 20 gr'ın altındaki dozlarda ise nadiren geliştiği bildirilmektedir(101). Talidomide bağlı nöropatinin etkili bir tedavisi ve proflaksisi olmadığından, nöropati takibin iyi yapılması ve vakit kaybetmeden doz azaltımı ya da ilacın kesilmesi gibi tedbirlerin alınması çok önemlidir.

Bortezomib MM'da yaygın olarak kullanılan bir diğer ajandır. Bortezomib tedavisine bağlı olarak genelde duyusal tipte nöropati gelişmektedir ve özellikle ayaklarda olmak üzere ekstremiteleri etkilemektedir. Talidomide benzer şekilde bortezomib tedavisinde de nöropatinin doza bağımlı olduğu bildirilmiştir. 256 hastayı içeren SUMMIT ve CREST çalışmalarında %13'ü grade 3 olmak üzere toplam %35 oranında periferik nöropati saptanmıştır. Bu hastalarda doz azaltımı veya ilacın kesilmesi ile %71 oranında nöropati tamamen düzelmiştir(102). Periferik nöropatinin erken tesbiti önemlidir ve bortezomib tedavisinde nöropati gelişimi veya düzeyine göre doz azaltımı ya da tedaviye ara verme veya tamamen bırakma gibi tedbirler alınmalıdır.

Lenalidomide MM'de son 5 yıl içinde yaygın olarak kullanılmaya başlanan talidomide türevi bir ilaçtır. Talidomidden 100-300 kat daha potent olduğu bildirilmiştir. Lenalidomide tedavisinde nöropati sıklığı %1'den daha azdır ve bu nedenle günümüzde talidomide veya bortezomib nedenli nöropati geliştiğinde özellikle tercih edilen tedavi ajanıdır(103). Ülkemiz de lenalidomide birinci sıra tedavide geri ödemede yer almazken, nöropati varlığında birinci sıra tedavide geri ödemede yer almaktadır (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

1999 ve 2012 yılları arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvurmuş ve merkezimizde bortezomib ve/veya talidomid ile tedavisi yapılmış, 164 hastaya ait veriler, geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dahil etme kriterleri olarak; hastaların MM tanısı almış olması, tanı tarihi, bortezomib ve/veya talidomide içeren bir tedavi almış olması ve bu ilaçların dozlarının dosyada bulunması olarak belirlendi. Bu kriterleri karşılamayan hasta dosyaları çalışma dışında bırakıldı.

Toplam 164 hasta çalışmaya dahil edilerek, hasta dosyalarından ve hastane bilgi işlem kayıtlarından, bu hastalara ait kemik iliği veya plazmositom biyopsi tarihleri, bunlara ulaşılamaması durumunda dosyada kayıtlı olan tanı tarihi, tanı anında patoloji raporuyla veya buna ulaşılamaması durumunda kliniğimiz laboratuvarında değerlendirilen kemik iliği aspirasyon raporuyla belirlenmiş kemik iliği plazma hücre oranı, tanı anında kemik iliği aspirasyon materyalinde çalışılmış akım sitometri raporunda belirtilen kemik iliği plazma hücre oranları ve CD19, CD45, CD38, CD56, CD19 ve CD20 ekspresyon düzeyleri, yaş ve cinsiyet gibi demografik bilgiler, multipl miyelom ağır ve hafif zincir alt tipleri, hemoglobin, serum kalsiyum, kreatinin, CRP, tanı sırasında DM varlığı, albümin ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri, Durie-Salmon ve ISS evreleri, varsa konvansiyonel sitogenetik ve FISH analizi ile belirlenen sitogenetik anomaliler, indüksiyon tedavi sayısı ve hangi ajanların kullanıldığına bakıldı. Hastalarımızda istatistiksel karşılaştırma yapılabilmesi amacı ile tedaviler birinci, ikinci ve üçüncü sıra tedaviler olarak gruplandırıldı. Bu sıra tedavilerine otolog kök hücre transplantasyonu dâhil edilmedi.

Bu tez çalışması için Marmara Üniversitesi yerel etik kurulundan onay alındı. Çalışmanın her aşaması iyi tıbbi uygulama prensiplerine uygun olarak yürütüldü.

Tedaviler;

İndüksiyon tedavileri

İndüksiyon tedavisi olarak kullanılan Vel-Dex (Bortezomib-Dekzametazon), tek ajan bortezomib, TD (Talidomid-Dekzametazon), MP, MPT (Melfalan-Prednizon-Talidomid), VMPT (Bortezomib-Melfalan-Prednizon-Talidomid) ve Rd (Lenalidomid-Düşük Doz Dekzametazon) tedavilerinin ilgili literatürlerde tarif edildiği gibi uygulandığı görüldü. Sadece VAD tedavisini literatürden farklı olarak 24 saatlik infüzyon yerine 8 saatlik infüzyonlar halinde uygulandığı görüldü. Kısaca VAD kemoterapisi şeması, vinkristin 0,4 mg/gün, 8 saatlik IV infüzyonlar halinde ilk dört gün, doksorubisin 9 mg/m²/gün, 8 saatlik IV infüzyonlar halinde ilk dört gün ve dekzametazon, 40 mg/gün, 20-30 dakikalık IV infüzyonlar halinde, 1-4, 9-12 ve 17-20. günler arasında, 28 günlük kürler halinde uygulandı (65). Vel-Dex tedavisi, bortezomib, 1,3 mg/m²/gün, 1. 4. 8. ve 11. günlerde IV yavaş puşe; dekzametazon, bortezomib uygulama günleri ve ertesi günlerde 20 mg/gün dozda, oral veya IV 20-30 dakikalık infüzyonla verildi ve 21 günde bir uygulandı (63). Eğer bortezomib tek başına kullanılacaksa 1. 4. 8. ve 11. günlerde 1,3 mg/m²/gün dozda yukarıda belirtildiği şekilde uygulandı. TD tedavisi, talidomid 200 mg/gün, sürekli, PO, dekzametazon 40 mg/gün, IV veya PO, çift kürlerde 1. ve 4. ve 15. ve 18. günler arasında, tek kürlerde sadece 1. ve 4. günler arasında verildi (62). MP tedavisi, melfalan 9 mg/m²/gün, PO ve prednizon veya eşdeğeri 60 mg/m²/gün, PO, ilk 4 gün, 6 haftada bir verildi. MPT'de, MP'ye ek olarak talidomid 100 mg/gün sürekli uygulandı (73). VMPT, MP'ye ek olarak bortezomib 1,3 mg/m²/gün, 1. 8.15. ve 22. günlerde IV yavaş puşe uygulama ve talidomid 50 mg/gün, sürekli PO, 5 haftalık sikluslar halinde verildi (74). Rd tedavisi ise lenalidomid 25 mg/gün, 1-25. günler arasında, PO ve dekzametazon 40 mg/gün, 1. 8. 15. günlerde, 28 günlük sikluslar halinde uygulandı (64). Uygun genel destek tedavileri, lüzum halinde antikoagülan ve infeksiyon profilaksileri ve doz ayarlamaları yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma 1992-2012 yılları arasında Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji bölümünde takip edilen toplam 164 olgu üzerinde yapılmıştır.

Tablo 2: Demografik bilgilerin dağılımı

(n=164)		Min-Max	Ort±SD
Yaş		35-87	63,51±10,38
		n	%
Cinsiyet	Erkek	86	52,4
	Kadın	78	47,6

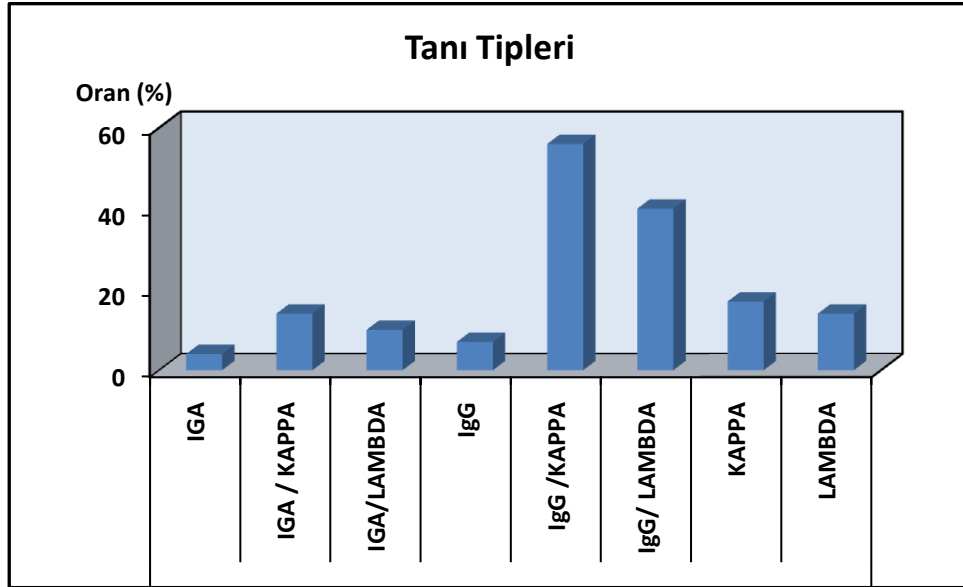
Olguların yaşları 35 yıl ile 87 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 63,51±10,38 yıldır.

Cinsiyet incelendiğinde; olguların %52,4'ünün (n=86) erkek, %47,6'sının (n=78) kadının olduğu gözlenmiştir.

Tablo 3: Tanı tiplerinin dağılımı

(n=164)	n	%
IGA	4	2,4
IGA / KAPPA	14	8,5
IGA/LAMBDA	10	6,1
IgG	7	4,3
IgG /KAPPA	56	34,1
IgG/ LAMBDA	40	24,4
KAPPA	17	10,4
LAMBDA	14	8,5

Tanı tipleri incelendiğinde; olguların %2,4'üne (n=4) IGA, % 8,5'ine (n=14) IGA/KAPPA, %6,1'ine (n=10) IGA/LAMBDA, %4,3'üne (n=7) IgG, % 34,1'ine (n=56) IgG/KAPPA, %24,4'üne (n=40) IgG/LAMBDA, %10,4'üne (n=17) KAPPA ve %8,5'ine (n=14) de LAMBDA tanıları konulduğu gözlenmiştir.

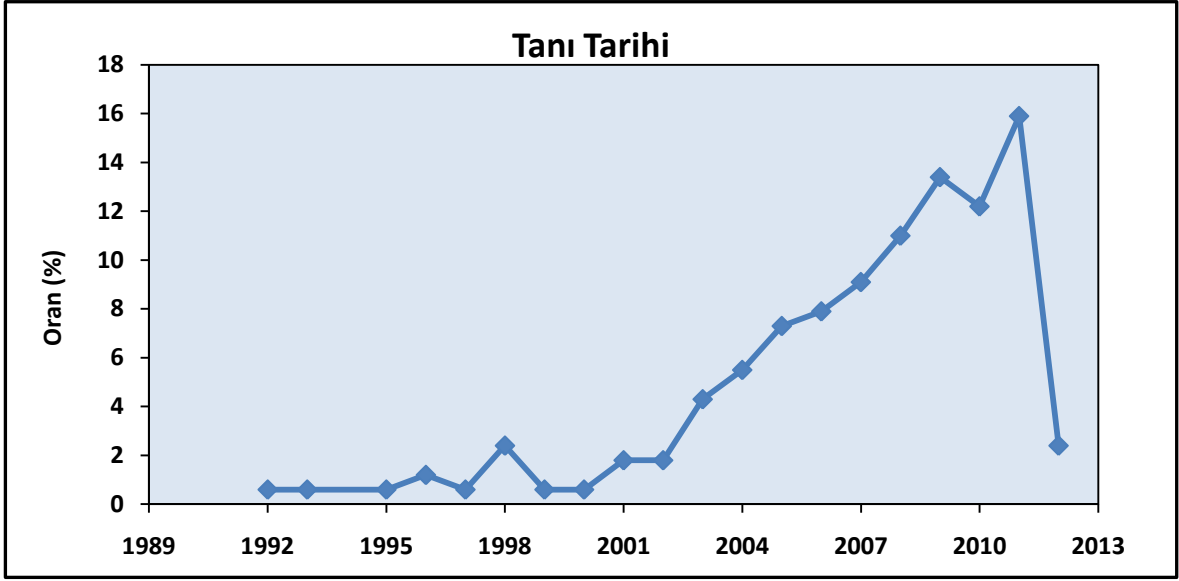


Şekil 3: Tanı Tipi Dağılımı

Tablo 4: Tanı tarihlerinin dağılımı

Tanı Tarihi	n	%
1992	1	0,6
1993	1	0,6
1995	1	0,6
1996	2	1,2
1997	1	0,6
1998	4	2,4
1999	1	0,6
2000	1	0,6
2001	3	1,8
2002	3	1,8
2003	7	4,3
2004	9	5,5
2005	12	7,3
2006	13	7,9
2007	15	9,1
2008	18	11,0
2009	22	13,4
2010	20	12,2
2011	26	15,9
2012	4	2,4

Olguların tanı konulma tarihleri 1992 yılı ile 2012 yılı arasında değişmekte olup, dağılımı Tablo 1’de görüldüğü gibidir. En yüksek oranda %15,9’u 2011 yılında tanı alırken; bunu %13,4 ile 2009 ve % 12,2 ile 2010 yılları takip etmiştir.

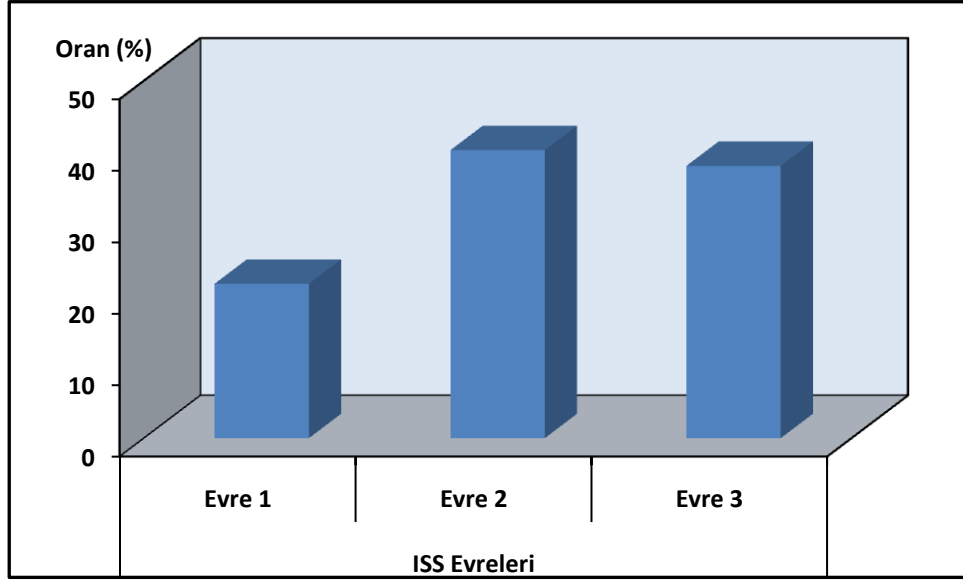


Şekil 4: Tanı Tarihi Dağılımı

Tablo 5: Evrelerin Dağılımı

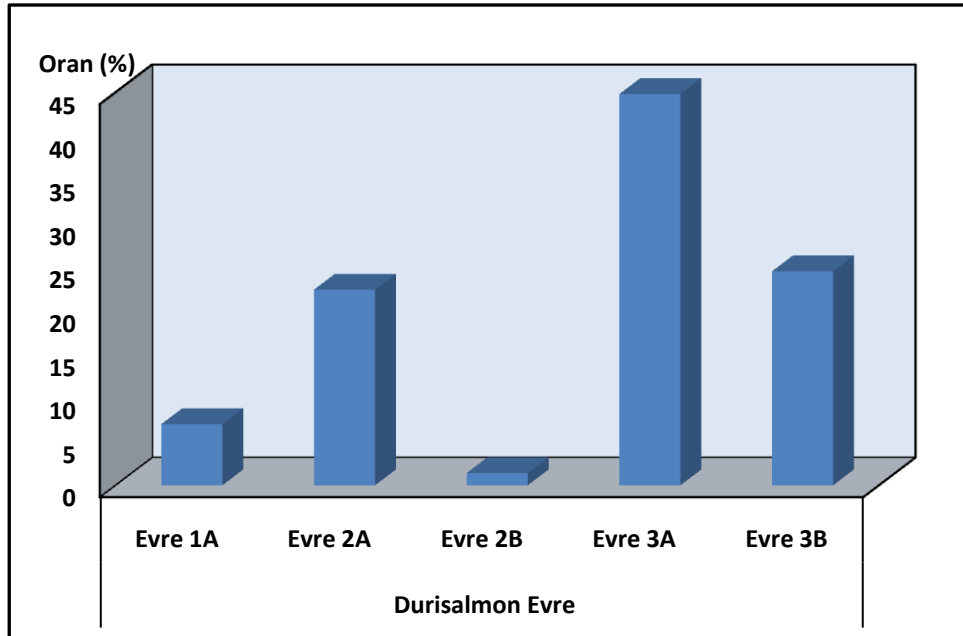
		n	%
ISS Evreleri	1	29	21,6
	2	54	40,3
	3	51	38,1
Durie-Salmon Evre (n=143)	1A	10	7,0
	2A	32	22,4
	2B	2	1,4
	3A	64	44,8
	3B	35	24,5

ISS evreleri incelendiğinde; olguların %21,6'sının (n=29) "ISS 1", %40,3'ünü (n=54) "ISS 2", %38,1'inin (n=51) "ISS 3" evrede oldukları gözlenmiştir.



Şekil 5: ISS Evrelerinin Dağılımı

Durie-Salmon evreleri incelendiğinde; olguların %7'sinin (n=10) 1A, %22,4'ünün (n=32) 2A, %1,4'ünün (n=2) 2B, %44,8'inin (n=64) 3A ve %24,5'inin (n=35) 3B evresinde olduğu gözlenmiştir. Buradan da anlaşılacağı üzere MM hastalarının büyük çoğunluğunun (%69,3) ileri evrede tanı aldıkları ve böbrek yetmezliğinin ileri evre hastalıkta daha fazla olduğu ortaya çıkmaktadır.



Şekil 6: Durie-Salmon Evrelerinin Dağılımı

Tablo 6: Biyokimyasal Ölçümlerin Dağılımı

		n	%
Hemoglobin (<10 gr)	Düşük	52	38,8
	Normal	82	61,2
Kreatinin (≥ 2)	Normal	107	79,9
	Yüksek	27	20,1
LDH	Normal	116	70,7
	Yüksek	21	12,8
	Bakılmadı	26	15,9
DM	Var	22	13,4
	Yok	140	85,4
Kalsiyum	Normal	142	86,6
	Yüksek	15	9,1

Olguların %38,8'inin (n=52) hemoglobin düzeyi düşük, %61,2'sinin (n=82) hemoglobin düzeyinin de normal olduğu gözlenmiştir.

Kreatinin incelendiğinde; olguların %79,9'unun (n=107) normal, ve %20,1'inin (n=27) yüksek olduğu gözlenmiştir.

LDH incelendiğinde; olguların %70,7'sinin (n=116) normal, %12,8'inin (n=21) yüksek olduğu gözlenirken; %15,39'unun (n=26) LDH ölçümlerine bakılmadığı görülmüştür.

Diabetes mellitus incelendiğinde; olguların %13,4'ünde (n=22) görülürken ve %85,4'ünde (n=140) görülmemiştir.

Kalsiyum incelendiğinde; olguların %86,6'sının normal, %9,1'inin (n=15) yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 7: 1.Basamak tedaviye ilişkin dağılımlar

		n	%
1.Basamak Tedavi (n=164)	Vincristin	96	58,5
	Talidomid	14	8,5
	Bortezomib	25	15,2
	MP	29	17,7
Nöropati	Var	32	19,5
	Yok	132	80,5
Grade (n=32)	Grade 1	8	25,0
	Grade 2	18	56,3
	Grade 3	3	9,4
	Grade 4	3	9,4
EMG (n=32)	Var	15	46,9
	Yok	17	53,1
		Min-Max	Ort±SD
Kür sayısı		2-16	4,94±2,60

Birinci basamak tedavileri incelendiğinde; olguların %58,5'ine (n=96) vincristin, %8,5'ine (n=14) talidomid, %15,2'sine (n=25) bortezomib, %17,7'sine de (n=29) MP tedavisi aldığı gözlenmiştir.

Olguların %19,5'inde birinci basamak nöropati gözlenirken; %80,5'ine (n=132) gözlenmemiştir. Nöropati saptanan 23 olgunun %53,1'inde (n=12)

vincristin, %12,5'inde (n=4) talidomid, %34,4'ünde (n=11) bortezomib tedavisi aldığı gözlenmiştir.

Birinci basamak tedavi sonucu nöropati gözlenen 32 olgunun gradeleri incelendiğinde; olguların %25'inin (n=8) Grade 1, %56,3'ünün (n=18) Grade 2, %9,4'ünün (n=3) Grade 3 ve %9,4'ünün de (n=3) Grade 4 olduğu saptanmıştır

Olguların %46,9'unda (n=15) EMG yapılırken, %53,1'üne (n=17) EMG yapılmadığı gözlenmiştir.

Birinci basamak tedavin kür sayıları 2 ile 16 arasında değişmekte olup, ortalaması 4,94±2,60'dır.

Tablo 8: 2.Basamak tedaviye ilişkin dağılımlar

		n	%
2.Basamak Tedavi (n=122)	Vincristin	7	5,7
	Talidomid	38	31,1
	Bortezomib	65	53,3
	MP	2	1,6
	Lenalidomide	10	8,2
Nöropati	Var	56	45,9
	Yok	66	54,1
GRADE (n=56)	Grade 1	14	25,0
	Grade 2	35	62,5
	Grade 3	5	8,9
	Grade 4	2	3,6
EMG (n=56)	Var	26	46,4
	Yok	30	53,6
		Min-Max	Ort±SD
Kür sayısı		1-44	6,98±7,10

İkinci basamak tedavileri incelendiğinde; olguların %5,7'sine (n=7) vincristin, %31,1'ine (n=38) talidomid, %53,3'üne (n=65) bortezomib, %1,6'sına (n=2) MP ve %8,2'sine (n=10) lenalidomide tedavisi aldığı gözlenmiştir.

Olguların %45,9'unda (n=56) ikinci basamak nöropati gözlenirken; %54,1'inde (n=65) gözlenmemiştir. İkinci basamakta nöropati saptanan 56 olgunun 17'si birinci basamak tedavi ile nöropati saptanan olgulardır. Kalan 39 (%31,9) olgumuz ise yeni nöropati olgusudur. Yeni nöropati saptanan 39 olgunun 1 tanesinde Vinscrutin; 16 tanesi Talidomid ve 22 tanesi Bortezomib tedavisi almıştır.

Tablo 9: 3.Basamak tedaviye ilişkin dağılımlar

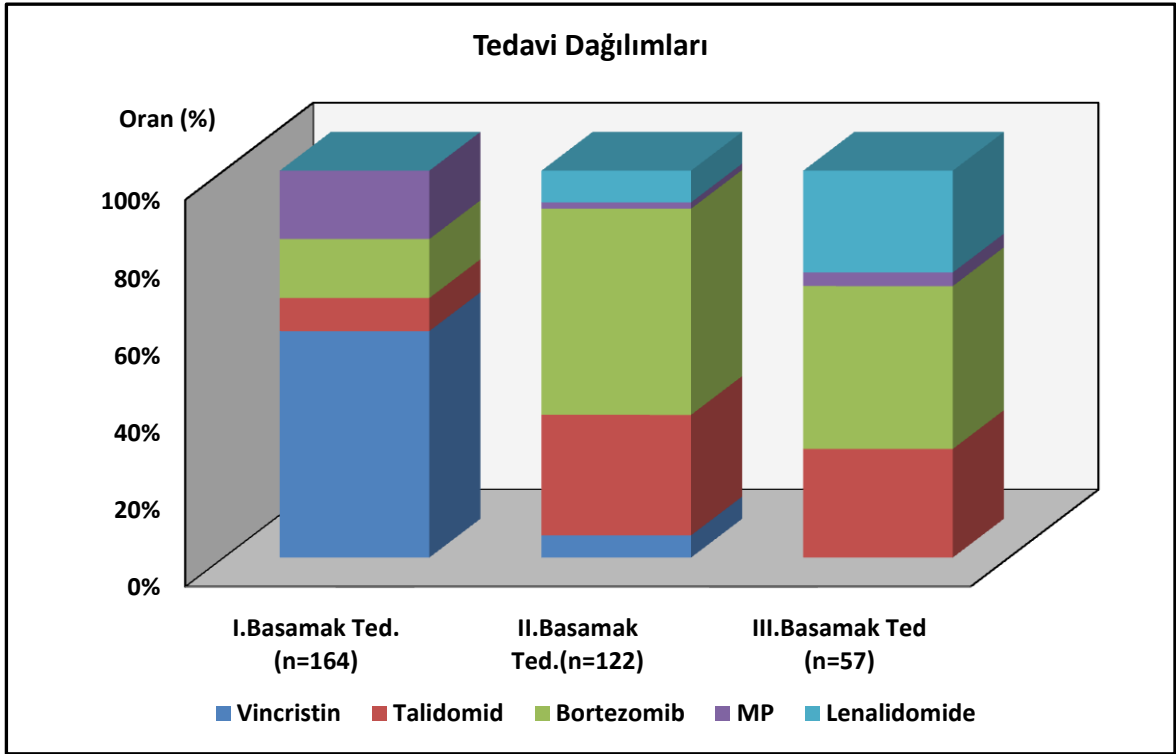
		n	%
3.Basamak Tedavi (n=57)	Talidomid	16	28,1
	Bortezomib	24	42,1
	MP	2	3,5
	Lenalidomide	15	26,3
Nöropati (n=57)	Var	26	45,6
	Yok	31	54,4
GRADE (n=26)	Grade 1	10	38,5
	Grade 2	15	57,7
	Grade 3	1	3,9
		Min- Max	Ort±SD
Kür sayısı		1-36	6,93±6,17

Üçüncü basamak tedavileri incelendiğinde; olguların %28,1'ne (n=16) talidomid, %42,1'ne (n=24) boterzomib, %3,5'ne (n=2) MP ve %26,3'üne (n=15) lenalidomide tedavisi verildiği gözlenmiştir.

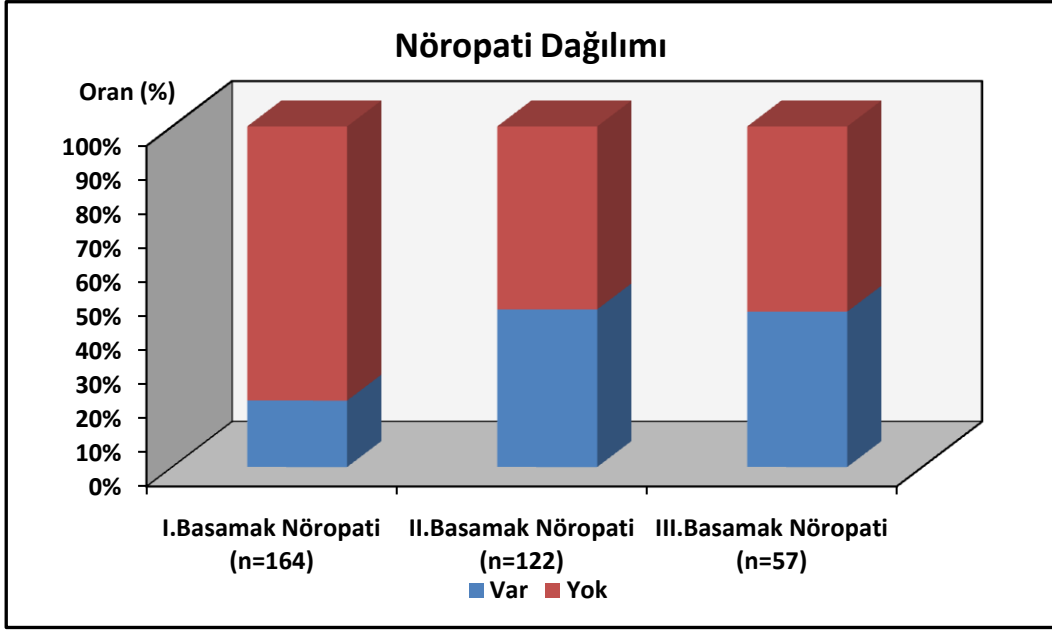
Olguların %45,61'inde (n=26) üçüncü basamak tedavide nöropati gözlenirken; %54,39'unda (n=31) gözlenmemiştir.

Üçüncü tedavi sonucunda nöropati gözlenen 26 olgunun; gradeleri incelendiğinde; olguların %45,6'sında (n=10) Grade 1, %57,7'sinde (n=15) Grade 2 ve %3,9'inde (n=1) Grade 3 saptanmıştır.

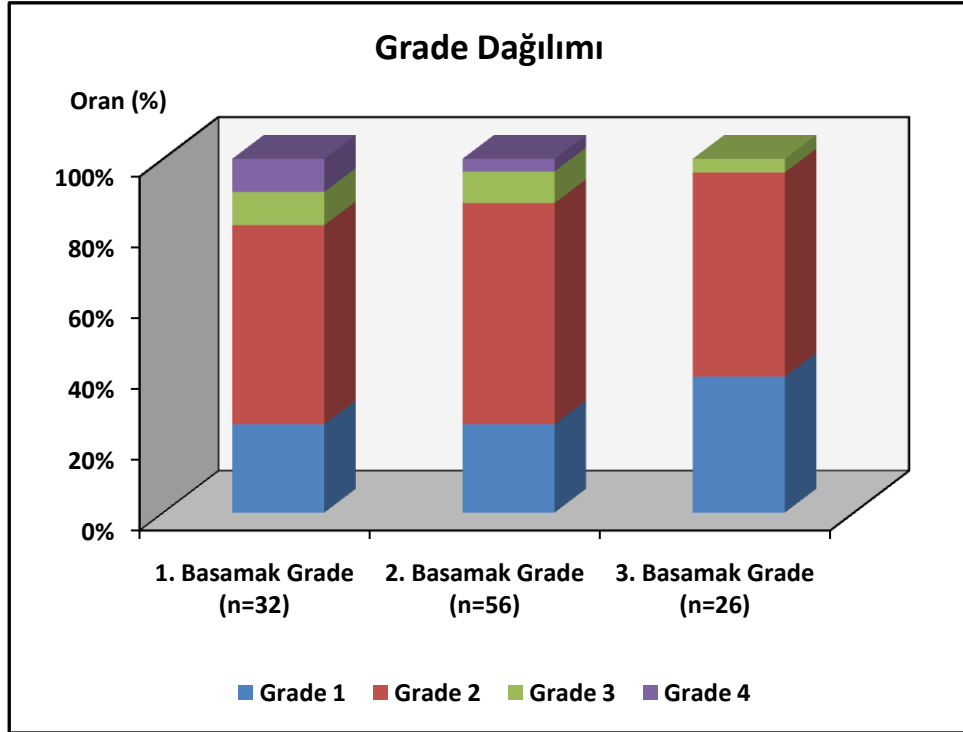
Üçüncü tedavi kür sayıları 1 ile 36 arasında değişmekte olup, ortalaması $6,93 \pm 6,17$ 'dir.



Şekil 7: Birinci, İkinci ve Üçüncü Basamak Tedavilerin Dağılımları



Şekil 8: Birinci, İkinci ve Üçüncü Basamak Nöropatilerin Dağılımları

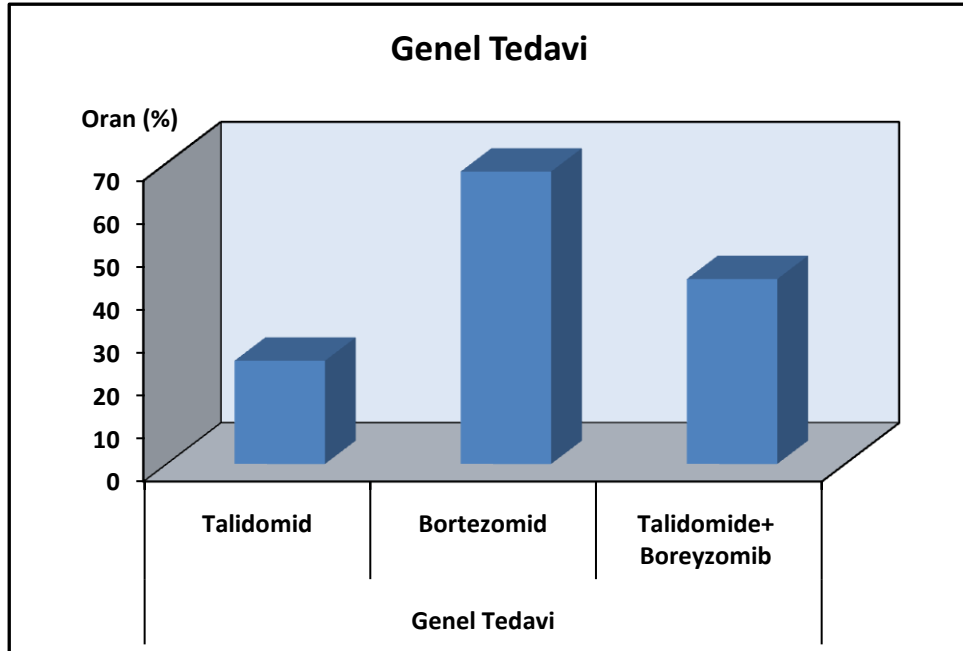


Şekil 9: Birinci, İkinci ve Üçüncü Basamak Gradelerin Dağılımları

Tablo 10: Genel tedaviye ilişkin dağılımlar

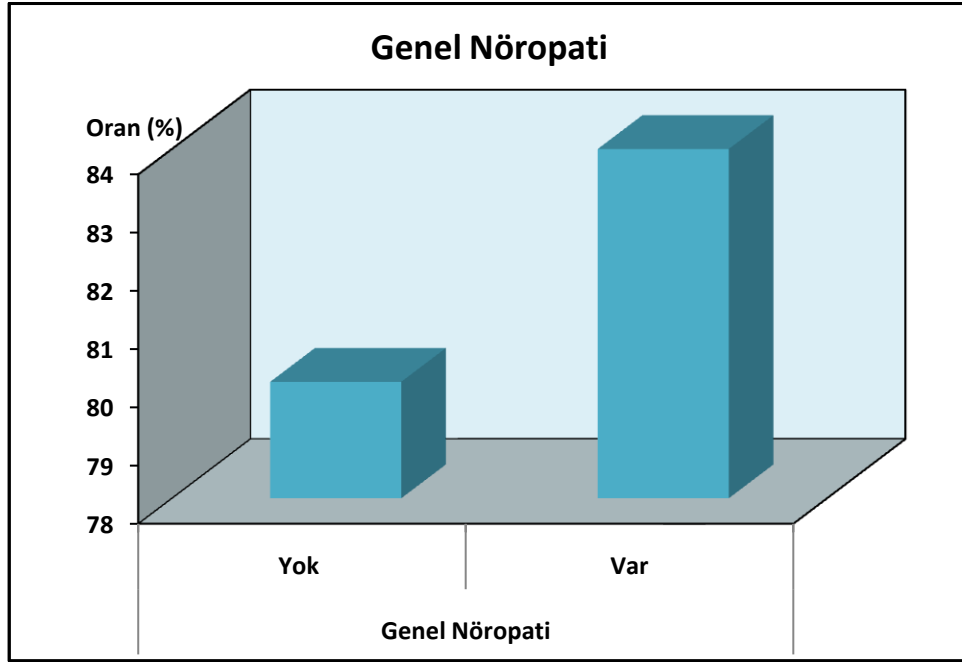
(n=164)		n	%
	Talidomid	24	17,8
Genel Tedavi	Bortezomid	68	50,4
	Talidomide+ Bortezomib	43	31,9
Genel Noropati	Yok	80	48,8
	Var	84	51,2

Olguların genel tedavileri incelendiğinde; %17,8'ine (n=24) talidomid, %50,4'üne (n=68) bortezomib , %31,9'una (n= 43) talidomide ve boreyzomib tedavisi aldığı gözlenmiştir.



Şekil 10: Genel Tedavi Dağılımı

Genel nöropati incelendiğinde; olguların %48,8'inde (n=80) nöropati gözlenirken, %51,2'sinde (n=84) gözlenmemiştir.



Şekil 11: Genel Nöropati Dağılımı

1.Basamak Nöropatiye Göre Değerlendirmeler

Tablo 11: Birinci Basamak Nöropati Durumuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirmeleri

		1.Basamak Nöropati		p
		Var (n=32)	Yok (n=132)	
		Ort±SD	Ort±SD	
Yaş		65,41±9,41	63,05±10,58	0,251
		n (%)	n (%)	
^aCinsiyet	Erkek	14 (%43,8)	72 (%54,5)	0,273
	Kadın	18 (%56,3)	60 (%45,5)	

Student T Test

^aKi-Kare Test

Nöropati gözlenme durumuna göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Nöropati gözlenme durumuna göre olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12: Birinci Basamak Nöropati Durumuna Göre ISS ve Durie-Salmon Evrelerinin Değerlendirmeleri

		1.Basamak Nöropati		p
		Var (n=28)	Yok (n=106)	
		n (%)	n (%)	
^a ISS Evre	Evre 1	5 (%17,9)	24 (%22,6)	0,773
	Evre 2	9 (%32,1)	45 (%42,5)	0,440
	Evre 3	14 (%50,0)	37 (%34,9)	0,213
Durie-salmon Evre	1A	3 (%10,7)	7 (%6,1)	0,435
	^b 2A	7 (%25,0)	25 (%21,7)	1,000
	^b 2B	0 (%0)	2(%1,7)	1,000
	3A	9 (%32,1)	55 (%47,8)	0,099
	3B	9 (%32,1)	26 (%22,6)	0,566

^aYates Test

^bFisher's Exact Test

Nöropati gözlenme durumuna göre olguların ISS Evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Birinci basamak nöropati görülme durumuna göre Durie-Salmon evreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 13: Birinci Basamak Nöropati Durumuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirmeleri

		1.Basamak Nöropati		p
		Var (n=28)	Yok (n=106)	
		n (%)	n (%)	
Hemoglobin	Anormal	9 (%32,1)	43 (%40,6)	0,552
	Normal	19 (%67,9)	63 (%59,4)	
^b LDH	Normal	25 (%83,3)	91 (%85,0)	0,780
	Yüksek	5 (%16,7)	16 (%15,0)	
^b DM	Var	11 (%34,4)	11 (%8,5)	0,001**
	Yok	21 (%65,6)	119 (%91,5)	
^b Kalsiyum	Normal	29 (%90,6)	113 (%90,4)	1,000
	Yüksek	3 (%9,4)	12 (%9,6)	
Kreatinin	Normal	19 (%67,9)	88 (%83,0)	0,130
	Yüksek	9 (%32,1)	18 (%17,0)	

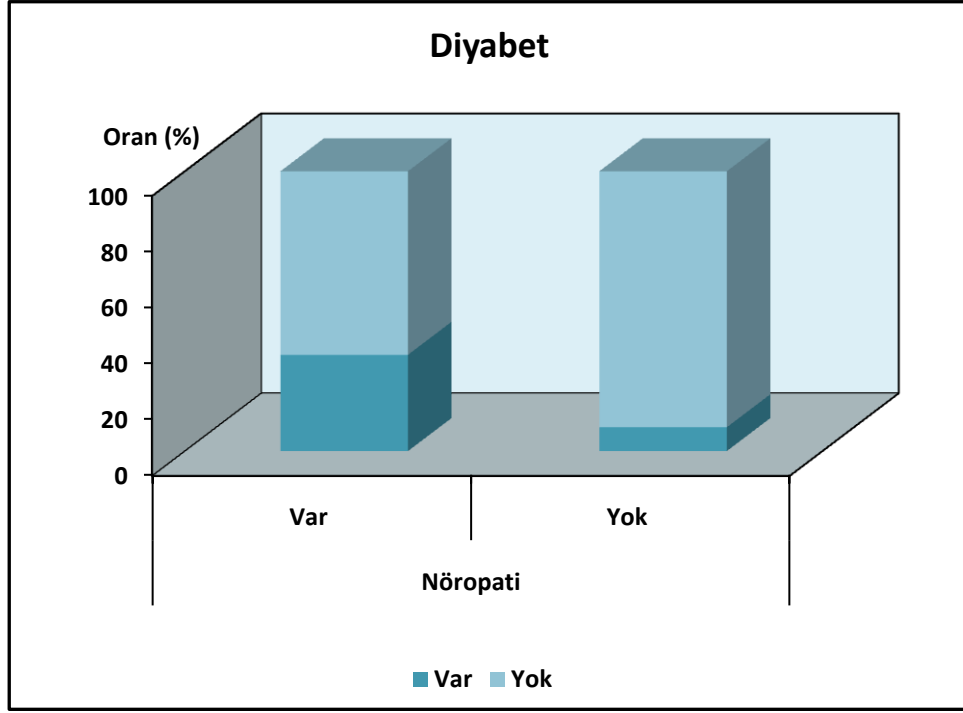
Yates Test

^bFisher's Exact Test

Birinci basamak nöropati gözlenme durumuna göre olguların hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Birinci basamak nöropati gözlenme durumuna göre olguların LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Birinci basamak nöropati ile diyabet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,01$). Nöropati gözlenen olguların diyabet oranı anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 12: 1. Basamak Nöropatiye Göre Diyabet

Kalsiyum ve kreatinin düzeyleri; birinci basamak nöropati gözlenme durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 14: Birinci Basamak Nöropati İle Tedavi İlişkisi

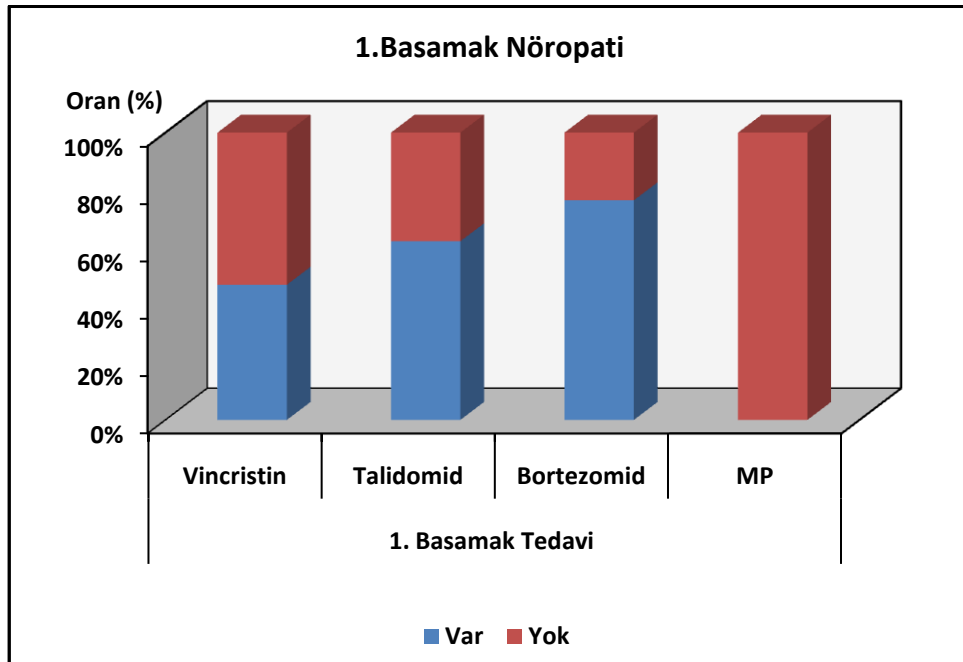
		1. Basamak Nöropati		p
		Var (n=32)	Yok (n=132)	
		n (%)	n (%)	
1. Basamak Tedavi	Vincristin	17 (%53,1)	79 (%59,8)	0,622
	^a Talidomid	4 (%12,5)	10 (%7,6)	0,478
	Bortezomid	11 (%34,4)	14 (%10,6)	0,002**
	MP	0 (%0)	29 (%22,0)	0,008**
Yates Test		^a Fisher's Exact Test		** $p<0,01$

Birinci basamak nöropati durumuna göre birinci basamak tedavi yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$); anlamlılıklar ilaç bazında incelenmiş olup sonuçları aşağıda belirtilmiştir.

Birinci basamak nöropati durumuna göre birinci basamak tedavi yöntemlerinin vincristin ve talidomid olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Birinci basamak nöropati durumuna göre, tedavi yöntemi olarak bortezomid kullanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Birinci basamak nöropati gözlenen olgularda bortezomid kullanım oranı anlamlı düzeyde yüksektir.

Birinci basamak nöropati varlık durumuna göre birinci basamak tedavi yönteminin MP olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Birinci basamak nöropati gözlenmeyen olguların tamamında MP kullanımı mevcuttur.



Şekil 13: 1. Basamak Nöropatiye Göre 1. Basamak Tedavi Dağılımı

Tablo15: Birinci Basamak Nöropatiye Göre Kür Sayıları Değerlendirmesi

1.Basamak Nöropati	N	Kür Sayısı			p
		Ortalama	SD	Medyan	
Var	32	4,97	2,07	5,00	0,521
Yok	127	4,93	2,73	4,00	

Mann Whitney U Test

Birinci basamak nöropati durumuna göre kür sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 16: Birinci Basamak Nöropati Saptananlarda Gradelerin Dağılımı

1.Basamak Nöropati (+) (n=32)		
	n	%
Grade 1	8	25,0
Grade 2	18	56,3
Grade 3	3	9,4
Grade 4	3	9,4

Birinci basamak nöropati gözlenen olguların %25'inde (n=8) Grade 1, %56,3'ünde (n=18) Grade 2, %9,4'ünde (n=3) Grade 3, %9,4'ünde (n=3) Grade 4 saptanmıştır.

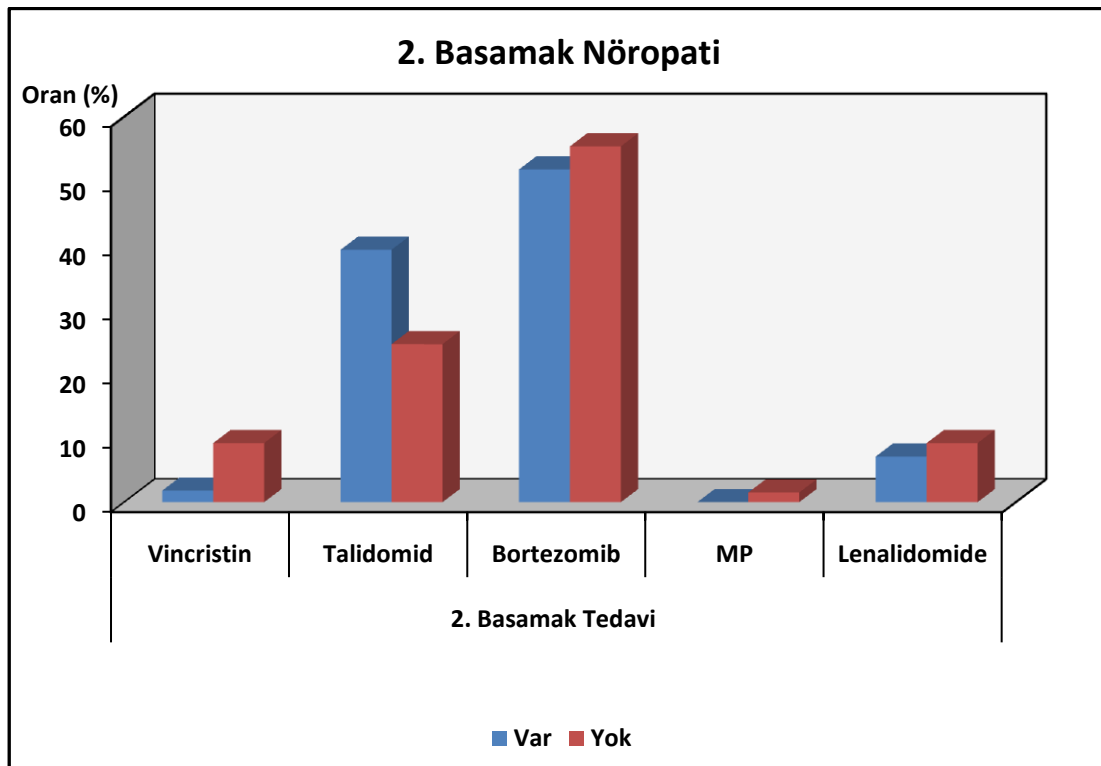
2. Basamak Nöropatiye Göre Değerlendirmeler

Tablo 17: İkinci Basamak Nöropati İle Tedavi İlişkisi

		2. Basamak Nöropati		p
		Var (n=56)	Yok (n=65)	
		n (%)	n (%)	
2. Basamak Tedavi	^a Vincristin	1 (%1,8)	6 (%9,2)	0,121
	Talidomid	22 (%39,3)	16 (%24,6)	0,124
	^b Bortezomib	29 (%51,8)	36 (%55,4)	0,692
	^a MP	0 (%0)	1 (%1,5)	1,000
	^a Lenalidomide	4 (%7,1)	6 (%9,2)	0,751

Yates Test *^aFisher's Exact Test* *^bKi-Kare Test*

İkinci basamak nöropati durumuna göre ikinci basamak tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 14: 2. Basamak Nöropatiye Göre 2. Basamak Tedavi Dağılımı

Tablo18: İkinci Basamak Nöropatiye Göre Kür Sayıları Değerlendirmesi

2.Basamak Nöropati	N	2. Basamak Kür sayısı			p
		Ortalama	SD	Medyan	
Var	56	7,57	7,47	5,00	0,496
Yok	65	6,52	6,84	5,00	

Mann Whitney U Test

İkinci basamak nöropati durumuna göre, ikinci basamak kür sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 19: İkinci Basamak Nöropati Saptananlarda Gradelerin Dağılımı

		2. Basamak Nöropati (+) (n=56)	
		n	%
2. Basamak Grade	Grade 1	14	25,0
	Grade 2	35	62,5
	Grade 3	5	8,9
	Grade 4	2	3,6

İkinci basamak nöropati gözlenen olguların %25'inde (n=14) Grade 1, %62,5'inde (n=35) Grade 2, %8,9'unda (n=5) Grade 3, %3,6'sında (n=2) Grade 4 saptanmıştır.

3. Basamak Nöropatiye Göre Değerlendirmeler

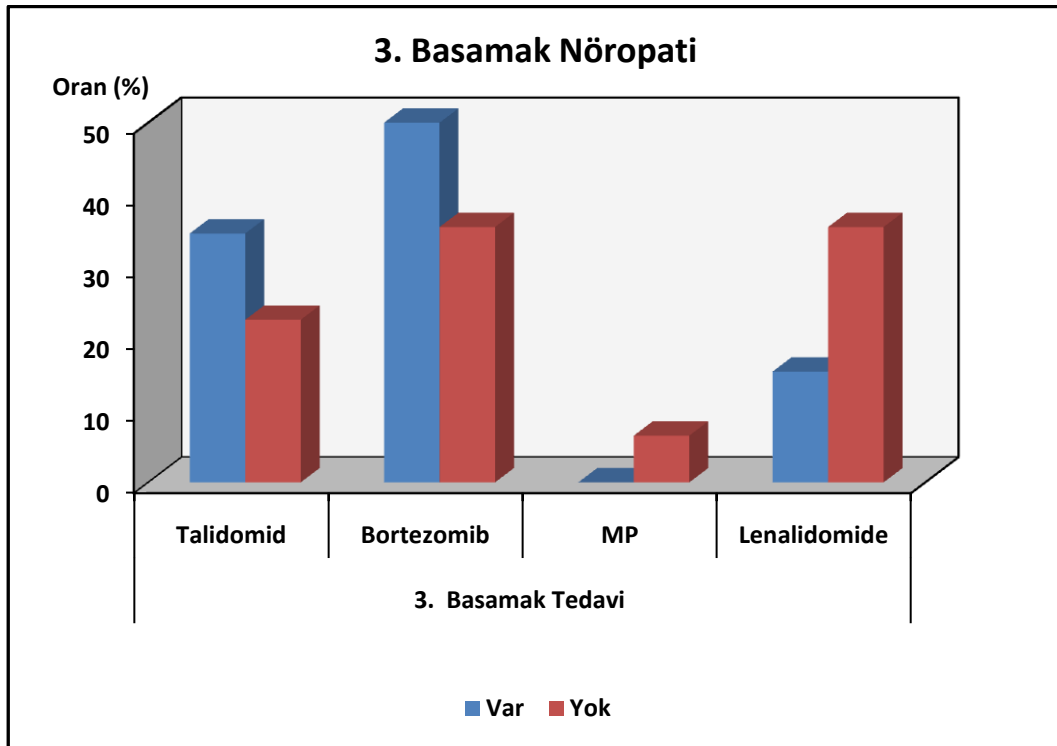
Tablo 20: Üçüncü Basamak Nöropati İle Tedavi İlişkisi

		3. Basamak Nöropati		p
		Var (n=26)	Yok (n=31)	
		n (%)	n (%)	
3. Basamak Tedavi	Talidomid	9 (%34,6)	7 (%22,6)	0,477
	Bortezomib	13 (%50,0)	11 (%35,5)	0,403
	^a MP	0 (%0)	2 (%6,5)	0,495
	Lenalidomide	4 (%15,4)	11 (%35,5)	0,157

Yates Test

^aFisher's Exact Test

Üçüncü basamak nöropati durumuna göre üçüncü basamak tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 15: 3. Basamak Nöropatiye Göre 3. Basamak Tedavi Dağılımı

Tablo 21: Üçüncü Basamak Nöropatiye Göre Kür Sayıları Değerlendirmesi

3.Basamak Nöropati	N	3. Basamak Kür sayısı			p
		Ortalama	SD	Medyan	
Var	26	7,73	5,75	6,00	0,104
Yok	30	6,23	6,53	4,00	

Mann Whitney U Test

Üçüncü basamak nöropati durumuna göre, üçüncü basamak kür sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 22: Üçüncü Basamak Nöropati Saptananlarda Gradelere Dağılımı

		3. Basamak Nöropati (+) (n=26)	
		n	%
	Grade 1	10	38,5
Grade	Grade 2	15	57,7
	Grade 3	1	3,8

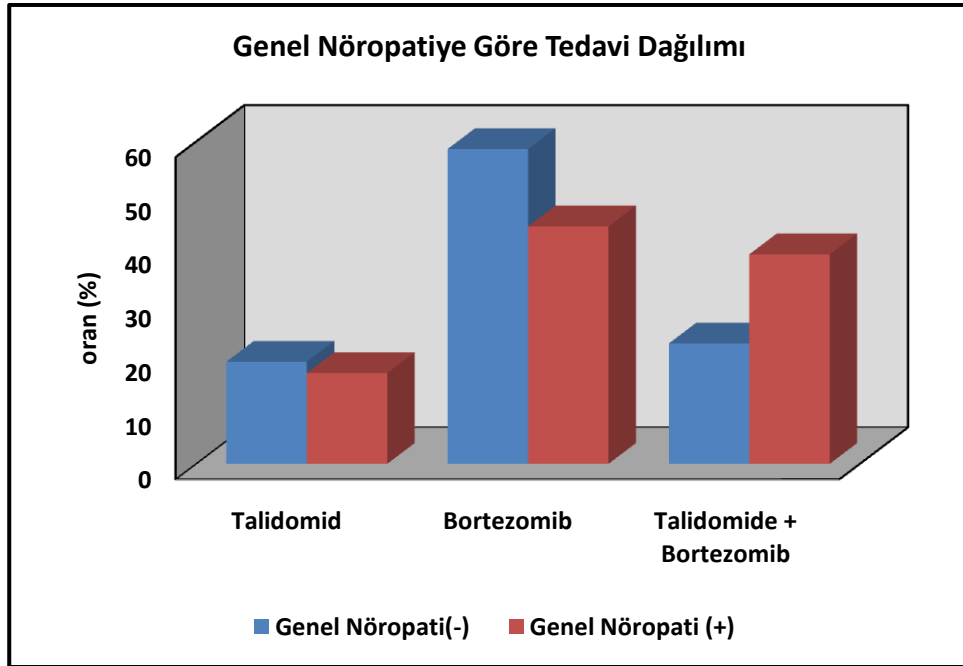
Üçüncü basamak nöropati gözlenen olguların %38,5'inde (n=10) Grade 1, %57,7'inde (n=15) Grade 2; %3,8'inde (n=1) Grade 3 saptanmıştır.

Tablo 23: Genel Nöropati İle Tedavi İlişkisi

	Genel Nöropati		p
	Yok (n=58)	Var (n=77)	
	n (%)	n (%)	
Genel Tedavi	Talidomid	11 (%19,0) 13 (%16,9)	0,932
	Bortezomib	34 (%58,6) 34 (%44,2)	0,136
	Talidomide + Bortezomib	13 (%22,4) 30 (%39,0)	0,063

Yates Test

Genel nöropati durumuna göre genel tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak genel nöropati gözlenen olguların tedavilerinde Talidomide + Bortezomib uygulanma oranı anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 16: Genel Nöropatiye Göre Genel Tedavi Dağılımı

Tablo 24: 1. ve 2. Basamak tedavi ile PN ilişkisi.

1.Basamak. Nöropati	2.Basamak Nöropati	1.basamak tedavi	n	%			
Var	Var	Talidomid	6	26,09			
		Bortezomib	7	30,43			
		Lenalidomide	4	17,39			
		Total	17	73,91			
	Yok	Yok	Vincristin	1	4,35		
			Bortezomib	2	8,69		
			Lenalidomide	3	13,04		
			Total	6	26,09		
			Var	Var	Vincristin	1	1,01
					Talidomid	16	16,16
Bortezomib	22	22,22					
Total	39	39,39					
Yok	Yok	Vincristin	5	5,05			
		Talidomid	16	16,16			
		Bortezomib	34	34,34			
		MP	2	2,02			
		Lenalidomide	3	3,03			
		Total	60	60,60			

Birinci basamakta nöropati görülen 23 olgudan 17 (%73.91) olguda ikinci basamakta da nöropati görülürken; bu olguların %26.09'una (n=6) Talidomid,

%30.43'üne (n=7) Bortezomib ve %17.39'una (n=4) Lenalidomide tedavisi uygulanmıştır. Birinci basamakta nöropati görülen 23 olgudan 6 (%26.09) olguda ikinci basamakta nöropati görülmezken; bu olguların %4.35'ine (n=1) Vincristin, %8.69'una (n=2) Bortezomib ve %13.04'üne (n=3) Lenalidomide tedavisi uygulanmıştır.

Birinci basamakta nöropati görülmeyen 99 olgudan 39 (%39.39) olguda ikinci basamakta nöropati görülürken; bu olguların %1.01'ine (n=1) Vincristin, %16.16'sına (n=16) Talidomid, %22.22'sine (n=22) ise Bortezomib tedavisi uygulanmıştır. Birinci basamakta nöropati görülmeyen 99 olgudan 60 (%60.60) olguda ikinci basamakta da nöropati görülmezken; bu olguların %5.5'ine (n=5) Vincristin, %16.16'sına (n=16) Talidomid, %34.34'üne (n=34) Bortezomib, %2.02'sine (n=2) MP, %3.03'üne (n=3) Lenalidomide tedavisi uygulanmıştır.

Tablo 25: Bortezomib ve talidomidin ardışık uygulanması ile PN ilişkisi.

	Nöropati		
	Var (n=24)	Yok (n=109)	Total (n=133)
	n (%)	n (%)	n (%)
Talidomid + Bortezomib	5 (%21,7)	18 (%78,3)	23 (%17,3)
Bortezomib + Talidomid	3 (%18,8)	13 (%81,3)	16 (%12,0)
Bortezomib + Bortezomib	2 (%28,6)	5 (%71,4)	7 (%5,3)
Talidomid	2 (%7,7)	24 (%92,3)	26 (%19,5)
Bortezomib	12 (%19,7)	49 (%80,3)	61 (%45,9)

Talidomid sonrasında Bortezomib tedavisi alan 23 (%17,3) olgudan 5'inde (%21,7); Bortezomib sonrasında Talidomid tedavisi alan 16 (%12,0) olgudan 3'ünde (%18,8); Bortezomib sonrasında yine Bortezomib tedavisi alan 7(%5,3) olgudan 2'sinde (%28,6); Sadece Talidomid tedavisi alan 26 (%19,5) olgunun 2'sinde (%7,7) ve Sadece Bortezomib tedavisi alan 61 (%45,9) olgunun 12'sinde (%19,7) nöropati görülmektedir.

Tablo 26 :Vincristine sonrası bortezomib ve talidomid kullanımı ile PN ilişkisi.

	Nöropati		
	Var (n=16)	Yok (n=73)	Total (n=89)
	n (%)	n (%)	n (%)
Vincristin +Talidomid	3 (%25,0)	9 (%75,0)	12 (%13,5)
Vincristin + Bortezomib	3 (%8,8)	31 (%91,2)	34 (%38,2)
Talidomid	1 (%6,3)	15 (%93,8)	16 (%18,0)
Bortezomib	9 (%33,3)	18 (%66,7)	27 (%30,3)

Vincristin sonrasında Talidomid tedavisi alan 12 (%13,5) olgudan 3'ünde (%25,0); Vincristin sonrasında Bortezomib tedavisi alan 34 (%38,2) olgudan 3'ünde (%8,8); Sadece Talidomid tedavisi alan 16 (%18,0) olgunun 1'inde (%6,3) ve Sadece Bortezomib tedavisi alan 27 (%30,3) olgunun 9'unda (%33,3) nöropati görülmektedir.

Vincristin sonrasında Talidomid tedavisi alan ve Vincristin sonrasında Bortezomib tedavisi alan olgularda nöropati görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$; $p>0,05$).

Tablo 27: 1, 2. ve 3. Basamakta PN gelişimi

Nöropati 1.Basamak	Nöropati 2.Basamak	Nöropati 3.Basamak	3.basamak tedavi	n	%		
Var	Var	Var	Bortezomib	3	50,00		
			Lenalidomide	1	16,67		
			Total	4	66,67		
	Var	Yok	Yok	Talidomid	1	16,70	
				Lenalidomide	1	16,70	
				Total	2	33,34	
	Yok	Yok	Yok	Talidomid	1	50,00	
				Bortezomib	1	50,00	
				Total	2	100,00	
		Yok	Var	Var	Talidomid	2	11,11
Bortezomib					4	22,22	
Lenalidomide					3	16,67	
Var			Yok	Yok	Total	9	50,00
					Bortezomib	4	22,22
					MP	1	5,56
Yok			Yok	Yok	Lenalidomide	4	22,22
	Total				9	50,00	
	Talidomid				7	22,58	
Yok	Var		Var	Bortezomib	6	19,35	
		Total		13	41,93		
		Talidomid		5	16,13		
	Yok	Yok	Yok	Bortezomib	6	19,35	
				MP	1	3,23	
				Lenalidomide	6	19,35	
	Total	18	58,06				

Birinci ve ikinci basamakta nöropati görülen 6 olgudan 4 (%66.67) olguda üçüncü basamakta da nöropati görülürken; bu olguların %50.00'sine (n=3) Bortezomib ve %16.67'sine (n=1) Lenalidomide tedavisi uygulanmıştır. Birinci ve ikinci basamakta nöropati görülen 6 olgudan 2 (%33.34) olguda üçüncü basamakta nöropati görülmezken; bu olguların %16.70'ine (n=1) Talidomid ve %16.70'ine (n=1) Lenalidomide tedavisi uygulanmıştır.

Birinci basamakta nöropati görülüp ikinci basamakta nöropati görülmeyen 2 olgudan 2 (%100) her ikisinin de üçüncü basamakta nöropati görülmezken; bu olguların %50.00'sine (n=1) Talidomid ve diğer %50.00'sine de (n=1) Bortezomib tedavisi uygulanmıştır.

Birinci basamakta nöropati görülmeyip, ikinci basamakta nöropati görülen 18 olgudan 9 (%50,00) olguda üçüncü basamakta nöropati görülürken; bu olguların %11.11'ine (n=2) Talidomid, %22.22'sine (n=4) Bortezomib ve %16.67'sine (n=3) Lenalidomide tedavisi uygulanmıştır. Birinci basamakta nöropati görülmeyip, ikinci basamakta nöropati görülen 18 olgudan 9 (%50,00) olguda üçüncü basamakta nöropati görülmezken; bu olguların %22.22'sine (n=4) Bortezomib, %5.56'sına (n=1) MP ve %22.22'sine (n=4) Lenalidomide tedavisi uygulanmıştır.

Birinci ve ikinci basamakta nöropati görülmeyen 31 olgudan 13 (%41,93) olguda üçüncü basamakta nöropati görülürken; bu olguların %22.58'ine (n=7) Talidomid ve %19.35'ine (n=6) Bortezomib tedavisi uygulanmıştır. Birinci ve ikinci basamakta nöropati görülmeyen 31 olgudan 18 (%58.06) olguda üçüncü basamakta nöropati görülmezken; bu olguların %16.13'üne (n=7) Talidomid, %19.35'ine (n=6) Bortezomib, %3.23'üne (n=1) MP ve %19.35'ine (n=6) Lenalidomide tedavisi uygulanmıştır.

2-İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, frekans, oran) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi; Yastes düzeltmeli Ki kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. TARTIŞMA:

Multipl myelom, kemik iliğinde malin plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu, serum veya idrarda monoklonal protein bulunması ve bu monoklonal proteinle ilişkili uç organ hasarı ile karakterize neoplastik bir plazma hücre hastalığıdır(1). Tüm neoplastik hastalıkların %1'ini, hematolojik malinitelerin yaklaşık %13'ünü oluşturur. Tanı anındaki ortanca yaş 70'tir(2). Tedavisinde ise 65 yaş altı hastalarda indüksiyon tedavisini takiben otolog kök hücre transplatasyonu temel tedavidir. Otolog kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan hastalarda ise amaç remisyon elde etmek ve elde edilen remisyonun uzun süre kalmasını sağlamaktır(51-52). İndüksiyon tedavilerinde VAD, bortezomib bazlı rejimler, talidomid bazlı tedaviler ve lenalidomid bazlı kombinasyonlar kullanılmaktadır. Bu tedavi modaliteleri ile %40-65 hastada remisyon (CR veya VGPR/PR) elde edilmektedir. Bu tedavi ajanları MM tedavisinde oldukça etkili ajanlar olmalarına rağmen bazı önemli yan etkileri de vardır. Hematolojik ve non-hematolojik yan etkiler nedeni ile bazen bu ilaçların uygulanması imkânsız hale gelebilmektedir. Özellikle vinkristin, bortezomib ve talidomid bazlı tedavilerde PN tedaviyi kısıtlayan en önemli yan etkilerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Vinkristin, doksurubisin ve deksametazon ile beraber(VAD) uzun zamandır MM tedavisinde kullanılan bir ajandır. Olası yan etkilerinden birisi ve en önemlisi PN'dir. VAD tedavisi ile oluşan PN motor ve duysal olabilmektedir ve %50 oranında geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle nöropatinin erken fark edilmesi ve ilacın kesilmesi oldukça önemlidir. VAD ile gelişen PN sıklığı değişik çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiş olsa da %10-19 arasındadır. Dimopoulos ve arkadaşları yeni tanı MM hastalarında, VAD tedavisini IV yarım saatlik infüzyon olarak uygulamışlar ve toplam PN sıklığını %13 olarak saptamışlardır(105). Bu çalışmada grad 4 PN görülmemiştir. Finlandiya çalışmasında ise adriamisin ve vinkristin IV bolus verilmiş ve 24 saat uygulanan hasta grubu ile randomize edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda toplam PN sıklığı ise %11 olarak bildirilmiştir(106).

Bizim çalışmamızda, VAD tedavisi alan yeni tanı 96 MM hastasının 17 sinde (%17,7) PN gelişmiştir. Bunların sadece bir tanesi grad 3 dür ve grad 4 PN görülmemiştir. Bu oranlar VAD tedavisinin 24 saatlik infüzyon şeklinde uygulandığı klasik protokolünden biraz yüksektir. VAD tedavisinin 24 saatlik infüzyon şeklinde verildiği protokollerde PN sıklığı %10 civarındadır.(107-108-109) Fakat VAD tedavisinin hızlı infüzyon ile verildiği 2 çalışmanın sonuçlarına bakıldığında; Finlandiya çalışmasında adriamisin ve vinkristin IV bolus verilmiş ve 24 saat uygulanan hasta grubu ile randomize edilmiştir. Sonuçlarında sadece infeksiyon sıklığında bir artış olmuş, diğer yan etkiler açısından ve etkinlik açısından bir farklılık olmamıştır(106). Diğer çalışmada ise Dimapulos ve arkadaşları VAD tedavisini IV yarım saatlik infüzyon olarak vermişler ve PN sıklığını %13 olarak saptamışlardır.(105) Bortezomib+deksametazonun VAD ile karşılaştırıldığı IFM 2005-01 çalışmasında ise toplam PN Bortezomib+Deksametazon kolunda %46 VAD kolunda ise %28 olarak bulunmuştur. Grade 3-4 PN ise %7 e karşı %2 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise VAD protokolü Vincristin 500 cc %0,9 NaCl içinde 8 saatte, Adriablastina 500 cc %0,9 NaCl içinde 8 saatte, deksametazon ise 40 mg/gün dozunda 100 cc %0,9 NaCl içinde yarım saatte verilmiştir. VAD tedavisi ile görülen PN sıklığındaki hafif artışın verilmiş süresi ile ilgili olmadığını düşünüyoruz. VAD alan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde de diğer gruplardan farklı olmadığını gördük. Ancak çalışmamız geriye dönük olduğundan hastaların bazal durumlarında nöropatik şikâyet olup olmadığı bilgisi dosyalarımızda mevcut değildi. Bu nedenle bazal nöropati durumları bu hafif artışın nedeni olabilir.

Bortezomib bir proteozom inhibitörüdür ve MM tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili bir tedavi ajanıdır. İyi bilinen yan etkilerinden biri ise, çoğunlukla duyusal tipte olan ve %80 oranında ilacın kesilmesi ile düzelen PN'dir. Bortezomib ilişkili PN(BİPN) sıklığı oldukça değişkenlik göstermektedir. Bazı çalışmalarda bu oran %9'a kadar düşerken bazı çalışmalarda ise %65-75'lere yükselmektedir. Bu büyük farklılıklar çalışma protokollerinden ve değerlendirme kriterlerinden kaynaklanmaktadır.

Yeni tanı almış 340 hastada VMP-MP karşılaştırmasının yapıldığı VISTA çalışmasında toplam PN sıklığı %44, grade 3-4 PN sıklığı ise %14 dür. Bortezomibin tek ajan olarak kullanıldığı SUMMİT ve CREST çalışmalarında ise PN sıklığı toplamda %35 iken, grade 3-4 PN sıklığı %13 olarak saptanmıştır. Bortezomibin deksametazonla beraber kullanıldığı APEX çalışmasında ise toplam PN sıklığı %37, grade 3-4 PN ise %8 dir. Bortezomib+deksametazonun VAD ile karşılaştırıldığı IFM 2005-01 çalışmasında ise toplam PN, Bortezomib+Deksametazon kolunda %46 VAD kolunda ise %28 bulunmuştur. Grade 3-4 PN ise %7 e karşı %2 saptanmıştır. Bortezomibin relaps MM hastalarda kullanıldığında PN sıklığında bir artış olmadığı yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında açık bir şekilde görülmektedir. İsviçrede yapılan ve 29 hastanın dahil edildiği relaps MM hastalarının bortezomib ile tedavi edildiği bir çalışmada toplam PN sıklığı sadece %11,6 olarak saptanmıştır(110). Benzer şekilde SUMMIT ve CREST çalışmasına katılan ve relaps olan 63 hastanın tekrar bortezomib ile tedavi edildiği çalışmada ise, yeni gelişen veya kötüleşen PN sıklığı %14 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada PN sıklığının ilk 5 kürde arttığı ve toplam PN sıklığının %50'nin üzerinde olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada 63 hastanın 22 tanesi grad 1-2 PN varlığı ile tedaviye başlamıştır.

Bortezomibin tekrarlayan tedavilerde kullanıldığında PN sıklığında bir artış söz konusu değildir. İtalyan çalışmasında daha önce bortezomib kullanmış ve en az PR elde edilmiş ve relaps yapmış hastalar değerlendirilmiştir. Toplam PN %39 saptanmış ve bunların sadece %8 i grade 3-4 PN olmuştur(111).

Bizim çalışmamızda 164 vakanın sadece 25 tanesinde bortezomib ile ilk basamak tedavi olarak verilmiştir. Bu oranın düşüklüğünün 2 temel nedeni ise; öncelikle bortezomibin ülkemizde 65 yaş altında olan hastalarda SGK tarafından geri ödemesinin olmamasıdır(104). Sadece 13q delesyonu taşıyan ve otolog kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda başlangıç tedavisinde bortezomibin geri ödemesi yapılmaktadır. Diğer nedeni ise hastalarımızın çoğunluğunun 65 yaş altında olmasından kaynaklanmaktadır. Dosyalarımız geriye dönük olarak incelendiğinden özellikle 2007 ve sonrasındaki hasta dosyalarımızın çalışmaya

uygunluğu 2007 öncesindeki dosyalara göre oldukça yüksektir. Bu nedenle birçok dosyamız çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunun yanında yaşlı hastalarımızın düzenli olarak kontrollerine gelme oranı genç hastalarımıza oranla daha düşüktür. Ülkemizde bu sık yaşanan bir durumdur. İstanbul'da yaşayan insanların birçoğu aslında ülkemizin değişik yerlerinden göçle gelmiş insanlardır ve bu insanlar belli bir yaşa geldiğinde çoğunlukla kendi yörelerine geri dönmektedirler. Bortezomibi ilk basamak tedavi olarak alan 25 hastamız üzerinden değerlendirme yaptığımızda PN toplam olarak 11 hastamızda ortaya çıkmıştır(%44). PN gelişen 11 hastamızdan 3 tanesinde(%22,4) PN grad 3-4 dür.

Çalışmamızda birinci basamak tedaviye refrakter kalan veya relaps olan 122 hastaya ikinci basamak tedavi verilmiştir.122 hastanın 65 tanesi bortezomib almıştır. İkinci basamak tedavide bortezomib kullanma oranı belirgin olarak artmıştır. Olgularımızın %45,9'unda (n=56) ikinci basamak nöropati gözlenirken; %54,1'inde (n=65) gözlenmemiştir. İkinci basamakta nöropati saptanan 56 olgunun 17'si birinci basamak tedavi ile nöropati saptanan olgulardır. Kalan 39 (%31,9) olgumuz ise yeni nöropati olgusudur. Yeni nöropati saptanan 39 olgunun 22 tanesi Bortezomib tedavisi almıştır. Burada ikinci basamak tedavisi olarak tanımlanan hastalar en az 2 kür VAD almış ve PR elde edilemeyen veya relaps yapmış vakalardır. Bortezomib tedavisi ile PN sıklığı bu grub hastalarımızda %33,8'dir.

Talidomid 10 yıldan daha uzun bir süredir MM tedavisinde kullanılan bir ajandır. Talidomide ilişkili PN sıklığı (TİPN) değişkenlik göstermektedir. %25-83 arasında çok geniş bir sıklık aralığı vardır. Bu durum talidomidin değişik çalışmalarda farklı dozlarda kullanılmasından kaynaklanmaktadır. TİPN genellikle motor tipte olmakta ve %50 oranında geri dönüşümsüz olarak görülmektedir. Talidomidin bortezomib kullanılmadan önceki dönemde kullanım dozları 400 mg/gün, hatta bazı çalışmalarda 600-800 mg/gün gibi çok yüksek dozlarda değişmektedir. Ancak günümüzde talidomid gerek tek ajan olarak gerekse kombinasyon tedavilerinde daha düşük dozlarda kullanılmaktadır. Örneğin MPT

protokolünde talidomid dozu 100-200 mg/gündür. Talidomid idame olarak kullanıldığında ise dozu 50-100 mg/gündür.

Bizim çalışmamızda da talidomid dozları değişkenlik göstermektedir(50-400mg/gün). Birinci basamak tedavi olarak talidomid(tekli ya da kombine) kullanan hasta sayımız 14 dır. İkinci basamak tedavide ise bu sayı 38 dir. Üçüncü basamak tedavide ise 16 hastamız talidomid kullanmıştır. Üçüncü basamak olarak kullanan hastaların 6 tanesi OKİT sonrası idame alan hastalardır. PN sıklığı ise toplamda %33,8, grade 3-4 PN sıklığı ise %8 dir. 42 talidomid çalışmasının meta analizinin yapıldığı bir çalışmada grade 3-4 PN sıklığı %6 olarak belirtilmiştir. Yine bu metaanalizde toplam PN sıklığı % 42 dir(99). Bizim olgularımızda ki TİPN sıklığı literatürle uyumludur.

PN gelişiminde etkili olabilecek risk faktörleri (yaş, cinsiyet, hastalık evresi, MM alt tipi, serum kreatinin, LDH düzeyi, sitogenetik, tedavi yanıtı, DM varlığı, anemi) daha önce farklı çalışmalarda değerlendirilmiş ve değişik bulgular ortaya çıkmıştır. Matteos ve arkadaşları, yaşlı hastalarda VMP rejiminin uygulandığı çalışmada, 75 yaş üzeri ve altında olmanın PN sıklığını artırdığını belirtmişlerdir.(%25 e karşı %14)Benzer sonuç 262 hastanın alındığı ve otolog kök hücre nakil adayı olan hastaların dahil edildiği ve VTD ile TD'nin karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada da çıkmıştır. VTD kolunda PN sıklığı TD koluna göre belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır.(%29 a %12) Ancak bu çalışmada özellikle grade 3 PN de anlamlı fark varken, Grade 4 PN sıklığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine bu çalışmada PN sıklığını artıran risk faktörleri olarak, tedavi öncesinde PN varlığı ve yaş saptanmıştır(112). Ancak bu veriler diğer birçok çalışmanın sonuçları ile uyumsuzdur. Bizim çalışmamızda da yaşın PN sıklığını etkilemediği sonucuna ulaştık. Ancak bizim çalışmamızda yaş ayrımı 65 yaş üzeri ve altı olarak dizayn edildi. Alt grup analizi olarak da 75 yaş ve üzeri ve altı hastalarda PN sıklığında bir farklılık olmadığını belirledik. Benzer şekilde 65 yaş altında ve üzerinde olmanın da PN sıklığında anlamlı bir farklılık yaratmadığını tespit ettik. Yaş ayrımının benzer şekilde yapıldığı diğer çalışmalar da farklılık olmaması, yaşın PN gelişiminde anlamlı bir farklılık yaratmadığını destekler

görülmektedir(113). Palumbo'nun 2011 yılında yayınlamış olduğu ve özellikle yaşlı MM hastaların tedavi ve yan etki yönetiminin yer aldığı derlemede de yaşın PN gelişiminde etkili bir faktör olmadığı vurgulanmıştır. Bu çalışmada yaşlı MM hastaları diye belirtilen hasta grubu, 65 yaş üzerindeki hastaları tanımlamaktadır(114).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın tanı anında ortanca yaşları 63'tü.(35-87). 40 yaşın altında MM nadiren görülür(%2). Bizimde çalışmamızda yer alan 164 hastanın sadece bir tanesi 40 yaşın altında idi. MM'da cinsiyetler arasında bir denge söz konusudur. Bizim çalışmamızda 164 vakanın %52'si erkek %48'i kadındı. Literatüre bakıldığında cinsiyet ile PN arasında bir ilişki olmadığı tüm çalışmaların ortak sonucudur. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da cinsiyetin PN riski üzerinde bir etkisi olmadığını tespit ettik.

Multipl myelom tanı alt grupları incelendiğinde ise çalışmamızda vakaların %62 sinin IgG,%17'sinin IgA olduğu,%19'unun ise hafif zincir oldukları saptandı. Bu değerler literatürle uyumludur. Farklı olarak bizim serimizde IgA tipi MM daha düşük, IgG tipi MM ise biraz daha yüksektir. PN gelişme sıklığı açısından bakıldığında MM tanı alt tipleri ile PN sıklığı arasında bir ilişki saptanmadı. Bu bulgu literatürde ki bulgularla benzerdir ve sonuç olarak PN gelişme riskinin MM alt tipleri ile bir korelasyon göstermediği bizim çalışmamızda da açıkça ortaya çıkmaktadır. MM patogenezi incelendiğinde MM alt tipleri ile hastaların klinik ve laboratuvar bulguları arasında sadece hafif zincir hastalarında böbrek tutulumunun daha fazla olduğu bilinmektedir. Diğer bulgular ve tedavi yanıtları bakımından incelendiğinde farklılık olmadığı açıktır. Benzer şekilde PN gelişimi açısından MM alt tiplerinin bir risk oluşturmadığı açık bir şekilde ortaya konmuştur. Tanı sırasında ki ISS evreleri incelendiğinde; olguların %21,6'sının (n=29) "ISS 1", %40,3'ünü (n=54) "ISS 2", %38,1'inin (n=51) "ISS 3" evrede oldukları gözlenmiştir. Duris-Salmon evreleri incelendiğinde; olguların %7'sinin (n=10) 1A, %22,4'ünün (n=32) 2A, %1,4'ünün (n=2) 2B, %44,8'inin (n=64) 3A ve %24,5'inin (n=35) 3B evresinde olduğu gözlenmiştir. Buradan da anlaşılacağı üzere MM hastalarının büyük çoğunluğunun (%69,3) ileri evrede tanı aldıkları ve böbrek yetmezliğinin ileri evre

hastalıkta daha fazla olduğu ortaya çıkmaktadır. PN gelişimi açısından incelendiğinde ise hastalık evresinin PN gelişimi üzerine bir etkisi olmadığı sonucuna vardık. Literatüre bakıldığında ise sadece iki çalışmada hastalık evresi ile PN arasında ki ilişkinin araştırıldığını ve anlamlılık olmadığını belirledik(115-116).

Bizim çalışmamızda ki hastaların büyük çoğunluğu 2004 sonrasında tanı alan hastalardır. Sadece 25 vakamız 2004 öncesinde tanı ve tedavi alan hastalardır. Bunun nedeni ise 2004 özellikle de 2000 yılı öncesinde ki hasta dosyalarımızın veri eksikliği nedeni ile bu analizde yer almamasıdır. Bunun sonucunda bizim serimizde bortezomib kullanan hasta sayımız talidomide kullanan hasta sayısından belirgin olarak fazladır.

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde vakalarımızın %38,8'inin Hg değerinin 10 gr/dl nin altında olduğu %20,1'inin serum kreatininin 2 mg/dl'nin üzerinde olduğu,%12,8'inin serum LDH değerinin yüksek olduğu ve %9,1'inde serum kalsiyum değerinin 12 mg/dl den yüksek olduğunu saptadık. PN gelişimi açısından bakıldığında ise aneminin, hiperkalseminin, LDH yüksekliğinin ve böbrek yetmezliğinin PN gelişme riski bakımından etkili olmadıklarını belirledik. Literatüre bakıldığında kreatinin yüksekliği ile PN gelişme riski arasında ilişkinin incelendiği iki çalışma vardır. Bu çalışma bortezomibin renal yetmezlikli hastalarda güvenirlilik çalışmasıdır. Burada hastalar kreatinin klerensine göre 3 gruba ayrılmışlar(>80ml/dk,51-80 ml/dk ve <50 ml/dk).sonuçlarında PN sıklığı sırası ile %11,%9 ve %13 çıkmıştır(117). VMPT-VT idamesi ile VMP rejimlerinin renal yetmezliğe göre etkinlik ve güvenliğinin araştırıldığı güncel bir çalışmada ise, PN açısından kreatinin klerensinin anlamlı bir fark yaratmadığı ortaya konmuştur(118). Bizim çalışmamızda PN ile serum kreatinin değeri arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Bu literatürdeki çalışmanın sonuçları ile aynı olan bir sonuçtur.

PN sıklığı ile tanı sırasında anemi(hemoglobin<10 gr),varlığı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da tanıda anemisi olan hastalarla, olmayanlar arasında PN sıklığı açısından anlamlı bir farklılık gösterilememiştir(p>0.05). Bizim bulgumuz ile literatür bulguları arasında tam bir

uyum vardır. Literatürde anemi varlığı ile PN arasında ilişki gösteren herhangi bir çalışmaya rastlamadık(117).

LDH yüksekliği bugün için MM hastalarında olumsuz bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Kendi laboratuvarımıza göre 450 Ü ve üzeri yüksek kabul edildi. Serum LDH yüksek olup devamlı yüksek kalan hastaların LDH değeri normal sınırlarda olan hastalara göre prognozlarının daha kötü gittiği bilinmektedir. Ancak LDH yüksekliği ile PN sıklığının incelendiği sadece bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada relaps-refrakter MM hastalarında serum LDH değeri ile PN sıklığının değişmediği vurgulanmıştır.(115) Bu çalışmanın önemli bir özelliği de çalışmada PN değerlendirmesinin hem EMG kullanılarak hem de nöroloji uzmanlarınca değerlendirilmiş olmasıdır. Bizim çalışmamızda serum LDH'ı yüksek olan 16 hastanın 5 tanesinde, normal olan 91 hastanın ise 25'inde PN görüldü($p>0.05$). PN özellikle de BİPN etyopatogenezinin belirlemeye yönelik çalışmalar incelendiğinde genetik dahil olmak üzere birçok faktör incelenmiş ancak LDH değeri ile ilgili bir inceleme yapılmamıştır. Bugün için PN etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılmış değildir. BİPN mekanizmasının gen mutasyonları ile ilgili olabileceği düşünülmüş ancak yapılan çalışmada herhangi bir mutasyon ile PN gelişimi gösterilememiştir.(119).

Literatürde kalsiyum düzeyi ile PN arasındaki ilişkinin incelenmediğini tespit ettik. Bu açıdan bizim çalışmamız bu konuda veri sunan ilk çalışmadır. Çalışmamızda serum kalsiyumu 12mg/dl'den yüksek 15 hasta mevcuttur. 15 hastamızın sadece 3'ünde PN gelişmiş, kalsiyumu normal olan 142 hastanın ise 12 tanesinde PN gelişmiştir. Serum kalsiyum değeri ile PN gelişimi arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktur($p>1.000$). PN etyopatogenezine bakıldığında hiperkalsemi ile birtakım nörolojik bulguların ortaya çıktığı bilinmektedir. Ancak PN değerlendirmesi yapılırken hastaların hiperkalsemi için tedavi aldıkları ve hemen tamamının kalsiyum değerlerinin normale geldiği bir gerçektir(116).

PN sıklığı ile MM hastalarının remisyon durumu arasında ki ilişki literatürde 2 çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalığın remisyonunda olup olmaması ya da tedaviye alınan cevap ile PN ilişkisi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ayrıca PN

ile hastaların kötü risk sitogenetiğe sahip olmaları arasında ki ilişki de araştırılmış ve kötü risk sitogenetiğe sahip olmanın PN sıklığını değiştirmedeği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, dosyalarımızda bu yöndeki verilerin düzenli olmadığı görüldüğünden bu konuda bir analiz yapılmamıştır. Ülkemizde sitogenetik analiz imkanları (özellikle 2008 öncesinde) kısıtlı olduğundan çalışmamızda sitogenetik yönden bir analiz yapılamamıştır. Çalışmaya alınan 164 hastanın sadece 22 tanesinde sitogenetik inceleme yapılabilmektedir(115-119).

Bizim çalışmamızda tanı sırasında DM varlığı ile PN gelişiminin belirgin olarak arttığını tespit ettik. Birinci sıra tedavi sonunda PN gelişen 32 hastamızın 11'i tanı sırasında DM hastası idi. Tanıda DM olan 22 hastamızın 11'inde PN gelişirken DM olmayan 140 hastada ise 21 hastada PN gelişti($P<0.001$). Bu bulgu önemlidir, çünkü literatürde bu konu hakkında farklı çalışma sonuçları mevcuttur. Örneğin Badros ve arkadaşlarının yapmış olduğu derlemede gerek bortezomib ilişkili PN(BİPN), gerekse talidomide ilişkili PN(TİPN) gelişimi açısından DM varlığı önemli bir faktör olarak vurgulanmıştır(116). Benzer şekilde relaps 78 MM hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ise, DM varlığı istatistiksel olarak anlamlılığa çok yakın çıkmış ve DM varlığının PN gelişmesi açısından bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır(116). Ancak APEX, VİSTA gibi büyük çalışmaların sonuçlarında DM varlığı ile PN arasında bir ilişki gösterilememiştir(123). Gerçekte DM PN yapan bir hastalıktır. Özellikle kötü kontrollü DM'a sahip olan hastalarda PN sıklığı %20'lerin üzerindedir(120). Birçok çalışmanın ortak sonucu olarak PN gelişiminde hastaların tanı sırasında nöropatik semptomlarının olup olmaması PN gelişiminde esas etkili faktör olarak belirlenmiştir(115-121-122). DM hastalarının büyük çoğunluğunda bu tip semptomların var olduğu iyi bilinen bir gerçektir. Gerek BİPN gerekse TİPN etyopatogenezinde özellikle myelin hasarının ve aksonal iletime bozulmanın yer aldığı bilinmektedir. DM patogenezinde de benzer mekanizmalar mevcuttur. Bu bulgular ışığında DM olan MM hastalarında PN sıklığında bir artış olması beklenen bir sonuçtur. Bizim çalışmamızda da bu sıklık istatistiksel olarak çok güçlü bir şekilde ortaya konmuştur($p<0.001$).

Bizim çalışmamızda ortaya çıkan bir diğer sonuç ise MP tedavisi ile PN gelişiminin belirgin olarak azaldığıdır. Aslında bu sonuç beklenen bir sonuçtur. 340 hastanın katıldığı ve VMP ve MP'nin karşılaştırıldığı VİSTA çalışmasında toplam PN sıklığı VMP kolunda %44, grade 3-4 PN %13 olurken, MP kolunda toplam PN sıklığı sadece %5 dir ve MP kolunda hiç grade 3-4 PN saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise MP kullanan 29 hastanın hiçbirisinde PN gelişmemiştir. Literatüre bakıldığında MM tedavisinde kullanılan ajanların PN geliştirme oranları açısından en az riskin MP ve tekli deksametazon kullanımında olduğu bilinmektedir. Bizim bugularımızda literatüre benzer ve destekler niteliktedir. VİSTA çalışmasında MP kolunda ortaya çıkan %5 lik PN sıklığı MM hastalarında tedavi öncesinde görülen ve direkt olarak MM nedeni oluşan %5'lik PN oranı ile örtüşmektedir. Bizim çalışmamızda tanı sırasında PN'si olan sadece 2 hasta mevcuttu ve iki hastamızda PN grade 1 olup 1 mg/m² dozunda bortezomib ile tedaviye başlanmıştı(123).

PN gelişimini etkilediği düşünülen faktörlerden bir diğeri ise nöropatiye yol açan ajanların bir arada kullanılmasıdır. MM relapslarla seyreden bir hastalık olduğundan çoğu zaman her iki ilacın bazen de daha fazla ilacın bir arada kullanımı gerekli olmaktadır. Gerek BİPN gerekse TİPN'nin yeni tanı hastalardaki sıklığı ile relaps-refrakter hastalardaki kombine kullanımı ile oluşan PN sıklığı değişik çalışmalarda incelenmiştir.

Bortezomib ve talidomidin birlikte kullanıldığı tedavi rejimlerinde (VTP veya VMPT) sadece bortezomib kullanılan VİSTA sonuçları ile karşılaştırıldığında PN sıklığında anlamlı bir artış gözlenmemiştir(122-124-125). Ancak bu çalışmalarda historik kontrol kullanılmıştır ve randomize-kontrollü çalışmalar değildir. Bizim çalışmamızda sadece bir hasta VMPT tedavisi almış ve 1 kür sonrasında kardiyak nedenlerle hayatını kaybetmiştir. Otolog kök hücre nakil adayı olan 262 hastanın dahil edildiği ve VTD ile TD'nin karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada VTD kolunda PN sıklığı TD koluna göre belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır.(%29'a %12) Ancak bu çalışmada özellikle grade 3 PN de anlamlı fark varken, Grade 4 PN sıklığında anlamlı bir fark saptanmamıştır(112). VMPT-VT ye karşı VMP

karşılaştırmasının yapıldığı randomize kontrollü bir çalışmada grade 3-4 PN sıklığı VMPT-VT kolunda %8 iken VMP kolunda %5 olarak bulunmuş ve bu oranların VT idamesi ile belirgin olarak artmadığı bulunmuştur(126).

Bunun aksine Cavo ve arkadaşlarının yaptığı ve VTD ile VD'nin karşılaştırıldığı 236 hastalık çalışmada ise toplam PN VTD kolunda %34 iken, VD kolunda %14 saptanmıştır. Benzer şekilde grade 3-4 PN sıklığı ise VTD kolunda daha fazla gözlenmiştir(%10 karşı %2). Bu çalışmanın sonucunda bortezomibin talidomid ile beraber kullanımının PN sıklığını belirgin olarak artırdığı belirtilmiştir(62). Bortezomibin talidomid ve prednizolon ile kombine edildiği(VTP) ve VMP ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise grade 3-4 PN sıklığı VTP kolunda %9 iken VMP kolunda %5 saptanmıştır(62).

Bizim çalışmamızda bortezomib ile talidomidin kombinasyon olarak kullanıldığı hasta sayımız çok azdır. Bu nedenle çalışmamız da bu konuda bir değerlendirme yapmak mümkün değildir. Literatüre bakıldığında ise yeni tanı almış MM hastalarında bortezomibin talidomid ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda değişik sonuçlar görünmektedir. Örneğin Zangari'nin yapmış olduğu 85 yeni MM hastasında VTD tedavisi ile PN sıklığı %56 ve grade 3-4 PN sıklığı %0' dır. Ancak bu çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesinde PN %51'dir. Bu çalışmaya göre VTD tedavisi ile PN sıklığında bir artış söz konusu değildir. Ancak bu çalışmada %56'lık PN sıklığına rağmen hiç grade 3-4 PN görülmemesi ilginçtir(127). Terpos ve arkadaşları 60 yeni tanı ve tanı sırasında hiç PN bulgusu olmayan MM hastasına VMT(Bortezomib-Melfalan-Talidomide) vermişler ve toplam PN sıklığını %34 olarak bulmuşlardır. Bunların %7'si grade 3-4 PN'dir(128). Palumbo ve arkadaşlarının 30 hastalık çalışmasında ise hastalara VMPT uygulanmış ve toplam PN sıklığı %34, grad e3-4 PN %7 saptanmıştır. Bu çalışmaya katılan hastaların tanı sırasında %23'ünde PN mevcuttur(129).

Bortezomib ile talidomidin beraber kullanıldığında BİPN sıklığında azalma olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur. Bu çalışmalarda talidomidin anti-inflamatuar etkisinin BİPN oluşumunu azalttığı öne sürülmüştür(116-130-131). Güncel bir yayında San-Miguel ve arkadaşları 65 yaş üstü hastalarda VMP ve

VTD ile indüksiyonu takiben VT ve VP ile 3 yıllık idame ile tedavi ettikleri hastalarda hem etkinlik hem de güvenilirlik bakmışlardır. Bu çalışmada VT idamesinde bortezomib 1,3 mg/m² dozunda 1-4-8-11 günlerde 3 ayda bir, talidomid 50 mg/gün devamlı verilmiştir. VP kolunda ise bortezomib 1,3 mg/m² 1-4-8-11 günlerde 3 ayda bir ve prednizolon 50 mg/gün 48 saatte bir olarak uygulanmış. VT kolunda Grade 3-4 PN %9 görülmüş, buna karşın VP kolunda ise PN sıklığı %3 bulunmuştur. Ancak bu çalışmada PN nedenli tedaviyi bırakma oranları benzerdir. Bu çalışmanın vurguladığı gibi bortezomib ve talidomidin birlikte kullanımı ile PN sıklığında (grad3-4) anlamlı bir artma yoktur. Bu çalışmada bortezomibin indüksiyon tedavisinde sadece 1.kürde haftada 2 kez, takip eden 5 kürde ise haftada bir kez verildiğini belirtmek gerekir. Bizim çalışmamızda bortezomib idamesi alan hastamız yoktu. Ancak talidomid idamesi alan 5 hastamız ve lenalidomide idamesi alan 5 hastamız mevcuttu. Talidomide idamesi alan 5 hastamız tek tek incelendiğinde bir hastamız 48 ay boyunca 100mg/gün dozunda talidomid almış ve 4 yıllık tedavi sonunda hastada PN gelişmemiştir. Diğer 4 hastamızdan ise 1 tanesinde OKİT sonrasında 100mg/gün idame olarak almış 2. yıl sonunda hastamızda CR devam etmesi nedeni ile idame kesilmişti. 2. yıl sonunda hastada PN gelişimi yoktu. Kalan 3 hastamızın 2 tanesinde 1.yıl sonunda hastalık progresyonu nedeni ile talidomid tedavisi kesilmiş 1 hastamız ise akut böbrek yetmezliği nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Her 3 hastamızda da tedavi kesildiği anda grad 1 PN mevcuttu. Burada 4 yıl boyunca talidomide alan ve PN gelişimi olmayan hastamız ilginçtir. MM açısından ISS evre III olan hastamızın komorbite hastalığı yoktu ve düzenli olarak B12 tedavisi almakta idi. Daha önce İspanya'dan yayınlanan ve nöroloji uzmanlarının dahil olduğu çalışmada da belirtildiği gibi vitamin eksikliği tedavisi ve beraberinde özellikle B6-B12 verilmesi PN gelişimini azaltabilir. Bu konuda randomize kontrollü bir çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Birçok çalışmanın sonuçlarından da anlaşılacağı üzere talidomid ile bortezomibin birarada kullanılması ile PN sıklığında bir artış görülmektedir. Ancak bazı önemli çalışmaların sonuçlarında da toplam PN oranında bir artma söz

konusu olsa da grade 3-4 PN sıklığında her iki ilacın bir arada kullanımı ile bir artış olmadığı saptanmıştır.

PN gelişiminde önemli olabilecek bir faktör de nöropatiye yol açabilen ajanların ardışık olarak verilmesidir. Örneğin vincristine sonrasında talidomid, bortezomib veya talidomid sonrasında bortezomib ya da bortezomib sonrasında talidomid gibi. Vincristine ile talidomid veya bortezomibin bir arada kullanıldığı bir kombinasyon mevcut değildir. Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi 65 yaş altındaki hastalara vincristin ile tedaviye başlamanın zorunlu olduğu durumlarda, kısa süreli (2 kür) VAD tedavisini takiben bortezomib veya talidomid ile tedaviye devam edildiği sıklıktır. Bu nedenle bizim çalışmamızda bu durum özellikle analiz edilmiştir. Literatüre baktığımızda bu konuda sadece birkaç yayın vardır ve o yayınlarda da VAD sonrası relaps yapmış hastalarla ilgilidir. VİSTA çalışmasının PN açısından meta analizinin yapıldığı bir çalışmada hastaların daha önce Vincristine almasının PN sıklığını artırdığı vurgulanmıştır(132). Bizim çalışmamız bu açıdan bu konuda veri sunan ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda en az iki kür VAD almış ve hemen sonrasında bortezomib almış olan 34 olgudan sadece 3'ünde(%8,8) PN görülmüş, buna karşın talidomid almış olan 12 olgudan 3 tanesinde(%25) PN ortaya çıkmıştır. Vincristin sonrasında bortezomib alan olgularla, talidomid alan olgular arasında PN sıklığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.($p>0.05$). Başlangıçtan itibaren talidomide almış olan olgularımızda PN sıklığı %6,3 iken, başlangıçtan itibaren bortezomib almış olan olgularımızda bu oran %33,3'tür. Ancak bu verilerimize vincristine almış ve PN gelişmiş olan olgular dahil edilmemiştir. Sonuçta vincristine kullanmış ve PN gelişmemiş olan hastalara hemen takiben talidomid veya bortezomib kullanmak ile PN sıklığında bir artış ortaya çıkmamaktadır.

Tanı sırasında bortezomib kullanmış ve relaps yapmış hastalarda yeniden bortezomib kullanımı ile PN sıklığında bir artış olmadığı değişik çalışmalarda ortaya konmuştur. Daha önce bortezomib kullanmış ve yeniden bortezomib verilen hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, PN sıklığı %55 saptanmış ve bunların sadece %5'nin grade 3 ve %3'ünün de grade 4 olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde

tedavinin tamamlanmasından sonra %80 PN düzeldiği saptanmıştır(133). İtalyada yapılan, daha önce bortezomib kullanmış ve en az PR elde edilmiş olup relaps yapmış hastaların değerlendirildiği çalışmada ise toplam PN %39 saptanmış ve bunların sadece %8 i grade 3-4 PN olmuştur(111). Benzer şekilde 78 relaps MM hastasının değerlendirildiği bir çalışmada PN sıklığı %52 ve grade 3-4 PN sıklığı ise %15 saptanmıştır. Bu çalışmada daha önce talidomide veya bortezomib ya da her ikisini de kullanmış olmanın PN sıklığını değiştirmedeği saptanmıştır(115). 202 relaps ve daha önce bortezomib almamış, 65 yaş üstü hastanın değerlendirildiği faz II çalışmada ise; PN sıklığı toplam %31 saptanmış grade 3 PN ise %12 olarak belirlenmiş ve hiçbir hastada grade 4 PN görülmemiştir. Bu çalışmaya dâhil edilen 202 hastanın 168 tanesi daha önce talidomide almış olan hastalardan oluşmakta idi(134). Bizim çalışmamızda ise bu oran %28 olup grad 3-4 PN görülmemiştir. Ancak bu rakam talidomid almış ve relapsında bortezomib kullanmış olan hastalarımızdaki toplam %21,7'lik PN oranından daha yüksektir. Benzer şekilde bortezomib almış ve relapsında talidomid kullanmış olan hastalarımızda ki %18,8'lik toplam PN 'den de yüksektir.

Gerek PİPN gerekse TİPN gelişiminde PN sıklığını etkileyen bir diğer faktör de bu ilaçların kullanım dozları, sıklığı ve süreleridir. Bu durumlar birçok çalışmada değerlendirilmiş ve büyük çoğunluğunda doz, sıklık ve sürenin PN gelişiminde belirleyici faktör oldukları belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda gerek birinci basamak gerekse ikinci ve üçüncü basamak tedavide PN gelişen ve gelişmeyen olgularımızda ortalama tedavi kür sayısı 6'dır.PN gelişmesi açısından hastaların almış oldukları kür sayısı ile bir artma ya da azalma gösterilememiştir. Bu sonuç literatürle uyumlu değildir. Çünkü birçok çalışma bu durumun aksini belirtmektedir.

Daha önce Richardson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bortezomib dozunun 1,0 mg/m² veya 1,3 mg/m² uygulanması ile PN sıklığının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir(134).Benzer şekilde bortezomibin haftada 2 doz verildiği faz II çalışmada PN sıklığı sorgulama anketine göre %71 saptanmış ve bunların %28'inde tedavi öncesinde de PN semptomlarının olduğu gözlenmiştir. Bu hastaların biri dışında tamamının tedaviden sonra PN'nin tamamen düzeldiği

görülmüştür. Bu çalışmada bortezomib dozu ile PN arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır(135)

VISTA çalışmasının PN açısından meta analizinin yapıldığı bir çalışmada PN gelişimi açısından bortezomibin veriliş dozunun (haftada 2 ya da haftada bir kez) etkili olduğu vurgulanmıştır(132). Bang ve arkadaşlarının 95 relaps-refrakter hastada bortezomib ve kombinasyonlarının (VD, VT) kullanıldığı çalışmada, toplam PN sıklığı %47 bulunmuştur. Yine bu çalışmada PN sıklığını esas etkileyen faktörün kullanılan bortezomibin dozu ve süresi olduğu saptanmıştır. Çünkü 4 kür alanlarda PN sıklığı %46 iken 3 kür kullananlarda bu oran sadece %24'dür. Yine bu çalışmada VT kullanan hastalarda PN %70 iken sadece bortezomib ya da VD kullananlarda PN %32 olmuştur. Görülen PN'lerin büyük çoğunluğu duysal tipte olup %10'dan daha azı motor tiptedir. Bu çalışmanın ilginç sonuçlarından biri ise VT kombinasyonu ile tüm gradlerde PN sıklığı belirgin yüksek iken, grade 3-4 PN sıklığı bakımından ise diğer rejimlerle farklılık yoktur(136). Benzer şekilde SUMMIT ve CREST çalışmasına katılan ve relaps olan 63 hastanın tekrar bortezomib ile tedavi edildiği çalışmada ise; bortezomib 1,3 mg/m², 1,0 mg/m², 0,7 mg/m² ve 0,5 mg/m² dozlarında kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda yeni gelişen veya kötüleşen PN sıklığı %14 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca PN sıklığının ilk 5 kürde arttığı vurgulanmıştır(137). 100 relaps-refrakter MM hastasının değerlendirildiği Fransız çalışmasında ise PN sıklığı %38 olarak tespit edilmiş ve grad 3-4 PN ise %6 olmuştur. Aynı çalışmada PN gelişimini etkileyen faktörler incelendiğinde ise bortezomib kür sayısı ve daha önce talidomid kullanmanın PN riskini 2,6 ve 3,9 kat artırdığı tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda belirtilenin aksine bu çalışmada daha önce talidomid kullanmanın PN riskini 3,9 kat artırdığının belirtilmesi ilginçtir. Ancak bu çalışmada hastalara EMG yapılmamış, sorgulama anketi doldurulmamış ve sadece hekim kayıtları kullanılmıştır(119).

BİPN gelişiminde Bortezomibin uygulama yolu da PN gelişmesini etkilemektedir. Bortezomibin subcutan(SC) uygulanması ile PN sıklığında önemli bir azalma olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(138-139-140). Bu çalışmalarda SC uygulama ile toplam PN %38 iken, IV uygulama ile %51

olmuştur. Bu farklılık grade 3 ve grade 4 PN de daha da artmaktadır. Ancak bu çalışmanın sonuçlarından ilginç olanı BİPN tamamen düzelmesinin SC uygulamada ortalama 8,4 ay sürerken IV uygulamada 4,8 ay sürmesidir. Bizim çalışmamızda, ülkemizde bortezomibin SC uygulama için onayı olmadığından bu konuda verimiz yoktur(104-141-142).

Birçok çalışmanın da ortaya koyduğu üzere BİPN sıklığını artıran en önemli neden bortezomibin verilme sıklığı ve süresidir. Benzer şekilde TİPN sıklığını artıran en önemli faktöründe talidomid tedavisindeki dozu ve uygulama süresi olduğu açıktır. Talidomid için bu süre 6 ay olarak belirtilmektedir(143). Bortezomib için ise haftada bir kez uygulama ve haftada iki kez uygulama için 4 siklustur(144). Güncel kılavuz ve yayınlarda talidomid tedavisinin 6 aydan daha uzun verilmesi planlanıyorsa, 6.aydan sonra dozun azaltılması önerilmektedir.

BİPN sıklığını etkileyen en önemli faktör ise yapılan büyük çalışmaların ortak sonucu olan tedavi öncesinde PN varlığıdır(71-115-116-117-136-145). Birçok çalışmada tedavi öncesi sorgulama anketi kullanıldığında PN sıklığı %23-55 arasındadır. Aslında bu oranlar oldukça yüksektir. Gerçekte elektrofizyolojik çalışmalar yapıldığında tanı sırasında MM hastalarında PN sıklığı %5'in altındadır. Aradaki bu fark aslında nöropati sorgulama anketinin PN saptamada uygunluğunu tartışmaya açmaktadır. Nitekim 58 hastanın değerlendirildiği İspanyol çalışmasında PN gelişimi ve risk faktörleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada diğer çalışmalarda kullanılan soru anketi yerine PN değerlendirmesi nöroloji uzmanlarınca yapılmış ve bu çalışmada EMG kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında bazal durumda PN sıklığı %9 olarak saptanmıştır. Bu oran diğer bazı çalışmalardan oldukça azdır. Bortezomib tedavisi sonrasında yapılan analizde PN sıklığını etkileyen faktörler değerlendirilmiş ve bazalde PN varlığı en güçlü risk faktörü olarak belirlenmiştir(115). Bizim çalışmamızda PN değerlendirmesinde hastanın muayenesi ve sorgulaması esas alınmıştır. Bu nedenle tanı sırasında PN varlığı 164 hastamızın sadece birinde saptanmıştır. Bununla birlikte PN semptomları gelişen hastalarımızın yaklaşık yarısında EMG yapılmıştır. Sonuçlarımızı diğer çalışma sonuçları ile karşılaştırmak bu nedenlerle doğru

değildir. Ancak İspanya'dan yapılan çalışmanın da işaret ettiği üzere PN değerlendirmesinde sadece fizik muayenenin yetersiz kaldığı, nöropati sorgulama anketinin ise oldukça subjektif olduğu ortadadır. Bu nedenle bu değerlendirmede nöroloji uzmanlarından destek alınması ve EMG'nin daha sık kullanılmasının yerinde olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışma, Türkiye hakkında bu konuda veri sunan ilk çalışmadır. Retrospektif olduğundan bazı konularda verilerimiz sınırlıdır. Ancak PN bugün için MM tedavisinde önemli bir sorun olarak önümüzde durmaktadır. Bu sorunu ortaya çıkaran risk faktörlerini belirlemek ve risk grubundaki hastalara uygun bir takip, tedavi, hatta koruyucu önlemleri almak çok önemlidir. Bizim çalışmamızda ortaya çıkan, DM hastalarının PN gelişmesi açısından risk grubunda olduğudur. Bu nedenle MM hastalarının DM varlığında mutlaka tanı sırasında EMG ile nöroloji uzmanları tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca uzun dönem borteomib veya talidomid kullanması gereken hastaların da bu açıdan yakın takibi PN 'nin erken fark edilmesi ve tedavi düzenlenmeleri ile geri döndürülebilmeleri açısından önemlidir. Koruyucu önlemler olarak B6-B12 tedavisinin etkili olabileceği bazı çalışmalarda bahsedilmektedir. Ancak bu konuda öncelikli olarak bir randomize kontrollü çalışmanın yapılması gerekliliğini düşünmekteyiz.

Bunun yanında tanı sırasında PN varlığı da diğer bir risk grubunu oluşturmaktadır. Bu nedenle tüm MM hastalarının tanısı sırasında PN varlığı açısından özellikle değerlendirilmesi ve gereklilik halinde EMG kullanılması bir gerekliliktir. Bu aşamada nörolojik değerlendirmede, nöroloji uzmanından yardım alınması da gerekebilir.

Çalışmamızda borteomibin ardışık olarak uzun süre kullanmanın PN sıklığını artırdığını belirledik. Bu nedenle uzun süre borteomib ile tedavi edilecek hastalarda PN için değerlendirmenin daha sık ve dikkatli yapılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın bir diğer önemli sonucuda MP tedavisi ile PN sıklığının son derece düştüğüdür. Bu nedenle PN gelişimi açısından yüksek riske sahip hastalarda tedaviyi belirlemede bu noktanın da dikkate alınmasının gerekli olduğu kanısındayız.

7. KAYNAKLAR;

1. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet* 2009; 374: 324–339.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351:1860-1873.
3. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:175-187.
4. Kim SJ, Kim K, Kim BS, Jo DY, Kang HJ, Kim JS, Mun YC, Kim CS, Sohn SK, Eom HS, Kwak JY, Shim H, Yoon HJ, Jin JY, Min CK, Shin H, Won JH, Lee JJ, Kwon JH, Joo YD, Do YR, Kim SH, Oh S, Suh C, Yoon SS, Kim MK, Bang SM, Ryoo HM, Kim BS, Kim H, Kim HJ, Kim YS, Park CW, Lee GW, Shin HJ, Park SK, Park JS, Kim HY, Lee DS, Lee JH; Korean Multiple Myeloma Working Party. Clinical features and survival outcomes in patients with multiple myeloma: analysis of web-based data from the Korean Myeloma Registry. *Acta Haematol* 2009;122:200-210.
5. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007; 25:1993-1999.
6. Argyriou AA, Iconomou G, Kalafonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008 Sep 1;112(5):1593-1599.
7. Orłowski RZ. Bortezomib and its role in the management of patients with multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004 Apr;4(2) 171-9
8. Kumar N, Sharma U, Singh C, Singh B. Thalidomide: chemistry, therapeutic potential and oxidative stress induced teratogenicity. *Curr Top Med Chem.* 2012 Jul 1;12(13):1436-55.
9. Chanan-Khan AA, Lonial S, Weber D, Borrello I, Foà R, Hellmann A, Dimopoulos M, Swern AS, Knight R. Lenalidomide in combination with dexamethasone improves survival and time-to-progression in patients ≥ 65

- years old with relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2012 Jul 3. [Epub ahead of print]
10. Bang SM, Lee JH, Yoon SS, Park S, Min CK, Kim CC, Suh C, Sohn SK, Min YH, Lee JJ, Kim K, Seong CM, Yoon HJ, Cho KS, Jo DY, Lee KH, Lee NR, Kim CS; Korean Multiple Myeloma Working Party. A Multicenter Retrospective Analysis of Adverse Event in Korean Patients Using Bortezomib for Multiple Myeloma. *Int J Hematol*. 2006 May;83(4):309-13.
 11. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:175-187.
 12. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, Leyvraz S, Michallet M, Yakoub-Agha I, Garderet L, Marit G, Michaux L, Voillat L, Renaud M, Grosbois B, Guillermin G, Benboubker L, Monconduit M, Thieblemont C, Casassus P, Caillot D, Stoppa AM, Sotto JJ, Wetterwald M, Dumontet C, Fuzibet JG, Azais I, Dorvaux V, Zandecki M, Bataille R, Minvielle S, Harousseau JL, Facon T, Mathiot C. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007; 109:3489-3495.
 13. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:6333-6338.
 14. Roccaro AM, Sacco A, Thompson B, Leleu X, Azab AK, Azab F, Runnels J, Jia X, Ngo HT, Melhem MR, Lin CP, Ribatti D, Rollins BJ, Witzig TE, Anderson KC, Ghobrial IM. MicroRNAs 15a and 16 regulate tumor proliferation in multiple myeloma. *Blood* 2009; 113:6669-6680.
 15. Podar K, Tai YT, Lin BK, Narsimhan RP, Sattler M, Kijima T, Salgia R, Gupta D, Chauhan D, Anderson KC. Vascular endothelial growth factor-induced migration of multiple myeloma cells is associated with beta 1 integrin- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent PKC alpha activation. *J Biol Chem* 2002;277:7875-7881.
 16. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:585- 598.

- 17- Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 2009; 23:435-441.
- 18- Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:349-360.
- 19- Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, Prince HM. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 24:22-32.
- 20- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-1473.
- 21- Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Comenzo R, Djulbegovic B, Fantl D, Gahrton G, Harousseau JL, Hungria V, Joshua D, Ludwig H, Mehta J, Morales AR, Morgan G, Nouel A, Oken M, Powles R, Roodman D, San Miguel J, Shimizu K, Singhal S, Sirohi B, Sonneveld P, Tricot G, Van Ness B; Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003;4:379-398. [Erratum, *Hematol J* 2004;5:285.]
- 22- Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. *Eur J Haematol* 2006;77:378-386.
- 23- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
- 24- Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, Michali E, Economopoulos T, Zervas K, Dimopoulos

- MA; Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007;48:337-341.
- 25-** Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485-1493.
- 26-** Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009;49:1211-1225.
- 27-** Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, Van Ness B, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, Davies F, Chen-Kiang S, Durie BG, Carrasco R, Sezer O, Reiman T, Pilarski L, Avet-Loiseau H; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009;23:2210-2221.
- 28-** Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, Siegel D, Lokhorst H, Kumar S, Rajkumar SV, Niesvizky R, Moulopoulos LA, Durie BG; IMWG. International Myeloma Working Group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:1545-1556.
- 29-** Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-3420.
- 30-** Angela D, Robert A, Kyle MD. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Practice and Research Clinical Haematology* Vol.18 No:4 pp.553-568,2005.
- 31-** Kyle RA, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21-23.

- 32-** Zonder JA. Trombotik complications of myeloma therapy .Hematology Am Soc educ Program;2006.p.348-355
- 33-** Berenson JR. Myeloma bone disease: Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:653-72.
- 34-** Sezer O. Myeloma bone disease. Haematology 2005; 10:19-24.
- 35-** Heider U, Langelotz C, Jakob C, Zavrski I, Flesissner C, Eucker C et al. Expression of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand on bone marrow plasma cells correlates with osteolytic bone disease in patients with multiple myeloma. Clin Cancer Res 2003;9:1436-1440.
- 36-** Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. Proc Natl Acad sci USA 1999;96:3540-45.
- 37-** Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R et al. Osteoprotegerin:a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997;89:309-19.
- 38-** Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barille S. Myeloma cells induce imbalance in the osteo-protegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. Blood 2001;98:3527-33.
- 39-** Standal T, Seidel C, Hjertner O, Plesner T, Sanderson RD, Waage A et al. Osteoprotegerin is bound, internalized and degraded by multiple myeloma cells. Blood 2002;100:3002-7.
- 40-** Terpos E, Szydlo R, Apperley JF, Hatjiharissi E, Politou M, Meletis J et al. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma:proposal for a novel prognostic index. Blood 2003;102:1064-69.
- 41-** Lin C, Luciani A, Itti E, Haioun C, Rahmouni A. Whole body MRI and PET/CT in haematological malignancies: Canser Imaging.2007Oct1;7 spec no A;S88-93. Review.

- 42- D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol.*2007 Apr;137(1):49-63.
- 43- Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castellucci P, Geatti O, Tosi P, Tacchetti P, Cangini D, Perrone G, Ceccolini M, Brioli A, Buttignol S, Fanin R, Salizzoni E, Baccarani M, Fanti S, Cavo M. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica.*2007 Jan;92(1):50-5.
- 44- Mahnken AH , Wilberger JE, Gehbauer G, Schmitz-Rode T, Blaum M, Fabry U, Günther RW. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. *AJR Am J roentgenol.*2002 Jun;178(6):1429-36.
- 45- Schmidt GP, Kramer H, Reiser MF, Glaser C. Whole-body magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography in oncology. *Top Magn Reson Imaging.*2007 Jun;18(3):193-202. Review.
- 46- Riccardi A et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1991;27(11):1401-1405.
- 47- Savage DG, Lindenbaum J, Garret TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982 96(1):47-50.
- 48- Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med* 1981;71(6):935-940.
- 49- Lackner H. Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. *Semin Haematol* 1973; 10(2):125-133.
- 50- Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M; International Myeloma Working Group. Monoclonal

gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives, risk factors for progression, and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24:1121-1127.

- 51-** Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chanan-Khan A, Cohen AD, Devine S, Djulbegovic B, Gasparetto C, Huff CA, Jagasia M, Medeiros BC, Meredith R, Raje N, Schriber J, Singhal S, Somlo G, Stockerl-Goldstein K, Tricot G, Vose JM, Weber D, Yahalom J, Yunus F; National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7:908-942.
- 52-** Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Morgan G, Comenzo R, Sonneveld P, Kumar S, Hajek R, Giralt S, Brinchen S, Anderson KC, Richardson PG, Cavo M, Davies F, Bladé J, Einsele H, Dimopoulos MA, Spencer A, Dispenzieri A, Reiman T, Shimizu K, Lee JH, Attal M, Boccadoro M, Mateos M, Chen W, Ludwig H, Joshua D, Chim J, Hungria V, Turesson I, Durie BG, Lonial S; IMWG. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009; 23:1716-1730.
- 53-** Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060.
- 54-** Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Rosiñol L, Sureda A, de la Rubia J, García-Laraña J, Martínez-Martínez R, Hernández-García MT, Carrera D, Besalduch J, de Arriba F, Ribera JM, Escoda L, Hernández-Ruiz B, García-Frade J, Rivas-González C, Alegre A, Bladé J, San Miguel JF. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol* 2008; 26:5775-5782.

- 55-** Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, Genuardi M, Romano A, Liberati AM, Siniscalchi A, Petrucci MT, Nozzoli C, Patriarca F, Offidani M, Ria R, Omedè P, Bruno B, Passera R, Musto P, Boccadoro M, Sonneveld P, Palumbo A. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011;117:3025-3031.
- 56-** Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood* 2009;114:5436-5443. [Erratum, *Blood* 2010;115:4006.]
- 57-** Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, Olesnyckyj M, Yu Z, Knight R, Zeldis JB, Bladé J. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:2171-2177.
- 58-** Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621-4629.
- 59-** Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29-37. [Erratum, *Lancet Oncol* 2010;11:14.]
- 60-** Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Schubert J, Wolfgang-Blau I, Jie A, Beverloo B, Hose D, Jauch A, van de Velde H, Schaafsma M, Lindemann W, Kersten MJ, Duehrsen U, Delforge M, Weisel K, Croockewit S, Martin H,

Wittebol S, Scheid C, Bos G, van Marwijk-Kooy M, Wijermans P, Lokhorst H, Goldschmidt H. HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs. VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood* 2010;116:40. abstract.

- 61-** Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, Noble B, Pirooz NA, Spong JE, Piza JG, Zepeda VH, Mikhael JR, Leis JF, Bergsagel PL, Fonseca R, Stewart AK. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009;23:1337-1341.
- 62-** Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, Di Raimondo F, Crippa C, Bringhen S, Offidani M, Narni F, Montefusco V, Zamagni E, Spadano T, Pescosta N, Baldini L, Cellini C, Caravita T, Ledda A, Falcone A, Tosi P, Nozzoli C, Zambello R, Masini L, Agostini P, Fiacchini M, Baccarani M. A phase III study of double autotransplantation incorporating bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) or thalidomide-dexamethasone (TD) for multiple myeloma: Superior clinical outcomes with VTD compared to TD. *Blood* 2009;114:148. abstract.
- 63-** Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, Avigan DE, Xie W, Ghobrial IM, Schlossman RL, Mazumder A, Munshi NC, Vesole DH, Joyce R, Kaufman JL, Doss D, Warren DL, Lunde LE, Kaster S, Delaney C, Hideshima T, Mitsiades CS, Knight R, Esseltine DL, Anderson KC. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679-686.
- 64-** Femand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, Arnulf B, Royer B, Mariette X, Pertuiset E, Belanger C, Janvier M, Chevret S, Brouet JC, Ravaud P; Group Myelome-Autogreffe. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a

- randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23:9227-9233.
- 65-** Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I, Lamy T, Marit G, Maloisel F, Berthou C, Dib M, Caillot D, Deprijck B, Ketterer N, Harousseau JL, Sotto JJ, Moreau P. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006;107:3474-3480.
- 66-** Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksaç M, Bringhen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T; Nordic Myeloma Study Group; Italian Multiple Myeloma Network; Turkish Myeloma Study Group; Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; Intergroupe Francophone du Myélome; European Myeloma Network. MP versus MPT for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: A meta-analysis of 1,682 individual patient data from six randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:Suppl:605s. abstract.
- 67-** San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917.
- 68-** Palumbo A, Falco P, Benevolo G, Rossi D, Carella AM, Guglielmelli T, Rocci A, De Paoli L, Grasso M, Mosca-Siez ML, Piro E, Caltagirone S, Gay F, Cavallo F, Gaidano G, Boccadoro M. A multicenter, open label study of oral lenalidomide and prednisone (RP) followed by oral lenalidomide melphalan and prednisone (MPR) and oral lenalidomide maintenance in newly diagnosed elderly multiple myeloma patients. *Blood* 2010;116:1940. abstract.

- 69-** Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Fanourakis G, Gu X, Bailey C, Joseph M, Liberman TA, Treon SP, Munshi NC, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Molecular sequelae of proteasome inhibition in human multiple myeloma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*.2002 Oct 29;99(22):14374-9.Epub 2002 Oct 21.
- 70-** Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Fanourakis G, Gu X, Bailey C, Joseph M, Liberman TA, Treon SP, Munshi NC, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Biologic sequelae of nuclear factor-kappaB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood*.2002 Jun1;99(11):4079-86.
- 71-** El-Cheikh J, Stoppa AM, Bouabdallah R, de Lavallade H, Coso D, de Collella JM, Auran-Schleinitz T, Gastaut JA, Blaise D, Mohty M. Features and risk factors of peripheral neuropathy during treatment with bortezomib for advanced multiple myeloma . *Clin Lymphoma Myeloma* 2008 Jun;8(3):146-152.
- 72-** Argyriou AA, Iconomou G, Kalafonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008 Sep 1;112(5):1593-9.Epub 2008 Jun 23.
- 73-** Rogerson G. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962;1:169
- 74-** Grabstad H and Golbey R. Clinical experience with thalidomide in patients with cancer. *Clin Pharmacol Therap* 1965;6:298-302
- 75-** Olson KB, Hall TC, Horton J, Khung CL, Hosley HF. Thalidomide in the treatment of advanced cancer. *Clin Pharmacol Therap* 1965;6:292-7.
- 76-** Singhal S, Mehta J, Desikan R et Al. Anti-tumour activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1999;341:1565-71.
- 77-** Erikson T, Bjorkman S, Roth B,Hoglund P. Intravenous formulation of the enantiomers of thalidomide pharmacokinetic and initial pharmacodynamic characterization in man. *Journal of Pharmacy&pharmacology* 2000;52:807-17.

- 78-** Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos.* 1989;17:402-5.
- 79-** Figg WD, Raje S, Bauer KS, et al. Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population. *J Pharm Sci* 1999;88:121-5.
- 80-** Piscitelli SC, Figg WD, Hahn B, Kelly G, Thomas S, Walker RE. Single-dose pharmacokinetics of thalidomide in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2797-9.
- 81-** Teo SK, Scheffler MR, Kook KA et al. Thalidomide dose proportionality assessment following single doses to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2001;41:662-7.
- 82-** Erikson T, Bjorkman S, Hoglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:365-76.
- 83-** Hideshima T, Chauhan D and Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000;96:2943-50.
- 84-** D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E and Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994;91:4082-5.
- 85-** Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. Effects of thalidomide and related metabolites in a Mouse corneal model of neovascularization. *Experiental Eye Research* 1997;64:971-8.
- 86-** Adeoti AG, Vega KJ, Dajani EZ, Trotman BW, Kloser PC. Idiopathic esophageal ulceration in acquired immunodeficiency syndrome: successful treatment with misoprostol and viscous lidocaine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2069-74.
- 87-** Niwayama S, Turk BE, Liu JO. Potent inhibition of tumour necrosis factor alpha production by tetra-fluorathalidomide and tetrafluoraphthalidomides. *J Med Chem* 1996;39:3044-5.

- 88-** Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001;98:210-6.
- 89-** Geitz H, Handt S, Zwingenberger K. Thalidomide selectively modulates the density of cell surface molecules involved in the adhesion cascade. *Immunopharmacology* 1996;31:213-21.
- 90-** Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-6.
- 91-** Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006;24:426s.
- 92-** Naina HVK, Lacy MQ, Dispenzeri A, et al. Incidence and clinical course of peripheral neuropathy in patients receiving thalidomide for the treatment of multiple myeloma. *Blood* 2005;106:970a.
- 93-** Mileshkin L, Stark R, Day B, et al. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: Patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* 2006;24:4507-14.
- 94--** Hussein MA. Thrombosis risk reduction in multiple myeloma patients treated with immunomodulatory drug combinations. *Thromb Haemost* 2006;95:924-30.
- 95-** Rajkumar SV. Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1549-51.
- 96-** Simmons Z. Paraproteinemia and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999;12:589-595.
- 97-** Denier C, Lozeron P, Adams D et al. Multifocal neuropathy due to plasma cell infiltration of peripheral nerves in multiple myeloma. *Neurology* 2006;132:584-593.

- 98--** Pollard JD, Young GAR. Neurology and the bone marrow. *J Neurol Neurourg Psychiatry* 1997;63:706-717.
- 99-** Glasmacher A, Hahn C, Hoffman F, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J haematol* 2006;132:584-593.
- 100.** Mileskhin L, Prince HM. The troublesome toxicity of peripheral neuropathy with thalidomide. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2276-9.
- 101--** Peltier AC, Russel JW. Advances in understanding drug induced neuropathie. *Drug Safety* 2006;29:23-30.
- 102-** Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Characterization and reversibility of peripheral neuropthy in patient with advanced multiple myeloma treated with bortezomib(VELCADE). The SUMMIT and CREST Study Group. *Haematol J* 2004;5(suppl 2):S129.
- 103-** Bartlett JB, Dredge K, Dalglish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004;4:314-22.
- 104-** Sosyal Güvenlik Kurumu(SGK) SUT ve BUT talimatnamesi-2012
- 105-** Dimopoulos M.A, Pouli A, Zervas K, Grigoraki V, Symeonidis A, Repoussis P, Mitsouli C, Papanastasiou C, Margaritis D, Tokmaktsis A, Katodritou I, Kokkini G, Terpos E, Vyniou N, Tzilianos M, Chatzivassili A, Kyrtsionis M.C, Panayiotidis P and Maniatis A. On behalf of the Greek Myeloma Study Group. Prospective randomized comparison of vincristine, doxorubicin and dexamethasone(VAD) administered as intravenous bolus injection and VAD with liposomal doxorubicine as first –line treatment in multiple myeloma. *Annals of Oncology* 2003;14.1039-1044.
- 106-** Koskela K, Pellinimemi T.T, and Remes K. VAD regimen in the treatment of resistant multiple myeloma: Slow or Fast Infusion?. *Leukemia and Lymphoma* 1992;10:347-351.
- 107-** Sheeahan T, Judge M, and Parker A C. The efficacy and toxicity of VAD in the treatment of myeloma and related disorders. *Scand J Haematol.* 1986;37:425-428.

- 108-** Lokhorst H M, Meuwissen O J A, Bast E J E, and Dekker A W. VAD chemotherapy for refractory multiple myeloma. *Brit. J.Haematol.*1989; 71:25-30.
- 109-** Samson D, Gaminara E, Newland A, Van de Pette J, Kearney J,McCarthy D, Joyner M, aston L, Mittchell T, Hamon M,Barrett A J, and Evans M. Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first – line therapy for multiple myeloma. *Lancet* 1989;882-885.
- 110-** Taverna C, Voegeli J, Trojan A, Olie R.A, Rohr A. Effective response with bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13562.
- 111-** Petrucci T, Blau I, Corradini P, Dimopoulos M, Drach J, Giraldo P, Teixeira A, Ali M, Angermund R, Blade J. Efficacy and safety of retreatment with bortezomib in patients with multiple myeloma: Interim results from RETRIEVE, a prospective international phase 2 study. *Haematologica* 2010;(suppl2):152 abs.0377.
- 112-** Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, Masszi T, Fontan J, Michallet M, Gratwohl A, Milone G, Doyen C, Pegourie B, Hajek R, Casassus P, Kolb B, Chaletteix C, Hertenstein B, Onida F, Ludwig H, Ketterer N, Koenecke C, van Os M, Mohty M, Cakana A, Gorin NC, de Witte T, Harousseau JL, Morris C, Gahrton G. Superiority of the Triple Combination of Bortezomib -Thalidomide-Dexamethasone Over the Dual Combination of Thalidomide-Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Progressing or Relapsing After Autologous Transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial From the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 10;30(20):2475-82. Epub 2012 May 14.
- 113-** Mateos MV, Hernandez JM, HernandezMT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M,et al. Bortezomib plus melphalan and prednisonein elderly untreated patients withmultiple myeloma: results of a multicenterphase 1/2 study. *Blood.* 2006;108(7):2165-72.

- 114-** Francesca Gay, Antonio Palumbo. Management of older patients with multiple myeloma. *Blood Reviews* 2011;25:65-73.
- 115-** Velasco R, Petit J, Clapes V,Verdu E, Navarro X, and Bruna J. Neurological monitoring reduces the incidence of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *J of Periph Nerv Sys.*2010 15:17-25.
- 116-** Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer.* 2007;110:1042-1049.
- 117-** Jagannath S, Berenson JR, Barlogie B, Siegel DT, Alexanian R, Richardson PG, Irwin D, Alsina M, Rajkumar SV, Srkalovic G, Singhal S, Limentani S, Niesvizky R, Esseltine DL, Trehu E, Schenkein DP, Anderson K. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* March 15 2005;103:(6)1195-1200.
- 118-** Morabito F, Gentile M, Mazzone C, Rossi D, Di Raimondo F, Bringhen S, Ria R, Offidani M, Patriarca F, Nozzoli C, Petrucci MT, Benevolo G, Vincelli I, Guglielmelli T, Grasso M, Marasca R, Baldini L, Montefusco V, Musto P, Cascavilla N, Majolino I, Musolino C, Cavo M, Boccadoro M, Palumbo A. Safety and efficacy of bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by bortezomib-thalidomide maintenance (VMPT-VT) versus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in untreated multiple myeloma patients with renal impairment. *Blood.* 2011 Nov 24;118(22):5759-66. Epub 2011 Sep 27.
- 119-** El-Cheikh J, Stoppa AM, Bouabdallah R, de Lavallade H, Coso D, de Collella JM, Auran-Schleinitz T, Gastaut JA, Blaise D, Mohty M. Features and risk factors of peripheral neuropathy during treatment with bortezomib for advanced multiple myeloma. *Clin Lymph Myel.* 2008 Jun;8(3):146-52.
- 120-** Williams Textbook Endocrinology Tenth Edition sayfa 1542-1546.
- 121-** Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy

with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol.*2009;144(6):895-903.

- 122-** Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol.*2009;144(6):895-903.
- 123-** Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2259-66. Epub 2010 Apr 5.
- 124-** Palumbo A, Mateos M.V, Bringhen S, San Miguel J.F. Practical management of adverse events in multiple myeloma: Can therapy be attenuated in older patients?. *Blood Reviews* 2011 25:181-191.
- 125-** Broyl A, Corthaldis S L, M Jongen J, van der Holt B, Kuiper R, Knecht Y, Duin M, Jarari L, Bertsch U, Lokhorst HM, Durie B, Goldschmidt, Sonneveld P. Mechanism of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Lancet Oncol* 2010 2010 Nov;11(11):1057-65. Epub 2010 Sep 21.
- 126-** Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, Offidani M, Patriarca F, Nozzoli C, Guglielmelli T, Benevolo G, Callea V, Baldini L, Morabito F, Grasso M, Leonardi G, Rizzo M, Falcone AP, Gottardi D, Montefusco V, Musto P, Petrucci MT, Ciccone G, Boccadoro M. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-

- prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 1;28(34):5101-9. Epub 2010 Oct 12.
- 127-** Zangari M, Barlogie B, Burns MJ, et al. Velcade (V)-thalidomide(T)-dexamethasone (D) for advanced and refractory multiple myeloma (MM): long-term follow-up of phase I-II trial UARK 2001–37: superior outcome in patients with normal cytogenetics and no prior T. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005;106. Abstract 2552.
- 128-** Trepos E, Anagnostopoulos A, Heath D, et al. The combination of bortezomib, melphalan, dexamethasone and intermittent thalidomide (VMPT) is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and reduces serum levels of dickkopf-1, RANKL, MIP-1a and angiogenic cytokines. *Blood(ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006;108. Abstract 3541.
- 129-** Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Combination of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) for relapsed multiple myeloma: results of a phase I/II clinical trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006;108. Abstract 407.
- 130-** Paul G. Richardson, Hannah Briemberg, Sundar Jagannath, Patrick Y. Wen, Bart Barlogie, James Berenson, Seema Singhal, David S. Siegel, David Irwin, Michael Schuster, Gordan Srkalovic, Raymond Alexanian, S. Vincent Rajkumar, Steven Limentani, Melissa Alsina, Robert Z. Orlowski, Kevin Najarian, Dixie Esseltine, Kenneth C. Anderson, and Anthony A. Amato. Frequency, Characteristics, and Reversibility of Peripheral Neuropathy During Treatment of Advanced Multiple Myeloma With Bortezomib. *JCO* 2006 24;19:3113-20.
- 131-** Andreas A, Argyriou ,Gregorus I, and Kalofonos H P. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma:a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008 112:1593-99
- 132-** Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, et al. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly

- diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol.* 2011;86(1):23-31.
- 133-** Hrusovsky I, Emmerich B, Rohr A, Voegeli J, Taverna C, Olie R.A, Pliskat H, Frohn C, Hess G. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma- Results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. *Oncology* 2010;79:247-254.
- 134-** Paul G. Richardson, Bart Barlogie, James Berenson, Seema Singhal, Sundar Jagannath, David Irwin, S. Vincent Rajkumar, M.D., Gordan Srkalovic, Melissa Alsina, Raymond Alexanian, David Siegel, Robert Z. Orlowski, David Kuter, Steven A. Limentani, Stephanie Lee, Teru Hideshima, Dixie-Lee Esseltine, Michael Kauffman, Julian Adams, David P. Schenkein, and Kenneth C. Anderson. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med.* 2003 June 26 348(26):2609-17.
- 135-** Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson P G, Niesvizky R, Alexanian R, Limentani S A, Alsina M, Adams J, Kauffman M, Esseltine D I, Schenkein D P, Anderson K C. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *BJH* 2004 127:165-72.
- 136-** Soo-Mee-Bang, Jae Hoon Lee, Sung-Soo Yoon et al. A multicenter retrospective analysis of adverse event in Korean patients using bortezomib for multiple myeloma. *Int J of Hematology* 2006 83:309-13.
- 137-** Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B, Siegel DT, Alexanian R, Richardson PG, Irwin D, Alsina M, Rajkumar SV, Srkalovic G, Singhal S, Limentani S, Niesvizky R, Esseltine DL, Trehu E, Schenkein DP, Anderson K. Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer.* 2005 Nov 15;104(10):2141-8.
- 138-** Bertrand Arnulf, Halyna Pylypenko, Sebastian Grosicki, Ievgenii Karamanesht, Xavier Leleu, Helgi van de Velde, Huaibao Feng, Andrew Cakana, William Deraedt, and Philippe Moreau. Updated survival analysis of a randomized, phase 3 study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2012 [Epub ahead of print].

- 139-** Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010;116(23):4745-53.
- 140-** Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, noninferiority study. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):431-40.
- 141-** Millennium Pharmaceuticals Inc. VELCADE® (bortezomib) for Injection. Prescribing information. Cambridge, MA, USA. 2012; Issued January, Rev 13.
- 142-** Janssen-Cilag International N.V. VELCADE® (bortezomib). Summary of Product Characteristics. Beerse, Belgium. 2009.
- 143-** Tosi, Patrizia, Zamagni, Elena, Cellini, Claudia, Plasmati, Rosaria, Cangini, Delia, Tacchetti, Paola, Perrone, Giulia, Pastorelli, Francesca, Tura, Sante, Bacarani, Michele, Cavo, Michele. Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *European Journal of Haematology*. 74(3):212-216, March 2005
- 144-** Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, Gentili S, Patriarca F, Nozzoli C, Levi A, Guglielmelli T, Benevolo G, Callea V, Rizzo V, Cangialosi C, Musto P, De Rosa L, Liberati AM, Grasso M, Falcone AP, Evangelista A, Cavo M, Gaidano G, Boccadoro M, Palumbo A. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010 Dec 2; 116(23): 4745-53. Epub 2010 Aug 31.
- 145-** Mileshkin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4507-14.