

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HEMATOLOJİ
ÜNİTESİ'NCE TAKİP EDİLEN MULTİPL MYELOM
HASTALARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Metin ERDAL

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN

İZMİR 2012

İÇİNDEKİLER

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	4
1.GİRİŞ VE AMAÇ	7
2.GENEL BİLGİLER.....	9
2.1.Etiyoloji	9
2.2.Epidemiyoloji.....	10
2.3. Patogenez	10
2.4. Klinik Bulgular.....	12
2.4.1. Kemik Hastalığı	13
2.4.2. Hiperkalsemi.....	13
2.4.3. Anemi ve Hematolojik Anormallikler	14
2.4.4. Böbrek Bozukluğu	14
2.4.5. Tekrarlayan Enfeksiyonlar	14
2.4.6. Periferik Nöropati	15
2.5. Laboratuvar Bulguları	15
2.5.1. Sitogenetik ve Moleküler Genetik Değişiklikler	16
2.6. Tanı	18
2.6.1. Tanı Kriterleri	19
2.6.2. Evreleme.....	20
2.6.2.1. Durie-Salmon Klinik Evreleme Sistemi	20
2.6.2.2. Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System-ISS)	21
2.7. Prognoz.....	21
2.8. Ayırıcı Tanı.....	22
2.8.1. Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (MGUS)	22
2.8.2. Smoldering (asemptomatik) Multiple Myelom (SMM)	23
2.8.3. Primer Amiloidoz	23
2.8.4. Soliter Plazmositom	24
2.9. Tedaviye Yanıt	24

2.10. Tedavi	27
2.10.1. Komplikasyonların Tedavisi.....	28
2.10.1.1. Böbrek Yetmezliği.....	28
2.10.1.2. Hiperkalsemi.....	29
2.10.1.3. Kemik Hastalığı	29
2.10.1.4. Enfeksiyonlar	29
2.10.1.5. Anemi	29
2.10.1.6. Nörolojik Komplikasyonlar	30
2.10.2. Spesifik Tedavi	30
2.10.3. Otolog Kök Hücre Destekli Yüksek Doz Tedavisi	
Uygulanabilecek Hastalarda Tedavi	31
2.10.4. Otolog Kök Hücre Destekli Yüksek Doz Tedavisi	
Uygulanamayacak Hastalar için Tedavi Seçenekleri.....	33
2.10.5. Nüks veya Dirençli Hastalarda Kurtarma Amaçlı Tedaviler ...	34
2.10.5.1. Kurtarma Amaçlı Otolog Transplantasyon.....	35
2.10.6. Allojenik Transplantasyon	36
2.10.7. Tromboz Profilaksisi	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. İstatistik Analiz.....	38
4.BULGULAR.....	39
4.1. Hasta ve Tedavi Özellikleri.....	39
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
6.KAYNAKLAR	57

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1:	Paraprotein tipleri	39
Tablo 2:	Hastaların tanı anındaki evreleri.....	40
Tablo 3:	Birinci sıra kemoterapi rejimleri	41
Tablo 4:	Birinci sıra tedavide VAD veya Siklofosfamid+deksametazon alanların yanıt değerlendirmesi	44
Tablo 5:	İkinci sıra kemoterapi rejimleri.....	45
Tablo 6:	İkinci sıra tedavide Bortezomib bazlı tedavi alan veya OKİT yapılanların yanıt değerlendirmesi	45
Tablo 7:	OKİT yapılan hastaların yanıt değerlendirmesi	46
Tablo 8:	İlk sırada VAD veya Siklofosfamid+deksametazon alanların OKİT yanıtları.....	47
Tablo 9:	OKİT öncesi bortezomib alanların veya almayanların OKİT Yanıtları	48
Tablo 10:	Relaps refrakter hastalıkta bortezomib alanların yanıtları	50
Şekil 1:	Multipl myelom hücresi ve kemik iliği stroma hücre ilişkisi	11
Şekil 2:	Multipl myelom hücresi ve sinyal yolları ilişkisi	12
Şekil 3:	Multipl myelomda meydana gelen onkojenik olaylar ve hastalık oluşumunun genetik evreleri	18
Şekil 4:	Günümüzde yeni tanı almış Multipl myelomlu hastalarda önerilen tedavi algoritması	31
Şekil 5:	Tüm multipl myelom hastalarının toplam sağkalım eğrisi	41
Şekil 6:	Multipl myelom hastalarının ISS evresine göre sağkalım eğrileri	42
Şekil 7:	Multipl myelom hastalarının cinsiyete göre sağkalım eğrisi.....	43
Şekil 8:	İlk sıra tedavi olarak VAD veya Siklofosfamid+Deksametazon alan hastaların total sağkalımları	43
Şekil 9:	Kemoterapi alan veya otolog kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların total sağkalım eğrileri	47
Şekil 10:	OKİT öncesi bortezomib alan veya bortezomib almayan hastaların toplam sağkalım eğrileri	49

KISALTMALAR

MM	Multipl myelom
MGUS	Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati
SMM	Smoldering multipl myelom
VAD	Vinkristin Adriamisin Deksametazon
İMİDs	İmmunomodülatuvar ilaçlar
MP	Melfalan Prednisolon
MPT	Melfalan Prednisolon Talidomid
Ig	İmmunglobulin
IL-6	İnterlökin-6
IL-1β	İnterlökin-1 beta
MİP-1α	Makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
IGF	İnsülin büyüme faktörü
TNF-α	Tümör nekrozis faktör alfa
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
BMSC	Kemik iliği stromal hücreleri
OPG	Osteoprotegerin
NF-$\kappa\beta$	Nükleer faktör kappa beta
RANKL	Nükleer faktör kappa beta ligandın reseptör aktivatörü
PTHrP	Parathormon ilişkili protein
FISH	Floresan in situ hibridizasyon
IMWG	Uluslararası myelom çalışma grubu
IBMTR	Uluslararası kemik iliği transplantasyonu kuruluşu
NSAİİ	Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç
ISS	Uluslararası evreleme sistemi
sCR	Sıkı tam yanıt
CR	Tam yanıt
VGPR	Çok iyi kısmi yanıt
PR	Kısmi yanıt
MR	Minimal yanıt
SD	Stabil hastalık

PD	Progresif hastalık
PF	Plato fazı
CTD	Siklofosfamid Talidomid Deksametazon
MPV	Melfalan Prednisolon Bortezomib
VTE	Venöz tromboembolizm
LMWH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
OKİT	Otolog kök hücre nakli
GABA	Gaba amino bütirik asit
PFS	Progresyonsuz sağkalım
OS	Genel sağkalım

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimleriyle her zaman katkı sağlayan, mesleğimin inceliklerini en güzel şekliyle öğreten başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlkey Şimşek olmak üzere tüm değerli hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin planlanması, hasta verilerinin değerlendirilmesi ve tezimin son halini alması aşamalarında kıymetli zamanını ayırarak katkı sağlayan, her türlü desteği veren tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Ali Özcan' a, ayrıca bu süreçteki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Selda Kahraman ve Uzm. Dr. Ömür Gökmen Sevindik' e çok teşekkür ederim.

Son olarak her konuda beni destekleyen eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Metin Erdal

ÖZET

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HEMATOLOJİ ÜNİTESİ'NCE TAKİP EDİLEN MULTİPL MYELOM HASTALARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Metin Erdal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR

35340

Multipl myelom (MM), kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu, kan veya idrarda monoklonal protein ve ilişkili organ disfonksiyonu ile karakterize neoplastik plazma hücre hastalığıdır. Erişkinlerdeki tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10-15'ini oluşturur. Otolog kök hücre transplantasyonundan önce konvansiyonel kemoterapilerle multipl myelomlu hastaların ortalama sağkalım süresi 2-3 yıl ile sınırlı idi. Fakat Son 10 yılda myelomun tedavisinde büyük değişiklikler olmasıyla birlikte hastaların sağkalım süresinde ve tedaviye alınan yanıtlarda artış olmuştur.

Çalışmamızda 2000-2011 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 119 Multipl Myelom hastasının demografik verileri, genel klinik özellikleri, prognostik belirteçleri, tedavileri, tedaviye yanıtları ve total sağkalım analizlerinin yapılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla Multipl Myelom tanısıyla takip edilen 119 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Sadece tedavi endikasyonu bulunan ve dosya kayıtlarına tam olarak ulaşılabilenler çalışmaya alındı. Hastaların tedaviye yanıtları IMWG ve IBMTR yanıt kriterlerine göre değerlendirildi.

Hastaların ortalama yaşı 61 (29-89) olup %58,8 erkek, %41,2 kadındı. Paraprotein tipleri %38,7 IgG Kappa, %11,8 IgG Lambda, %19,3 IgA Kappa, %9,2

IgA lambda, %12,6 Kappa hafif zincir, %5,9 Lambda hafif zincir, %2,5 nonsekretuar olarak saptandı. Hastaların % 11'i tanıda Durie-Salmon Evre 1, % 39,2'si Evre 2 ve % 49,8'i Evre 3 hastalığına sahipti. İSS evrelerine bakıldığında β -2 mikroglobulin bakılan 95 hastanın %40'ı İSS Evre 1, %36,8'i İSS Evre 2, %23,2'si İSS Evre 3 hastalığına sahipti. Hastaların ortanca takip süresi 28 aydı. Hastalarda İSS evresine göre ortanca sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,73$). İlk sıra tedavide 51 hastanın VAD, 46 hastanın Siklofosfamid+deksametazon, 14 hastanın MP, kalan 8 hastanın da diğer rejimleri (MPV, MPT, yüksek doz deksametazon) aldığı görüldü. İlk sıra tedavide VAD veya Siklofosfamid+Deksametazon almış hastaların toplam yanıt oranlarına bakıldığında aralarında istatistiksel fark saptanmadı (IMWG'ye göre $p=0,15$, IBMTR'ye göre $p=0,10$). Çalışmada 95 hastaya (%79,8) ikinci sıra tedavi verildiği görüldü. Bunlardan 59 hasta bortezomib bazlı tedavi (30 hasta bortezomib, 23 hasta bortezomib+deksametazon, 6 hasta bortezomib+siklofosfamid+deksametazon), 22 hasta OKİT, 9 hasta talidomid bazlı tedavi (8 hasta talidomid+deksametazon, 1 hasta talidomid), kalan 5 hasta ise diğer tedavileri (MP,VAD) almıştı. İkinci sırada bortezomib bazlı tedavi alan veya OKİT yapılan hastaların toplam yanıt oranlarına bakıldığında aralarında istatistiksel fark saptanmadı (IMWG'ye göre $p=0,51$, IBMTR'ye göre $p=0,69$). Toplam 56 hastaya otolog kök hücre nakli (OKİT) yapıldı. 3 hasta OKİT sonrası yanıt değerlendirilemeden ilk 100 gün içerisinde ex oldu. 3 hasta ise OKİT sonrası ilk 100 gün içerisinde olması nedeniyle OKİT yanıtı değerlendirilemedi. OKİT sonrası transplant ilişkili mortalite % 5,4 olarak bulundu. Hastaların OKİT yanıtlarına bakıldığında IMWG'ye göre 12 hastada (% 24) CR, 26 hastada (% 52) VGPR, 6 hastada (% 12) PR, 5 hastada (% 10) Stabil hastalık, 1 hastada (% 2) ise tam remisyondan nüks görüldü. Otolog kök hücre nakli yapılmış olan hastaların öngörülen ortanca toplam sağkalım süresi 71 ay bulundu. Yalnızca kemoterapi almış olan hasta grubunda ise öngörülen ortanca toplam sağkalım süresi 59,3 ay idi. Sağkalım süreleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıya yakındı ($p=0,058$). OKİT yapılan hastaların progresyonsuz sağkalım süresine bakıldığında ortanca 13,5 ay (3-39 ay) saptandı. OKİT öncesi bortezomid alan veya bortezomib almayan hastaların OKİT yanıtlarına bakıldığında IMWG'ye göre bortezomib alan hastaların toplam yanıtının istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü ($p=0,029$). IBMTR'ye göre ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,09$). Relaps-refrakter hastalıkta bortezomib tedavisinin etkilerine bakıldığında bortezomib

alan hastalarda ortalama sağkalım süresi 29,7 ay (4-78 ay) olarak bulundu. Relaps-refrakter hastalıkta bortezomib tedavisi alan hastalardan IMWG'ye göre 1 hastada (% 5,5) CR, 4 hastada (% 22,2) VGPR, 2 hastada (% 11,1) PR, 5 hastada (% 27,7) Stabil hastalık, 6 hastada (% 33,3) progresif hastalık saptandı. Çalışmamızdaki tüm hastaların ortanca toplam sağkalım süresi 28 aydı (2-116 ay). Tüm myelom hastalarının ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 17 ay (2-55 ay) idi. 11 yıllık takip süresi içinde 37 hastanın (% 31,1) hayatını kaybettiği, 82 hastanın (% 68,9) hayatta olduğu görüldü. Ölen hastaların 7'sinin hastalık progresyonu nedeniyle, 15'inin enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybettiği görüldü.

Çalışmamızda hastalarımızın demografik verileri ve genel itibariyle bulgular yapılan diğer çalışmalarla benzer özellik göstermiştir. Ülkemizde de İmmunomodülatuvar ilaçlar ve bortezomib gibi ilaçların ilk sıra tedavilerde kullanılmasıyla myelomda tedavi yanıtları ve total sağkalım daha iyi olacaktır.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, prognoz, otolog kök hücre nakli, sağkalım

SUMMARY

THE EVALUATION OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS RETROSPECTIVELY FOLLOWED BY DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY HEMATOLOGY DEPARTMENT

Dr. Metin Erdal

Dokuz Eylül University Medical Faculty Department of Internal Medicine

Dokuz Eylül University Medical Faculty Department of Internal Medicine
İnciraltı/İZMİR 35340

Multiple Myeloma is a neoplastic plasma-cell disorder that is characterized by clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow microenvironment, monoclonal protein in the blood or urine, and associated organ dysfunction. It accounts for 1% of all malignancies in adults and 10-15 % of hematologic malignancies. Median survival period for patients with multiple myeloma in conventional chemotherapies prior to autologous stem cell transplantation was restricted with 2-3 years. Although there have been tremendous developments in the treatment of myeloma in the past 10 years, there have been growth in the survival period and responses to the treatment of the patients.

In this study, it was aimed to obtain demographical data, general clinical properties, prognostic markers, treatments, responses to treatments and carry out overall survival analyses of the 119 multiple myeloma patients followed by Dokuz Eylül University Medicine Faculty Hematology Department between 2000-2011 years.

The outcomes of 119 patients who were followed by the diagnosis of multiple myeloma were examined retrospectively to that end. Individuals were only included in the study who had treatment indication and whose file records were reached. The responses to treatment were evaluated according to the response criteria of IMWG and IBMTR.

Median age of the patients was 61 (ranging from 29-89) and 58,8 % of them was male, 41,2 % of them was female. Paraprotein types were %38,7 IgG Kappa, %11,8 IgG Lambda, %19,3 IgA Kappa, %9,2 IgA lambda, %12,6 Kappa light chain,

%5,9 Lambda light chain and %2,5 nonsecretory. 11% of the patients had Durie-Salmon Stage 1, 39,2 % of them Stage 2 and 49,8% of them Stage 3. When ISS stages were reviewed, 40% of 95 patients whose β -2 microglobulin was checked was in ISS Stage 1, 36,8% ISS Stage 2, 23,2% ISS Stage 3. Median follow up period of the patients was 28 months. In terms of ISS Stage of the patients, no statistically significant difference was determined among median survival periods of them ($p=0,73$). It was observed that in the first line treatment, 51 patients received VAD, 46 had cyclophosphamide + dexamethasone, 14 had MP, 8 patients had other regimens (MPV, MPT, high dose dexamethasone). There was no statistically difference established when the overall response rates of the patients having VAD or cyclophosphamide + dexamethasone were examined in the first line therapy (According to IMWG $p=0,15$, IBMTR $p=0,10$). Second line treatment was applied to 95 patients (79,8%). 59 of them had a treatment based on bortezomib (30 patients had bortezomib, 23 bortezomib+dexamethasone, 6 bortezomib+cyclophosphamide+dexamethasone), 22 OKIT, 9 had treatment based upon thalidomide (8 had thalidomide+ dexamethasone, 1 thalidomide), 5 patients had other regimens (MP, VAD). When overall response rates of patients applied OKIT or having bortezomib based therapy as a second line treatment were analyzed, no difference was identified statistically (according to IMWG $p=0,51$, IBMTR $p=0,69$). OKIT was performed to 56 patients. 3 patients died in the first 100 days before their responses were assessed followed by OKIT. The response of OKIT could not be evaluated in 3 patients owing to being in 100 days after OKIT application. The transplant associated mortality rate was 5,4%. When OKIT responses were considered, CR was observed in 12 patients (24%), VGPR in 26 (52%), PR in 6 (12%), stable disease in 5 (10%), relapse from complete remission was seen in 1 patient (2%). Estimated median overall survival period was found as 71 months in patients with OKIT. Anticipated median overall survival period for patients having merely chemotherapy was 59,3 months. The difference between survival periods was close to significant statistically ($p=0,058$). The survival period without progression of patients with OKIT was 13,5 months (3-39 months). When OKIT responses of patients with bortezomib and without bortezomib were evaluated, overall responses of patients having bortezomib were statistically better according to IMWG ($P=0,029$). No significant difference was determined between two groups according to IBMTR ($p=0,09$). When the effects of bortezomib treatment were researched in relapsed-refractory disease, the average survival

period of patients receiving bortezomib was discovered as 29,7 months (4-78 months). In relapsed-refractory disease, amid patients having bortezomib treatment CR was seen in 1 (5,5%), VGPR in 4 (22,2%), PR in 2 (11,1%), stabile disease in 5 (27,7%), progressive disease in 6 (33,3%) patients according to IMWG. The median overall survival period was 28 months (2-116 months) for all patients in our study. The median survival period without progression for all myeloma patients was 17 months (2-55 months). It was seen that 37 patients (31,1%) lost their lives and 82 (68,9%) were alive in 11 year follow-up period. 7 patients died due to disease progression and 15 died on account of infection.

Demographic data and findings for our patients were simiar to those studies in the literature. The responses of the treatment and overall survival will be better in our country thanks to medicines used in myeloma first line treatment such as immunomodulatory drugs and bortezomib.

Key words : Multiple myeloma, prognosis, autologous stem cell transplantation, survival.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom (MM) kemik iliğinde ve kortikal kemiği de içeren ekstramedüller bölgelerde plazma hücrelerinin anormal çoğalmasıyla karakterize bir B hücre neoplazmidir. MM'da B hücreleri lenf nodlarının germinal merkezine göç ettikleri zaman, plazma hücrelerindeki immunglobulin değişken bölge genlerinde somatik hipermutasyon gelişir ve bu mutasyon sonucunda da B hücrelerinin malign değişimi gözlenir(1). Kemik iliği mikroçevresi ile tümör hücreleri arasındaki etkileşimler sıklıkla kemik yıkımıyla sonuçlanır. Tümörün kendisi, ürünleri ve konak yanıtı myelom için karakteristik olan kemik ağrısı, böbrek yetmezliği, enfeksiyona yatkınlık, anemi ve hiperkalsemi gibi geniş semptom ve organ disfonksiyonlarına neden olur.

MM'un biyolojisi oldukça karmaşık olup klinik gidişi de değişkendir. MM'da prognozu belirleyen tek bir belirleyici mevcut değildir. Çok sayıda klinik, morfolojik, biyolojik ve sitogenetik özelliğin prognoza işaret ettiği bilinmektedir(2,3).

MM, lenfomadan sonra en sık görülen hematolojik neoplazmdır. Erişkinlerdeki tüm malignitelerin %1'ini oluşturur. Hematolojik malignitelerin %10-15'inden ve kan ve kemik iliği kanserleriyle ilişkili ölümlerin % 20'sinden sorumludur(4).

Tanıda hastaların ortalama yaşı 65 civarındadır. Hastaların %35'i 65 yaş altında, %28'i 65-74 yaş arasında, %37'si 75 yaşın üzerindedir. Hastalık rutin taramalar sırasında tesadüfen saptanabilirse de genellikle hastalar enfeksiyonlar, kemik yakınmaları veya böbrek yetmezliği nedeniyle başvururlar.

Bazı hastalar semptomatik myelom gelişmeden önce düşük monoklonal protein ve klonal plazma hücre yükü ile karakterize asemptomatik selim bir evreden (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati/MGUS) geçer. Diğerlerinde ise sessiz myelom (Smoldering Multipl Myelom/SMM) denilen premalign asemptomatik bir evre söz konusudur.

MM'da 1980'lerin başına kadar ortalama yaşam süresi yaklaşık 2 yıl iken birleşik ilaç kemoterapileri, kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ve talidomid,

lenalidomid ve bortezomib gibi yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasıyla 10 yılı aşan yaşam süreleri elde etmek mümkün olmuştur.

Son 10 yılda myelomun tedavisinde büyük değişiklikler olmuştur. Otolog kök hücre destekli yüksek doz melfalan tedavisi indüksiyon tedavisi sonrası 65 yaş altında ve performansı iyi olan 65 yaş üstündeki hastalar için standart tedavidir. Son 10 yılda transplanta uygun hastaların başlangıç (indüksiyon) tedavisinde de önemli değişiklikler olmuştur. İmmunomodülatuvar ilaçların (İMİDs) ve bortezomib'in kullanıma girmesinden önce en sık kullanılan yaklaşımlar tek ajan deksametazon ve VAD (Vinkristin, adriamisin ve deksametazon) idi. İMİDs ve bortezomib kombinasyonlarının deksametazon ve VAD ile karşılaştırıldıkları çalışmalar daha yüksek yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım süreleri ortaya koymuştur.

Oral melfalan myelom tedavisine 50 yıl kadar önce girmiş ve o zamandan beri prednisolonla kombine halde bazı (özellikle yaşlı) hastaların standart tedavisi olmuştur. Yanıt oranı %40-60'tır; hiçbir hastada tam remisyon sağlanamaz ve ortalama sağkalım 24-30 aydır. Vincristin ve adriamisin'in sürekli infüzyonları dahil çeşitli kombinasyon kemoterapi rejimleri geliştirilmiştir fakat melfalan+prednisolon'a sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir.

Melfalan+prednisolon (MP) rejimine talidomid eklenmesi (MPT) otolog transplant uygulanamayacak hastalar için daha fazla yanıt oranı ve daha fazla progresyonsuz sağkalım oranları sağlamıştır(5,6). Bortezomib ile MP kombinasyonu geniş bir faz 3 çalışmada (VISTA) MP'ye karşı tam remisyon (CR), progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalım dahil bütün karşılaştırmalarda üstün bulunmuştur(7,8). Lenalidomid ve düşük doz deksametazon kombinasyonu , lenalidomid ve yüksek doz deksametazon kombinasyonu ile karşılaştırıldığında 65 yaş üstündeki hastalarda daha yüksek sağkalım avantajı sağlamaktadır. Transplant uygulanmayan hastalarda bu kombinasyon ile tüm sağkalım iki yılda %91 bulunmuştur(9,10).

Bu retrospektif çalışmanın amacı Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen MM hastalarının genel özellikleri, klinik ve prognostik faktör özellikleri, standart tedaviye yanıtları, genel sağkalım durumlarının belirlenmesi

yanında yeni ajanlardan bortezomib'in etkinliğinin belirlenmesi ve bu bilgiler ışığında Türkiye verilerinin oluşumuna katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Multipl myelom, kemik iliğindeki B hücrelerinden köken alan plazma hücrelerinin monoklonal çoğalması ile karakterize malign hematolojik bir hastalıktır(11). Bu hücreler terminal olarak farklılaşmış olgun B hücreleridir.

Hastalığın en sık gözlenen klinik sendromu; plazma hücre diskrazileri ya da monoklonal gammopatilerdir. Bu değişikliklerden en sık gözleneni immunglobulin salgılayan hücrelerin monoklonal proliferasyonu ve bunun sonucunda da tek bir immunglobulin (Ig)' in serum seviyesinin artışıdır. Monoklonal protein serum ve idrar elektroforezinde ve/veya daha duyarlı bir teknik olarak immunfiksasyon elektroforezi ile tespit edilir(12).

Diğer karakteristik bulgular; ilgili doku ve organ hasarı, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonları ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ile tanımlanabilir(13).

Tarihte ilk kayıtlı MM vakası 1844'te Solly tarafından tanımlanmıştır. Bundan bir sene sonra İngiliz Profesör Henry Bence Jones'un idrarda anormal protein olan Bence-Jones proteinürisini tanımlaması MM konusundaki bilimsel çalışmaları hızlandırmıştır. 1890'da plazma hücresinin bulunmasını takiben 1900'de MM kemik iliğindeki plazmositozla ilişkilendirilmiştir. Serum ve idrar protein elektroforezi ilk olarak 1939'da yapılabilmiş ve bunu 1953' te immünoelektroforez izlemiştir(14,15).

2.1. Etiyoloji

MM'un nedeni bilinmemektedir. Küçük ve bilinmeyen bir kısmının ailesel olduğu öne sürülmüştür. Atom bombası, terapötik veya tanısal radyasyona maruz kalanlar veya nükleer endüstri çalışanları üzerinde yapılan çalışmalarda arada pozitif bir ilişkinin olduğu ancak bunun myelom patogenezinde çok önemli olmadığı saptanmıştır. Benzen, petrol ürünleri veya motor egzozunun myeloma sebep

olduğunu düşündüren bulgular da yeterli kanıt taşımamaktadır. Alkol ve tütün kullanımının, obezitenin, sosyoekonomik koşullar ve kötü beslenmenin MM oluşumunda küçük bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca saç boyalarının da (özellikle siyah renk saç boyalarının) MM oluşumu üzerinde rol oynadığını düşündüren bulgular mevcuttur(16-27).

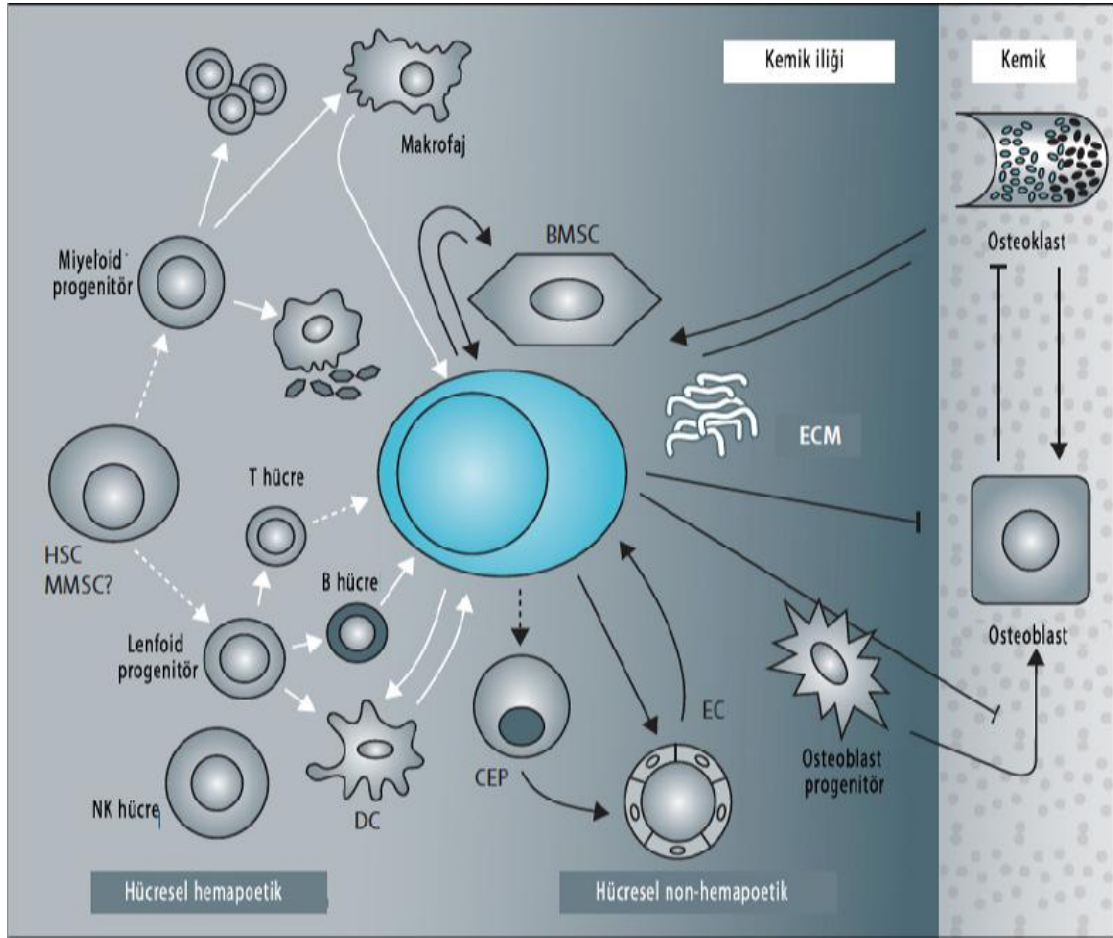
2.2. Epidemiyoloji

MM tüm malign hastalıkların yaklaşık %1'ini ve ABD'deki hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'dan fazlasını oluşturur(28). MM'un insidansı yılda 100000'de 3-4 kadardır. Son yıllarda artan insidans, özellikle yaşlı kişilerde, medikal imkanların kullanımının artmasıyla ilişkilidir. Erkeklerde kadınlardan biraz daha sık ve zencilerde beyazların iki katı sıklıkta görülür. Bir seride tanıda ortalama yaş 66 (20-92 arası) olarak saptanmıştır(29).

2.3. Patogenez

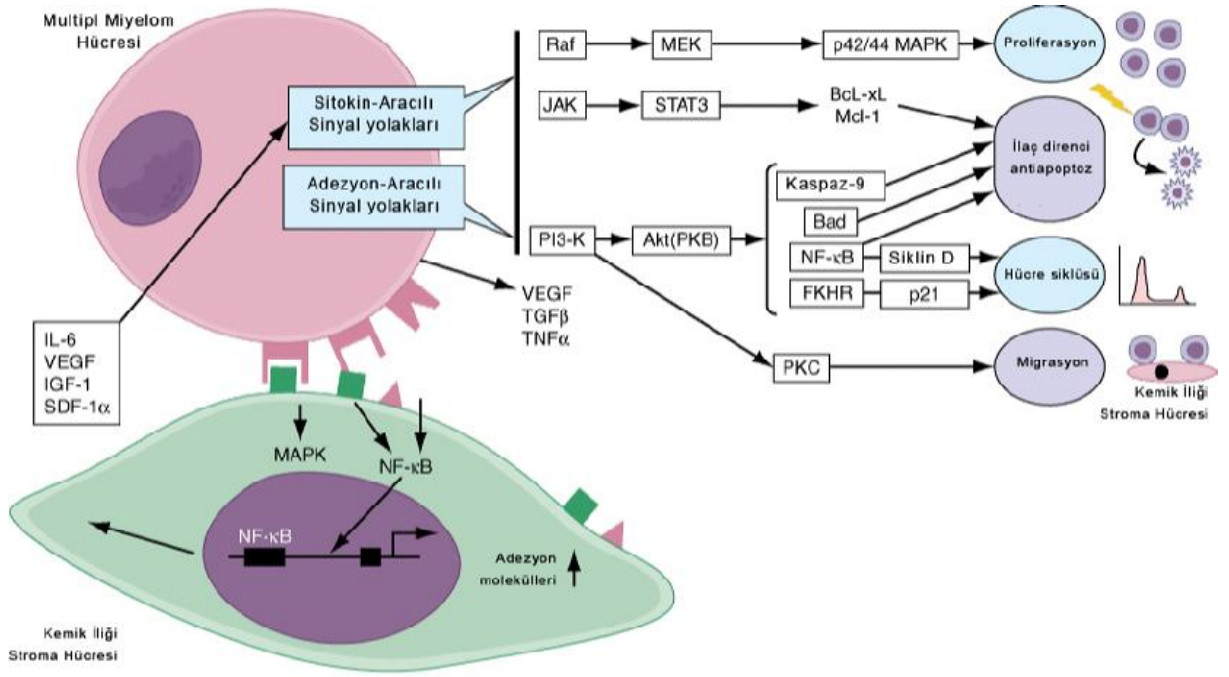
Bir çok B hücre kökenli malignitede olduğu gibi myelom plazma hücreleri de germinal merkez veya post germinal merkez kaynaklı hücrelerdir. MM patogenezinde birçok moleküler değişikliğin yanı sıra kemik iliği mikroçevre ilişkileri de önemli rol oynamaktadır(30).

Son yıllarda kemik iliği mikroçevre ile myelom plazma hücreleri arasında sinerjistik patolojik bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (şekil 1). Myelom plazma hücreleri için en önemli büyüme faktörü ve antiapoptotik faktör interlökin-6 (IL-6)'dır. IL-6 ise başlıca mikroçevre stromal hücrelerinden salgılanır. Myelom hücreleri interlökin 1-beta (IL-1 β), makrofaj inflamatuvar protein 1alfa (MIP-1 α), vasküler endotel growth faktör (VEGF), insülin büyüme faktörü (IGF), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve az miktarda IL-6 salgılar. Bu sitokinler stromal hücreleri uyarak stromal hücrelerden IL-6 salınımına yol açar. Diğer taraftan myelom hücrelerinden salgılanan VEGF endotel hücrelerini prolifere ederek anjiogeneze sebep olurken, aynı zamanda endotel hücrelerinden IL-6 salınımına sebep olur(31).



Şekil 1. Multipl myelom hücresi ve kemik iliği stroma hücre ilişkisi *(30)

*BMSC: Kemik iliği stromal hücresi, CEP: Sirkulatuar endotelial progenitör, DC: Dendritik hücre, EC: Endotelial hücre, ECM: Ekstrasellüler matriks, HSC: Hemapoetik kök hücre, MMSC: Multipl myelom kök hücre, NK: Doğal öldürücü



Şekil 2. Multipl myelom hücresi ve sinyal yolları ilişkisi (32)

Myelom patogenezinde adhezyon moleküllerinin de önemli yeri vardır. Bir çok myelom hücresi CD56, very late antijen 4-5 (VLA 4-5) ve β -1 integrin gibi adhezyon molekülleri eksprese eder. Myelom hücreleri bu moleküllerle bir taraftan birbirlerine, diğer taraftan stromal hücrelerle tutunurlar ve stromal hücrelerden IL-6 salgılamasına yol açarlar. Kemik iliği ekstrasellüler matriks de salgıladığı hyaluronin ile stromal hücrelerden IL-6 salgılanmasına yol açar. Böylece stromal hücre ve endotel kaynaklı IL-6 myelom hücrelerinin apoptozunu önleyerek myelom hücre kitlesinin genişlemesini sağlar. CD56 pozitif myelom hücrelerinin osteoblastlarla interaksyonu osteoblastların inaktivasyonuna yol açarak yeni kemik oluşumuna engel olur. Myelomdaki osteoporoz bu şekilde gelişir. Adhezyon moleküllerinden β -1 integrin myelom hücrelerinden salgılanan MIP-1 α ve IL-1 β ile birlikte osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonuna, yani litik kemik lezyonuna yol açar(30,32).

2.4. Klinik Bulgular

MM'lu hastalarda görülen klinik bulgular değişiklik göstermektedir. MM'un klasik klinik belirtileri kemik anormallikleri, hiperkalsemi, anemi, böbrek bozukluğu, tekrarlayan enfeksiyonlar ve periferik nöropatiyi içermektedir.

2.4.1. Kemik Hastalığı

Kemik hastalığı tanı anında MM hastalarının %60'ında mevcuttur(33) ve litik kemik lezyonları, vertebral kompresyon fraktürleri veya osteopeni/osteoporoz olarak kendini gösterebilir. Kemik lezyonları ağrılı veya ağrısız olabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kemik ağrısı olan ancak rutin grafileri normal olan hastalarda yararlıdır. MRG ayrıca düşük hücre yükü olan myelomda progresyonun öngördürücüsü olarak değerli olabilir(34). Standart *kemik surveylerinde* osteopeni veya fokal litik lezyon yokluğunda MRG diffüz ve fokal kemik iliği lezyonlarını saptayabilir. Her iki görüntüleme yöntemi birbirini tamamlayıcı olabilir.

Normal kemik homeostazisi osteoblast veya osteoklast aktivitesiyle sürdürülmektedir. Kemik iliği stromal hücreleri (BMSC) ve osteoblastlar osteoprotegerin (OPG) ve NF- κ B ligandın reseptör aktivatörü (RANKL) üretimi yoluyla osteoklastogenezisin regülasyonunda yer almaktadır(35). RANKL osteoklast yüzeyinde RANKL'a bağlanarak osteoklast aktivitesi ve farklılaşmasını uyarır. Bununla birlikte osteoprotegerin RANKL'a bağlanmak suretiyle bu etkileşimi inhibe etmektedir(36). Myelom hücreleri ve BMSC'ler arasındaki etkileşim RANKL'ı artırır, OPG seviyelerini azaltır. Sonuçta bu durum artmış osteoklast aktivitesi ile sonuçlanır(37). Aynı zamanda osteoblast aktivitesi transkripsiyon faktör RUNX2'nin downregülasyonunu içeren çeşitli mekanizmalar yoluyla inhibe edilir(38). Bu etkileşimler birlikte kemik rezorpsiyonu, azalmış yeni kemik oluşumu ve kemik dönüşümünde bir artışa yol açar.

2.4.2. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi MM ile ilişkili en yaygın metabolik anormalliktir ve ekstraselüler sıvıya kalsiyum akışı ile birlikte kemik rezorpsiyonu ve osteolizis sonucu olarak meydana gelmektedir(39). Böbrek bozukluğu ve artmış böbrek tubuler kalsiyum geri Emilimi de bu etkiye katkı sağlamaktadır. Bu fenomen MM tipik olarak parathormon ilişkili protein (PTHrP) konsantrasyonunda bir artışla ilişkili olmadığı için, PTHrP seviyeleri ile ilişkisiz gözükmemektedir(39).

2.4.3. Anemi ve Hematolojik Anormallikler

Hematolojik anormallikler MM ile ilişkili olarak sıklıkla görülür. Anemi, lökopeni ve trombositopeni olabilir. MM açıklanamayan sitopenili hastaların ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır. Anemi en yaygın görülenidir ve tanı anında hastaların % 70'inde görülür(33). Halsizlik ve güçsüzlük gibi hastaların % 82'sinde görülen bulgulardan sorumludur. MM hastalarının %13'ünde bildirilmiş olan bir seride makrositoz altta yatan vitamin B12 eksikliği veya rulo formasyonunun sonucunda olabilmesine rağmen, anemi tipik olarak myelomda normositik ve normokromiktir(40).

Aneminin derinliği ile kemik iliğindeki S fazındaki myelom hücrelerinin miktarında korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. TNF- α ve IL-1'in kemik iliğinde eritropoezi inhibe ettiği düşünülmektedir(41,42).

Ayrıca eritropoetin eksikliği ve MM'un sebep olduğu böbrek yetersizliği de anemiye katkıda bulunmaktadır. Eksojen eritropoetin desteği MM'un destek tedavileri içinde önemli bir yer tutmaktadır.

2.4.4. Böbrek Bozukluğu

Böbrek bozukluğu tanı anında MM hastalarının %20-30'unda görülür ve hastalık seyrinde bir noktada hastaların %50'sinden fazlasında saptanır(43). MM ilişkili böbrek hasarının mekanizması karmaşık ve çok yönlüdür. Hasarın temel nedeni hafif zincirlerin tubuler cast oluşumu ve obstrüktif nefropatiye yola açan Tamm-Horsfall proteini ile etkileşime girdiği distal tübül içinde aşırı birikimidir. Bu fenomen myelom böbreği olarak adlandırılır(44). AL amiloidoz veya hafif zincir birikimi yanında hiperkalsemi, hiperürisemi, dehidratasyon, nefrotoksik ilaçlar (NSAİ'lar gibi), kontrast maddelerin dikkatsiz kullanılması da MM'da böbrek bozukluğuna katkı sağlayabilir.

2.4.5. Tekrarlayan Enfeksiyonlar

MM hastaları özellikle üst solunum yollarını tutan enfeksiyonlar açısından artmış risk altındadırlar. Bu durum hem humoral hem de hücre aracılı immün

fonksiyon yetersizliği nedeniyledir. Normal Ig seviyeleri tanı anında sıklıkla azalmıştır ve hastanın seyri boyunca baskılanmış olarak kalabilir. Kemoterapi CD 4+ hücrelerin sayısını azaltmaktadır ve tedavinin bir parçası olabilen kortikosteroidlerin kullanımı enfeksiyon riskini daha da arttırmaktadır. Hastalığın başlangıcında kapsüllü bakteriler olan streptococcus pneumonia ve haemophilus influenzae en sık enfeksiyon etkenleridir. Sonrasında gram negatif basiller ve staphylococcus aureus'un sıklığı belirgin olarak artar ve bu etkenler enfeksiyona bağlı ölümlerin %90'ından sorumludur. MM sık tekrarlayan enfeksiyonlu yetişkinlerin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır.

2.4.6. Periferel Nöropati

Periferel nöropati tanı anında MM hastalarında bulunabilmektedir ve buna ilave olarak hastalığın tedavisinde kullanılan çeşitli ajanlara bağlı toksisitenin sonucu olarak da görülür(45,46) Tanıda periferel nöropatili hastalar tipik olarak tüm duyuşal modaliteleri içerebilen uzunluğa bağlı axonal sensorimotor nöropatinin bulgusunu göstermektedir(47). Ağrılı küçük lif nöropati de mevcut olabilir fakat daha az yaygındır.

2.5. Laboratuvar Bulguları

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

MM'da en önemli tanısal bulgu monoklonal bir M proteininin serum ve idrarda gösterilmesidir(%97 hastada). Serum protein elektroforezi hastaların %80'inde M proteinini gösterir. %10 hastada hipogamaglobulinemi vardır. Hastaların geri kalanında ise herhangi bir anormallik görülmez. Serum immunfiksasyonu ile hastaların %93'ünde M proteini saptanabilir. M proteinin tipi %52 oranında Ig G, % 21 oranında Ig A, %16 oranında sadece hafif zincir (Bence-Jones proteinürisi), %2

oranında Ig D ve % 2 oranında biklonal gammopati şeklindedir. Hastaların % 7'sinde tanıda serumda M proteini bulunmaz. İdrar immunfiksasyonu hastaların % 75'inde M proteinini gösterir. Hafif zincir tipi vakaların %65'inde kappa, %35' inde lambda'dır. Tanıda MM'lu hastaların % 97'sinde immunfiksasyonla serum ve idrarda M proteini saptanır. Geriye kalan hastalar ise non-sekretuar myeloma sahiptir. Böbrek yetmezliğinin insidansı yalnızca hafif zincir sekrete eden myelomda diğer alt gruplara göre artmış iken nonsekretuar myelomda hafif zincir olmadığı için myelom böbreği de görülmez(29).

MM tanısı tipik olarak kemik iliği incelemesiyle doğrulanır. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi MM'un tanısal değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir bileşendir. Kemik iliği tutulumu fokal veya diffüz olabilir(48). Bu nedenle bazı hastalara tekrar veya değişik alanlardan kemik iliği aspirasyon ve biopsisi gerekebilir. Plazma hücrelerinin sitoplazmalarında monoklonal immünglobulinin immünperoksidaz boyama ile saptanması otoimmün hastalıklar, metastatik karsinom, AIDS, karaciğer hastalığı veya enfeksiyonlara bağlı reaktif plazmositozdan ayırırda önemlidir(49).

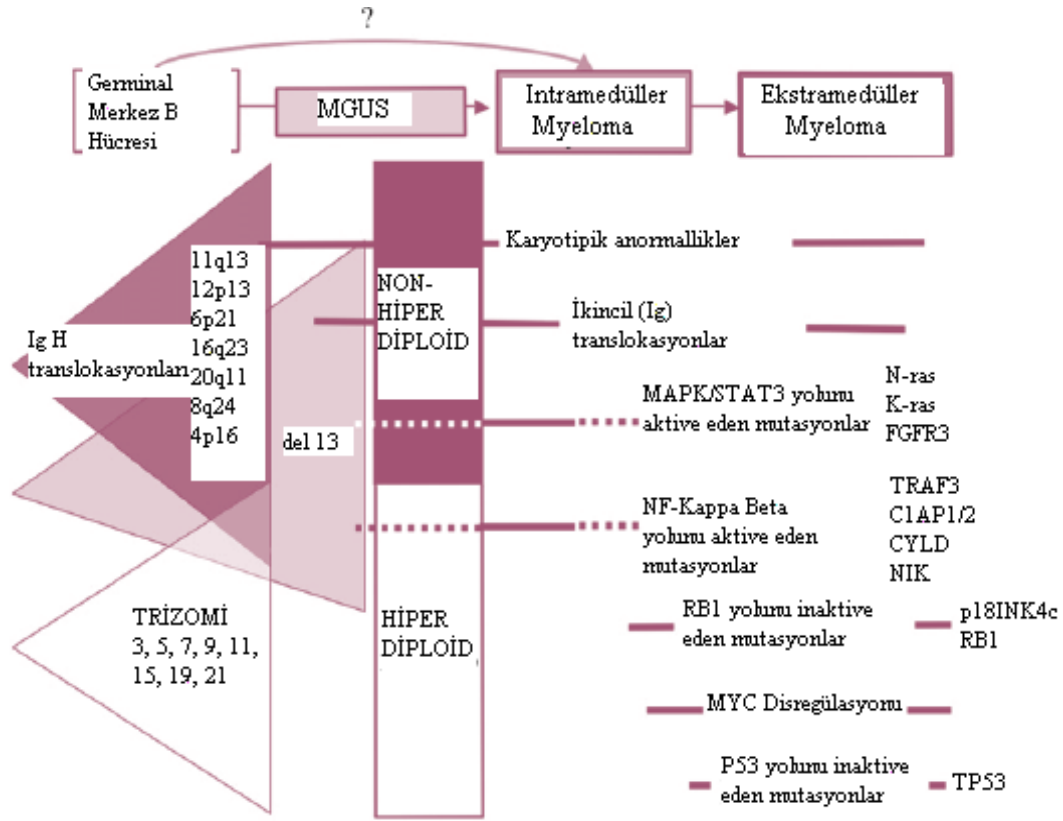
2.5.1. Sitogenetik ve Moleküler Genetik Değişiklikler

MM'da karyotip hem yapısal hem de sayısal olarak kompleks bir yapı teşkil etmektedir. Hem MGUS hem de MM'da üreme indeksi hastalığın son aşamalarına kadar %1'den daha düşük olacak şekilde olmasına rağmen interfaz floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniğiyle kullanılan proplar sayesinde bu karyotipik özelliklerin gösterilmesi mümkün olmuştur. Sonuçta hastalığın erken patogenezinde myelom hücrelerinin büyük bir kısmında Ig ağır zincir (IgH) translokasyonlarının olduğu görülmüştür. Bu IgH translokasyonların hastalığın evresiyle birlikte MGUS'ta %46-48 düzeyindeyken, primer plazma hücreli lösemide %85 düzeylerine çıktığı gözlemlenmiştir(50-53).

MGUS ve MM'da bu IgH translokasyonlarının sorumlu tutulduğu 5 iyi tanımlanmış kromozomal onkogen mevcuttur. Bu tümörlerdeki kromozomal yapı nonhiperdiploid olarak nitelendirilmiş ve bu translokasyonlara birincil translokasyonlar ismi verilmiştir. Bunlar : 11q13 (Siklin D1), 6p21 (Siklin D3), 4p16 (Fibroblast büyüme

faktörü-3 FGFR3 ve multiple myelom SET domain MMSET), 16q23 (c-maf) ve 20q11 (mafB)'dir. Beraberce bu onkogenlerin sıklığı yaklaşık %40 kadardır. 11q13 yaklaşık %15, 6p21 yaklaşık %6, 4p16 yaklaşık %15, 16q23 yaklaşık %5, ve 20q11 yaklaşık %2 sıklıkta görülmektedir. 4p16 ve 16q23'ün sıklığının MGUS ve SMM'da MM'a göre belirgin olarak daha düşük olmasının sebebi bu tümörlerin de novo olarak gelişmesine bağlanmıştır. 4p16 ve 16q23 translokasyonu taşıyan hastaların prognozunun çok kötü olduğu saptanmıştır. Geri kalan tümörler hiperdiploiddir ve kromozom 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 ve 21'de meydana gelen trizomileri içerir ve bunlarda birincil translokasyonlar nadir olarak görülür(53-65).

Birincil translokasyonlar hastalığın erken safhasında tümör patogenezeine sebep olmaktadır, eklenen ikincil translokasyon ile tümör progresyonu gerçekleşmektedir. Bu şekilde Siklin D1, D2 ve D3'ün sentezinin kontrolü bozulur. Hücre siklusunda meydana gelen bu değişiklikler kemik iliği stromal hücrelerinden salınan IL-6 ve diğer sitokinlerin etkisiyle plazma hücre proliferasyonu meydana gelmiş olur.



Şekil 3. MM'da meydana gelen onkojenik olaylar ve hastalık oluşumunun genetik evreleri(51).

(W. J. Chng M.D., O. Glebov, PH.D., P. L. Bergsagel, M.D., W. M. Kuehl, M.D., Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma Best Practice & Research Clinical Haematology Vol. 20, No. 4, pp. 571–596, 2007 isimli makaleden alınarak türkçeye çevirilmiştir.)

MM patogenezinde 13 kromozomun delesyonu, NF-κB yolunu aktive eden mutasyonlar, Retinoblastom geninin mutasyonları, MYC disregülasyonu, Ras mutasyonları ve P53 yolunu inaktive eden mutasyonlar da katkıda bulunur.

2.6. Tanı

Multipl myelom tanısından aşağıda belirtilen klinik prezentasyonlar nedeniyle şüphelenilir:

- Kemik ağrısı nedeni ile çekilen grafilerde litik lezyonların saptanması
- Artmış serum total protein konsantrasyonu ve/veya idrar ve serumda monoklonal protein varlığı

- Açıklanamayan anemi gibi malignite düşündüren sistemik belirti ve bulgular
- Semptomatik veya rastlantısal olarak bulunan hiperkalsemi
- Akut böbrek yetmezliği

2.6.1. Tanı Kriterleri

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) 2003'de semptomatik MM tanısı için aşağıdaki 3 kriter üzerinde uzlaşmıştır(66)

Multipl Myeloma (3 kriter de olmalı)

1. Serum veya idrarda monoklonal protein varlığı
2. Kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin varlığı ($\geq 10\%$) ve/veya dokümanite edilmiş klonal plazmositom
3. Plazma hücre diskrazisiyle ilişkili olduğu düşünülen uç organ hasarı:
 - a. Hiperkalsemi (>11.5 mg/dl- >2.65 mmol/l-)
 - b. Litik kemik lezyonları
 - c. Anemi (Hg <10 g/dl ya da normalden 2 g/dl düşük)
 - d. Renal yetmezlik (kreatinin >2 mg/dl- >177 mmol/l-)

Asemptomatik (Smoldering) Multiple Myelom (iki kriter de olmalı)

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

Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (3 kriter de olmalı)

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

2.6.2. Evreleme

25 yıl önce myelom hastaları az sayıda tedavi seçeneğine sahipken Durie ve Salmon(67) hemoglobin, paraprotein konsantrasyonu, böbrek ve kemik hastalığı ölçümleriyle sonuçları öngördürecek bir evreleme sistemi geliştirdiler. Modern tedaviyle bu prognostik belirteçlerin geçerliliği azalmıştır(68). Bu nedenle tüm dünyada 17 merkezden daha önce tedavi almamış 10.750 myelom hastasına dayanarak Uluslararası evreleme sistemi geliştirilmiştir.

2.6.2.1. Durie-Salmon Klinik Evreleme Sistemi

Evre I: Düşük tümör kütlesi $<0,6 \times 10^{12}$ hücre/ m^2

Aşağıdakilerden tümü gereklidir:

Hb >10 gr/dl

Serum IgG <5 gr/dl

Serum IgA <3 gr/dl

Normal serum kalsiyumu

İdrarda monoklonal protein atılımı <4 gr/24 saat

Kemik lezyonu yok

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

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

Aşağıdakilerden biri yeterlidir:

Hb $<8,5$ gr/dl

Serum IgG >7 gr/dl

Serum IgA >5 gr/dl

Serum kalsiyumu >12 mg/dl

İdrarda monoklonal protein atılımı >12 gr/24 saat

Yaygın kemik lezyonları

A:Serum kreatinini <2 mg/dl

B:Serum kreatinini ≥ 2 mg/dl

2.6.2.2. Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System-ISS)

Evre I: Beta-2 Mikroglobulin <3.5 mg/L ve serum albumini >3.5 g/dL

Evre II: Evre I veya III'e uymayanlar

Evre III: Beta-2 Mikroglobulin >5.5 mg/L

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

2.7. Prognoz

MM'da doğal gidişi itibarıyla sağkalımın birkaç hafta kadar kısa, 20 sene kadar uzun olabilmesi nedeniyle, bireysel hasta düzeyinde en iyi evreleme sistemleri dahi sağkalım ve tedaviye yanıt özelliklerini %70 duyarlılık ve özgünlük ile belirleyebilmektedir.

Hastanın performans durumu ve yaş prognozu etkileyen 2 önemli parametredir. Hasta yaşının 60-70 yaşından düşük olması sağkalımın uzun olması açısından önemli bir faktördür. 80 yaşından büyük veya ileri yaşta MM tanısı tek başına kötü prognoz kriteridir. Hastanın performansı ve yaşam kalitesinin kötüleşmesiyle birlikte prognozun kötüleştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur(69-71).

Serum β -2 mikroglobulin ve C reaktif protein yüksekliği ve serum albümin düzeyinin düşük olması kötü sağkalım ile ilişkilidir. Atipik plazma hücre morfolojisi ve yüksek proliferatif aktivite de kötü prognozu gösteren bir parametredir(69).

Kromozom 13 delesyon veya monozomileri, habis klonun nonhiperdiploid olması, t(4,14) ve t(14,16) gibi bazı translokasyonların görülmesi de kötü prognoz özelliklerinden biridir(72-83).

İmmünofenotipik olarak CD56 ve CD11a ekspresyonunun azalması, CD 44 ekspresyonunun artışı habis plazma hücrelerinin ektranodal yayılımı ve agresif seyir

açısından kötü prognozu gösterdiği belirlenmiştir. CD28 ekspresyonu yüksek proliferatif aktivite ve agresif gidiş ile ilişkilidir. CD 138'in yüksek oranda bulunması, CD 117'nin düşük oranda bulunması kısa sağkalım süresi ile ilişkilendirilmiştir(69,84,85).

Yine serum kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH) ykseklėi ve anemi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

2.8. Ayırıcı Tanı

MM ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken önemli durumlar MGUS, SMM, primer amiloidoz, soliter plazmositom, metastatik karsinom, B hücreli non-hodgkin lenfoma, waldenstrom makroglobulinemisi ve kronik lenfositik lösemi'dir.

2.8.1. nemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (MGUS)

MGUS; semptom olmaması, M komponentinin <3 gr/dl olması, kemik iliğinde <%10 plazma hücresi, litik lezyon, anemi, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliğinin olmaması ile karakterizedir.

MGUS prevalansı yaşla birlikte artar. 50-60 yaşlarında yaklaşık %1 civarında iken, 70 yaşın üzerinde %5 oranında görülür. Etiyolojisi bilinmemektedir. MGUS ortalama yıllık %1 myeloma ilerleme riski taşır.

Daha yüksek M proteinin konsantrasyonu daha yüksek malignite ihtimali ile ilişkilidir. 3 g/dl'nin zerindeki M protein düzeyleri genellikle aşıkar myelomu işaret eder fakat bazı hastalar uzun dönem takipte stabil kalabilir(86,87).

İdrarda monoklonal hafif zincirlerin varlığı (Bence-Jones proteinürisi) neoplastik bir süreç düşündürür. Fakat MGUS olup idrarda az bir miktar (<50 mg/gün) monoklonal hafif zincir atan ve uzun yıllar stabil kalan hastalar gözlenmiştir(88).

Kemik iliğinde %10'dan fazla plazma hücresi myelom için karakteristiktir fakat bu şekilde olan bazı hastalar stabil kalabilir. Plazma hücre morfolojisi nukleol gibi plazmoblastik özelliklere sahip değilseler (ki varsa bu durum myelom lehinedir) pek katkıda bulunmaz(89).

Torakolomber vertebraların MR görüntülemesi MGUS ve aşikar MM arasında eğer kemik semptomları ve normal kemik *survey* var ise ayırt etmede faydalı olabilir(90).

2.8.2. Smoldering (asemptomatik) Multiple Myelom (SMM)

SMM, anemi, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi veya litik kemik lezyonları olmadan serumda M proteininin 3 g/dl'den fazla veya kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonunun %10 ve daha fazla olması olarak tanımlanır. Sıklıkla az miktarda M proteini idrarda bulunur. Serum normal immunglobulin konsantrasyonları azalmıştır. Plazma hücre labeling indeks tipik olarak düşüktür. Biyolojik olarak bu hastalar MGUS'lu hastalara benzer fakat myelom ve diğer ilişkili malignitelere progresyon açısından daha fazla risk taşır.

SMM'lu 127 hastanın bir kesitsel çalışmasında aşikar myelom'a ilerleme yılda %3,3 oranında gerçekleşmiştir(91).

2.8.3. Primer Amiloidoz

MM'da olduğu gibi primer amiloidoz ve hafif zincir depolanma hastalığı monoklonal hafif zincirlerin aşırı üretimi ile ilişkili hastalıklardır. Klinik görünümler farklıdır. Amiloid fibrilleri veya non-fibriler materyel birikimi ile nefrotik sendrom, kalp yetmezliği, hepatomegali ve diğer bulgular gelişir. Kemik iliğinde plazma hücre oranı genellikle %20'nin altındadır, litik lezyon yoktur ve Bence-Jones proteinürisi miktarı orta derecelidir. Primer amiloidoz tanısı etkilenen dokuda (örneğin; abdominal yağ, kemik iliği, rektum veya böbrek) amiloidin gösterilmesiyle konur.

2.8.4. Soliter Plazmositom

Bu hastalığın tanısı, multipl myelomdakine benzer monoklonal plazma hücrelerinden oluşan tümörün histolojik olarak kanıtlanmasına dayanır. Ek olarak iskelet sisteminin düz graflerinde myeloma ait başka bir lezyon olmamalıdır. Serum ve idrarda M proteini bulunabilir ama radyoterapi sonrası M proteininin devam etmesi MM'a progresyon için artmış risk oluşturur. Soliter plazmositomu olan hastaların yaklaşık % 50'si 10 yıllık sağkalıma sahiptir. Bu hastalarda 10. yılda hastalıksız sağkalım oranı %15-25'tir.

2.9. Tedaviye Yanıt

Tümör yanıtının değerlendirilmesi serum M proteini ve/veya idrar hafif zincir ekskresyonundaki değişikliklere dayanarak yapılır. Ek olarak klinik yanıt yeni hiçbir myelom ilişkili organ veya doku hasarının gelişmemesini gerektirir. Uluslararası myelom çalışma grubunun tedaviye yanıt kriterleri aşağıda verilmiştir.

Sıkı tam yanıt (sCR)

Tam yanıt'a ek olarak normal serbest hafif zincir oranı ve immünhistokimya veya immünfloresanda kemik iliğinde klonal hücrelerin yokluğu*

Tam yanıt (CR)

Serum ve idrar immünfiksasyon negatif ve yumuşak doku plazmositolarında kaybolma ve kemik iliğinde %5 plazma hücresi

Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)

Elektroforez negatif ancak immünfiksasyonda saptanabilen serum ve idrar M proteini veya serum M proteininde $\geq$ %90 azalma ve idrar M protein düzeyi <100 mg/24 saat

Kısmi yanıt (PR)

Serum M proteininde $\geq$ %50 azalma ve idrar M proteininde $\geq$ %90 azalma veya <200 mg/24 saat düzeyine düşme. Serum-idrar M proteinleri ölçülemezse etkilenen ve etkilenmeyen serbest hafif zincir düzey farkında $\geq$ %50 azalma veya bunlar da ölçülemiyorsa kemik iliği plazma hücresinde $\geq$ %50 azalma

Stabil hastalık

CR, VGPR, PR veya progresif hastalık kriterlerine uymayanlar

Progresif hastalık

Serum veya idrar M komponentinde $\geq 25\%$ artış. Yeni kemik lezyonları veya yumuşak doku plazmositomları ortaya çıkması veya varolan plazmositom boyutlarında artış; başka nedene bağlanamayan hiperkalsemi (düzeltilmiş serum kalsiyum $>11,5$ mg/dl) gelişmesi

Klinik relaps

Yeni yumuşak doku plazmositomları veya kemik lezyonların ortaya çıkışı; varolan litik lezyonlarda veya plazmositomlarda artış, hiperkalsemi ($>11,5$ mg/dl), hemoglobinde ≥ 2 g/dl düşüş, serum kreatinininde ≥ 2 mg/dl yükselme

CR'dan relaps

Serum veya idrar M proteininin immünfiksasyon veya elektroforezde tekrar saptanması; kemik iliğinde $\geq 5\%$ plazma hücresi; diğer progresyon bulgularının ortaya çıkması

*Klonal hücrelerin varlığı/yokluğu K / λ oranına bağlıdır. İmmünohistokimya veya immüno Floresans ile anormal K / λ oranı bulmak için 100 plazma hücresi analiz edilmelidir. Anormal klonunu gösteren K / λ oranı $>4:1$ veya $<1:2$ 'dir.

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

Tam yanıt (CR) aşağıdakilerden tümünü gerektirir:

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

- Kemik iliğinde <%5 plazma hücresi (Eğer >6 hafta monoklonal protein yokluğu devam ediyorsa kemik iliği tekrarı gerekli değildir (nonsekretuar myelom dışında))
- Litik lezyon sayı ve boyutunda artış olmaması
- Yumuşak doku plazmositomlarının kaybolması

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

- En az 6 haftadır serum monoklonal paraproteininde $\geq$ %50 azalma
- İdrar hafif zincir ekskresyonunda $\geq$ %90 veya günde 200 mg'a azalma
- Yalnızca nonsekretuar myelom hastası için; kemik iliğinde plazma hücrelerinde $\geq$ %50 azalma
- Yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında $\geq$ %50 azalma (radyografi veya fizik muayene ile)
- Litik lezyon sayı veya boyutlarında artış olmaması

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

- En az 6 hafta boyunca serum monoklonal proteininde %25-49 azalma
- İdrar hafif zincir atılımında %50-89 azalma (fakat >200 mg/24 saat düzeyinde)
- Nonsekretuar myelom hastaları için; kemik iliği plazma hücrelerinde %25-49 azalma
- Yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında %25-49 azalma
- Litik kemik lezyon sayı veya boyutlarında artış olmaması

Plato fazı:

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

CR'dan relaps aşağıdakilerden en az birini gerektirir:

- İmmüfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar paraproteininin tekrar ortaya çıkması (en az bir kez konfirme edilmiş ve oligoklonal immün toparlanma dışlanmış)
- Kemik iliğinde $\geq 5\%$ plazma hücresi
- Yeni litik lezyon veya plazmositomların gelişmesi veya rezidüel kemik lezyonlarında kesin artış
- Başka nedene atfedilemeyen hiperkalsemi gelişmesi ($>11,5$ mg/dl)

Progresif hastalık (CR'da olmayan hastalar için)

- Serum monoklonal paraprotein düzeyinde $>25\%$ artış (ve mutlak olarak 0,5 g/dl artış)
- 24 saatlik idrar hafif zincir atılımında $>25\%$ artış (ve mutlak olarak 200 mg/24 saat artış)
- Kemik iliği plazma hücrelerinde $>25\%$ artış (ve mutlak olarak en az 10% artış)
- Varolan kemik lezyonları veya plazmositomlarda kesin artış
- Yeni kemik lezyonları veya yumuşak doku plazmositomları ortaya çıkması
- Başka nedene atfedilemeyen hiperkalsemi gelişmesi ($>11,5$ mg/dl)

Myelom için modern tedavilerle uzun dönem sağkalım, bir miktar persistan hastalıkla da mümkünse de tam remisyona ulaşmak hedeflenmektedir. Tam remisyon yaşam kalitesi için bir belirteç ve sağkalım için bağımsız bir prognostik faktördür(68,92).

2.10. Tedavi

MGUS, SMM ve erken evre asemptomatik MM'lu hastalar tipik olarak tedavisiz izlenir. Sistemik kemoterapi ile tedavi hastalıkla ilişkili semptomlar veya organ tutulumu geliştiğinde endikedir. Göreceli olarak düşük hastalık yükü ile karakterize olan SMM için sistemik kemoterapi dikkat çekici bir görüştür ve bir dizi klinik çalışmada değerlendirilmektedir. Örneğin melfalan+prednizolon SMM'lu 50 hastayı içeren bir çalışmada progresyon zamanındaki tedavi ile başlangıçtaki gözleme göre

kıyaslandı(93). Aşık MM'a progresyon döneminde tedavi edilenlere karşı başlangıçta tedavi edilenler arasında tedaviye yanıt benzerdi ve erken tedavi müdahalesi ile ilişkili genel sağkalım açısından bir fayda yoktu. Talidomid de SMM'da değerlendirilmektedir ancak ilaç toksisitesi (özellikle periferik nöropati) bu durumda uygulanmasını sınırlandırmaktadır(94). Lenalidomid günümüzde SMM'da değerlendirilmektedir. Mevcut bulgulara dayanarak kemoterapi klinik çalışma kapsamı dışında SMM'lu hastalar için tavsiye edilmemektedir.

Diğer yandan intravenöz bifosfonatlar zolendronik asit ve pamidronat erken evre MM ve SMM'lu birçok hasta için rol oynamaktadır. Onların bu hasta popülasyonunda genel sağkalım veya hastalık progresyonunu etkilediği gözükmemekle birlikte bu ajanlar iskelet olaylarının insidansını azaltmaktadır(95,96). Altta yatan plazma hücre bozukluğuna bağlı azalmış kemik yoğunluğu varlığında SMM'da pamidronat veya zoledronik asit ile tedavi bu sebeple göz önünde bulundurulmalıdır.

2.10.1. Komplikasyonların Tedavisi

2.10.1.1. Böbrek Yetmezliği

Böbrek bozukluğu MM'da sık görülür. Akut böbrek yetmezliği myelomlu hastaların yaklaşık %50'sinde vardır. Böbrek yetmezliğinin patogenezi multifaktöriyeldir. En önemli sebebi idrarda monoklonal proteinin fazlaca atıldığı hastalarda hafif zincir silendir nefropatisidir(myelom böbreği). Amiloidoz, hiperkalsemi, hiperürisemi, dehidratasyon, nefrotoksik ilaçlar, enfeksiyonlar, kontrast maddelerin dikkatsiz kullanılması MM'da böbrek bozukluğuna sebep olan diğer faktörlerdir. Tedavide hidrasyon sağlanmalı, diüretik (furosemid) verilmeli, hiperkalsemi ve enfeksiyonlar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Hiperürisemi varsa allopurinol tedaviye eklenmelidir. Semptomatik azotemisi olanlarda hemodiyaliz gereklidir. Diyaliz gerektiren ileri derecede böbrek yetmezliği %3-12 hastada vardır. Böbrek biyopsisi tedaviyi yönlendirmek açısından faydalıdır fakat şart değildir.

2.10.1.2. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi tanıda hastaların %10-15'inde vardır. Erken tanınması ve tedavisi böbrek hasarını azaltır. Anoreksi, bulantı-kusma, poliüri, polidipsi, konstipasyon veya stupor varlığında hiperkalsemiden şüphelenilmelidir. Tedavisinde intravenöz izotonik ile yapılan hidrasyon ve bisfosfonatlar kullanılır. Zoledronik asit veya pamidronat gibi bifosfonatlar hastaların tamamında hiperkalsemiyi düzeltecektir. Myelomlu hastalar mümkün olduğunca hareketli olmalıdır çünkü uzamış istirahat hiperkalsemiyi arttırır.

2.10.1.3. Kemik Hastalığı

Birçok yeni myelomlu hasta tanı anında radyografilerde saptanabilir kemik hastalığına sahiptir ve %70-80'i bu nedenle semptomatiktir. Hastalar mümkün olduğunca hareket etmeli fakat travmadan da kaçınmalıdır. Fraktürlerin fiksasyonu veya intramedüller plak ve metil metakrilat ile uzun kemiklerdeki fraktürlerin stabilizasyonu ile iyi sonuçlar elde edilmiştir. Pamidronat ve zoledronik asit uygulaması kemik ağrısı, patolojik fraktür ve spinal kord basısı insidansını azaltır.

2.10.1.4. Enfeksiyonlar

Kemoterapinin ilk 2-3 ayında enfeksiyon riski artmıştır. Bu enfeksiyonların üçte bir kadarı fatal olabilir ve birçok olguda kemoterapiyi kısıtlayabilir. Myelom hastalarında B hücre defektleri, hipogammaglobulinemi yanı sıra bozulmuş T hücre fonksiyonu da gösterilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonların uygun ve kesin tedavisi zorunludur. İntravenöz gamaglobulin, hipogammaglobulinemisi olan ve tekrarlayan ciddi enfeksiyonları olan hastalarda kullanılabilir. Pnömonokok ve influenza için aşılama tüm hastalara yapılmalıdır.

2.10.1.5. Anemi

Anemi başvurusunda hastaların üçte ikisinde vardır, tekrarlayan veya ilerleyici hastalıkta daha sık görülür. Genellikle tedaviye yanıtla iyileşir. Geleneksel olarak semptomatik anemi transfüzyonla tedavi edilir. Eritropoetin ile ilgili gözlemsel çalışmalarda anlamlı olarak hemogloblin konsantrasyonunda düzelme, transfüzyon

ihtiyacında azalma ve yaşam kalitesinde düzelme bildirilmiştir. Progresif hastalığa sahip hastalarda yanıt gözlenmemiştir(97). Myelom hastalarını içeren randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada eritropoetin alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda transfüzyon ihtiyacında azalma ve hemoglobin düzeylerinde yükselme bildirilmiştir(98,99).

2.10.1.6. Nörolojik Komplikasyonlar

Spinal kord basısı: Ekstramedüller plazmositomun neden olduğu spinal kord basısı ciddi sırt ağrısı, alt ekstremitelerde güçsüzlük ve parestezi, mesane veya barsak disfonksiyonu olan hastalarda akla gelmelidir. MRG, BT veya myelografi yapılmalı ve hemen deksametazon ve radyoterapi ile tedaviye başlanmalıdır. Nörolojik defisit varsa cerrahi dekompresyon uygulanmalıdır.

Periferal nöropati: Myelomda başvuruda periferik nöropati seyrek. Var olduğunda amiloidoz veya osteosklerotik myelomla ilişkilidir(100). Vinkristin, talidomid, bortezomib gibi ilaçların kullanımı periferik nöropatiye yol açabilir.

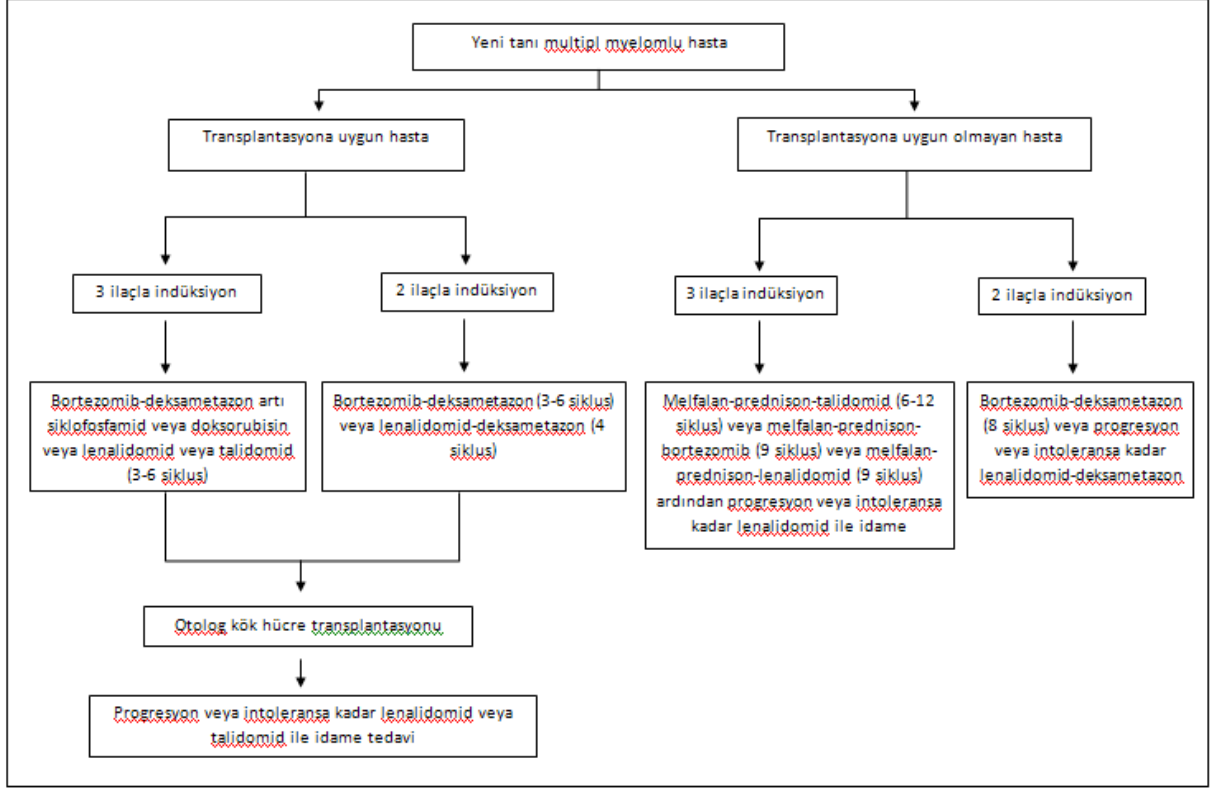
Hiperviskozite: Hiperviskozite sendromu yüksek paraprotein düzeylerine sahip hastalarda özellikle IgA ve IgG3 myelomda görülür. Semptomatik hastalar acil olarak plazma değişimi ile tedavi edilmelidir.

2.10.2. Spesifik Tedavi

Hastalar semptomatik veya asemptomatik olarak ayrılıp tedavi endikasyonu konulduktan sonraki aşama hastanın kök hücre kurtarması ile birlikte yüksek doz kemoterapi için uygun olup olmadığının belirlenmesidir(101). Bu kararı verirken göz önünde bulundurulacak kriterler genellikle yaş, komorbid medikal durumlar ve performans durumunu içerir. Yaşla ilgili olarak ilk çalışmalar 65 yaşından genç hastalara otolog kök hücre nakli yapma eğiliminde idi. Daha yeni çalışmalar 70 yaşın üstünde de transplantın güvenli olduğunu göstermiştir(102,103).

Transplant adayı hastada hematopoetik kök hücre hasarını engelleyebilmek için indüksiyon tedavisi hematopoetik kök hücre toksik rejimleri içermez. Örneğin;

melphalan gibi alkilleyici ajanlar kök hücre hasarına neden oldukları için kullanılmazlar.



Şekil 4. Günümüzde yeni tanı almış MM'lu hastalarda önerilen tedavi algoritması

(Antonio Palumbo, M.D., and Kenneth Anderson, M.D. Multiple Myeloma N Engl J Med 2011;364:1046-60. isimli makaleden alınarak türkçeye çevrilmiştir)

2.10.3. Ototag Kök Hücre Destekli Yüksek Doz Tedavisi Uygulanabilecek Hastalarda Tedavi

Ototag kök hücre destekli yüksek doz melfalan tedavisi (YDM), indüksiyon tedavisi sonrası 65 yaşın altında ve performansı iyi olan 65 yaş üzerindeki hastalar için standart tedavi yaklaşımı olma özelliğini korumaktadır.

Son 10 yıl içinde transplanta uygun hastaların başlangıç (indüksiyon) tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. İmmünmodülatuar ilaçların (IMiDs) ve bortezomibin kullanıma girmesinden önce en sık kullanılan yaklaşımlar tek ajan

deksametazon ve VAD idi. IMiDs ve bortezomib kombinasyonlarının önce deksametazon ile sonra VAD ile karşılaştırıldıkları çalışmalar daha yüksek yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım süreleri ortaya koymuştur. Yine yapılan ilk çalışmalar IMiD ve bortezomib tabanlı başlangıç tedavilerinin idare edilebilir bir toksisite ile kök hücre toplama kabiliyetini koruyarak erken mortaliteyi azalttığını göstermiştir(104,105).

Otolog kök hücre nakli CR oranlarını artırmakta ve myelomda medyan tüm sağkalımı 12 ay uzatmaktadır (106,107). İndüksiyon tedavisine refrakter hastalar otolog transplanttan en çok faydalananlardır(108,109). IMiD ve bortezomib içeren indüksiyon tedavileri ile yeni tanı myelom hastalarında daha önce öngörülemeyen çok iyi kısmi yanıt (VGPR) veya daha iyi yanıt oranları elde edilmekle birlikte, yüksek doz melfalan (YDM) yanıt oranlarında artan bir iyileşme sağlamaya devam etmektedir(110).

Aşağıda otolog transplantasyon öncesi kullanılabilecek indüksiyon rejimleri sıralanmaktadır:

VD (Bortezomib/Deksametazon) (111,112)

VCD (Bortezomib/Siklofosfamid/Deksametazon)(113,114)

PAD (Bortezomib/Doksorubisin/Deksametazon)(115)

VTD (Bortezomib/Talidomid/Deksametazon)(116,117)

CTD (Siklofosfamid/Talidomid/Deksametazon)(118)

TAD (Talidomid/Doksorubisin/Deksametazon)(119,120)

VAD (Vincistine/ Doksorubisin/Deksametazon)(121)

İki-üç indüksiyon küründen sonra yanıt değerlendirilerek kök hücre mobilizasyonuna geçilebilir. Hasta veya klinik koşullarının uygun olmaması nedeniyle mobilizasyon daha sonraki kürlerden sonra da yapılabilir. Zorunlu nedenlerle veya transplant öncesi en iyi yanıtı elde etmek amacı ile indüksiyon tedavisi 6 küre kadar uzatılabilir.

Post transplant 3. ayda yapılan değerlendirmede VGPR gösteremeyen hastaların 2. bir transplanttan fayda görebilecekleri görülmüştür(122,123). Bu yüzden

VGPR'dan daha az bir yanıt gösteren hastalarda hastanın toplanabilmiş kök hücresi varsa 2. bir YDM ve transplant önerilebilir. Birinci veya ikinci transplant sonrası VGPR elde edilemeyen hastalarda talidomid, bortezomib veya lenalidomid ile konsolidasyon/idame tedavi önerilebilir(124,125)

VGPR veya CR elde edilen hastalarda idame tedavinin gerekliliği tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda idame tedavinin faydasının birincil olarak VGPR'dan daha az yanıt alınan hastalarda ortaya çıkması bunu desteklemektedir(126,127). Yine de yüksek riskli hastalarda tedavisiz izlem yerine idame tedavi önerilebilir(128).

2.10.4. Otolog Kök Hücre Destekli Yüksek Doz Tedavisi Uygulanamayacak Hastalar için Tedavi Seçenekleri

2000 yılından önce transplantasyona uygun olmayan hastalar için tedavi seçeneği melphalan+ prednizolon (MP) ile sınırlı idi(129). Esas olarak 1990'lı yıllarda kök hücre nakline giden hastalarda standart İndüksiyon rejimi olarak kullanılan VAD rejimi de % 55-60'lık yanıt oranları ile az sayıda hastada CR sağlamaktadır (130). Talidomid ve deksametazon kombinasyonu (TD) tüm sağkalım yönünden VAD'a üstün bulunmuştur, bununla birlikte CR oranı % 4-10 oranında kalmaktadır(131,132).

MP rejimine talidomid eklenmesi (MPT), daha fazla yanıt oranı, daha fazla progresyonsuz sağ kalım oranları sağlamıştır(5,6). Bu çalışmalarda talidomid farklı doz (100-400 mg) ve sürelerde kullanılmıştır. Çalışmalarda görülen toksisiteler nedeniyle talidomid MP rejimi ile birlikte 100mg/gün dozunda 12 aylık bir süre için önerilmektedir(110). Siklofosfamid- talidomid –deksametazon (CTD) yaşlı hastalarda azaltılmış dozda kullanılmıştır(6).

Bortezomib ile MP kombinasyonu (MPV) geniş bir faz III çalışmada (VISTA) MP'ye karşı CR, progresyonsuz sağ kalım ve tüm sağkalım dahil bütün karşılaştırmalarda üstün bulunmuştur(7,8). MPV rejimi ile tedavinin orijinal çalışmada olduğu gibi 54 hafta ile sınırlandırılması önerilmektedir(110).

Randomize çalışmalarda görülen toksiteler dikkate alınarak çok yaşlı ve düşükün hastalarda tedaviye MP ile başlanarak, klinik gidişe göre talidomid ve bortezomib sonradan eklenebilir(110).

Lenalidomid ve düşük doz deksametazon kombinasyonu, lenalidomid ve yüksek doz deksametazon kombinasyonu ile karşılaştırıldığında 65 yaş üstündeki hastalarda daha yüksek sağkalım avantajı sağlamaktadır. Transplant uygulanmayan hastalarda bu kombinasyon ile tüm sağkalım iki yılda % 91 bulunmuştur(9,10). Lenalidomid transplant yapılmayan yeni tanı hastalarda MP ile kombine olarak da (MPR) kullanılmıştır(133).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda bortezomibin eliminasyonu renal klirensden bağımsız olduğu için tavsiye edilir(9,104,110). Talidomid de bu hastalarda kullanılabilir. Ancak Lenalidomid dozu renal klirens göre ayarlanmalıdır(104). Yüksek venöz tromboz riski olan hastalarda da bortezomib tercih edilebilir. Yüksek risk sitogenetiği olan hastalarda bortezomib etkin bir tedavi ajanı olarak kabul edilmektedir (8,104). Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda ise “del 17p” kötü bir prognostik özellik olarak öne çıkmıştır(104).

Polinöropatisi olan hastalarda Lenalidomid ilk tedavi tercihi olabilir. Polinöropatisi olan ve bortezomibli rejim alan hastalarda bortezomib uygulaması haftada iki yerine haftada bir olarak değiştirilebilir(134).

2.10.5. Nüks veya Dirençli Hastalarda Kurtarma Amaçlı Tedaviler

İlk indüksiyon tedavisinin tamamlanmasından 6 ay sonra nüks oluyorsa hastalar aynı indüksiyon tedavisi ile tedavi edilebilirler. Kısa süreli bir remisyon elde edildiyse farklı bir tedavi önerilmelidir. Ayrıca toksisitelerin varlığı da tedavi seçimini etkileyebilir. Örneğin ilk tedaviden kalan bir periferik nöropati varsa lenalidomid bazlı bir tedavi kombinasyonu tercih edilebilir. Tromboembolik olay öyküsü varsa veya hasta kardiovasküler olaylar için yüksek risk taşıyorsa bortezomib bazlı bir rejim tercih edilebilir. Renal yetmezlik durumunda bortezomib için doz ayarlaması gerekmezken lenalidomid dozu kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır. Ayrıca

hastalığın agresifliğini ifade edecek sitogenetik bulgular varlığında bortezomib veya lenalidomid bazlı tedaviler tercih edilebilir .

Tedavi rejimleri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Talidomid Bazlı Rejimler

CTD (Siklofosfamid/talidomid/ deksametazon) (135,136)

DT-PACE (Deksametazon /talidomid- sisplatin/ doksorubisin/ siklofosfamid/ etoposid)(137)

Bortezomib Bazlı Rejimler

VD (Bortezomib/ deksametazon)(138)

PAD (Bortezomib/ doksorubisin/deksametazon)(139)

CVD (Siklofosfamid/bortezomib/deksametazon)(140)

Lenalidomid Rejimleri

RD (Lenalidomid /deksametazon)(141,142)

CRD (Siklofosfamid / lenalidomid/ deksametazon)(143)

Yeni Tedavi İlaçları İle Kombine Rejimler

VDT (bortezomib/ deksametazon/ talidomid)(144)

VRD (bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon)(145)

Diğer Rejimler

C-VAD (siklofosfamid/ vincristin/ doksorubisin/ deksametazon)(146)

DCEP (deksametazon/ siklofosfamid/ etoposid/ sisplatin)(147)

2.10.5.1. Kurtarma Amaçlı Otolog Transplantasyon

Kurtarma rejimleri ile yanıt alınamıyorsa veya yanıt oranını artırmak için otolog kök hücre transplantasyonu ile YDM tedavisi planlanabilir. Planlanan allojeneik transplantasyon öncesi yanıt oranını en iyi seviyeye getirebilmek için de önce otolog nakil planlanabilir. İlk otolog kök hücre nakli sonrası uzamış remisyon süresi

sağlanmışsa, ikinci otolog transplantasyon sonrası da daha iyi progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalım sağlanmaktadır(148,149).

2.10.6. Allojenik Transplantasyon

Allojenik transplantasyonun miyelomdaki yeri, sağkalım avantajı konusunda yeterli kanıt olmaması ve yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle tartışmalıdır(150). Miyeloablatif tedavilerde mortalite % 30'un altında değildir(151). Düşük intensiteli allograftlarda transplantla ilişkili mortalite daha düşük olmasına rağmen progresyonsuz sağ kalım (nüks oranının miyeloablatiflere göre iki misli olması nedeniyle) daha düşüktür(152). Allo transplant öncesi hastalığın kemosensitif olması, erken hastalık döneminde transplantasyon ve hastanın genç yaşta olması daha iyi hastalıksız ve tüm sağkalım sağlamaktadır(150).

2.10.7. Tromboz Profilaksisi

Talidomid ve lenalidomid temelli rejimlerde tromboemboli riski nedeniyle antikoagülan profilaksi gerekebilir. Yaş, VTE (venöz tromboembolizm) öyküsü, santral venöz kateter, komorbiditeler (enfeksiyon, diyabet, kardiyak hastalık), immobilizasyon, cerrahi ve kalıtsal trombofili kişisel risk faktörleridir. Hiperviskosite, myeloma ile ilişkili bir risk faktörüdür. Bu ilaçların herhangi biri ile kombine olarak yüksek doz steroid, doksorubisin veya çok ajanlı kemoterapi uygulanması ise tedavi ile ilişkili risk faktörleridir. Hiç risk faktörü taşımayan veya bir risk faktörü taşıyan hastalar için aspirin (80-325mg) önerilir. İki veya daha fazla risk faktörü taşıyan hastalar için ise düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) (enoxaparin 40 mg/gün) önerilir. INR 2-3 olacak şekilde kumadin de heparine alternatif olabilir ancak bu tedavi stratejisi ile ilgili yayın azdır(153).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılan MM hastalarının genel klinik özellikleri, prognostik belirteçleri, tedavileri, tedaviye yanıt ve total sağkalım sürelerinin incelendiği multiparametrik , geriye dönük bir sağkalım çalışmasıdır.

Bu amaçla 2000 ile 2011 yılları arasında Erişkin Hematoloji Kliniği'nde MM tanısı ile izlenmiş ve halen izlenmekte olan 119 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Sadece tedavi endikasyonu bulunan ve dosya kayıtlarına tam olarak ulaşılabilenler çalışmaya alındı. Hastalar serum kalsiyum düzeyi, albümin, hemoglobin, kreatinin, paraprotein düzeyleri, litik lezyon varlığı ve ulaşılabilenlerde β -2 mikroglobulin düzeylerine göre evrelenerek tedavi gerekliliği belirlendi. Yaş, performans durumu ve komorbid hastalıklar yönünden değerlendirilerek otolog kök hücre transplantasyonuna uygun olup olmadığı belirlendikten sonra kemoterapi protokolü belirlendi. Performans durumunun değerlendirilmesinde Karnofsky Performans Durumu Skalası kullanıldı.

Hastaların tedaviye verdikleri yanıt değerlendirmesinde EBMT/IBMTR/ABMTR ve IMWG yanıt kriterleri kullanıldı. Yan etki değerlendirmesinde Ulusal Kansere Enstitüsünün Ortak Toksisite Kriterleri v3.0 kullanıldı.

3.1. İstatistik Analiz

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirildi. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; nonparametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak analiz edildi. Sağkalım analizlerini ve sağkalım üzerine değişken etkileri Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Tedavi Özellikleri

MM tanısı alan 119 hastanın ortalama yaşı 61 (29-89) olup 70'i (%58,8) erkek, 49'u (%41,2) kadındı.

M protein tipleri farklı gruplardaydı. 46 hastada IgG Kappa (%38,7), 14 hastada IgG Lambda (%11,8), 23 hastada IgA Kappa (%19,3), 11 hastada IgA lambda (%9,2), 15 hastada Kappa hafif zincir (%12,6), 7 hastada Lambda hafif zincir (%5,9), 3 hastada nonsekretuar (%2,5) olarak saptandı.

Tablo 1. Paraprotein tipleri

Paraprotein	N	YÜZDE(%)
Ig G Kappa	46	38,7
Ig G Lambda	14	11,8
Total Ig G	60	50,5
Ig A Kappa	23	19,3
Ig A Lambda	11	9,2
Total Ig A	34	28,5
Hafif zincir	22	18,5
Kappa	15	12,6
Lambda	7	5,9
Nonsekretuar	3	2,5
Total	119	100,0

Hastaların % 11'i (n=13) tanıda Durie-Salmon Evre 1, % 39,2'si (n=47) Evre 2 ve % 49,8'i (n=59) Evre 3 hastalığa sahipti. Hastalar böbrek yetmezliği açısından

değerlendirildiğinde kreatinin düzeyi 2 mg/dl ve üzerinde olan 20 hasta (% 16,8) olduğu görüldü. Bu 20 hastanın 16'sı Durie-Salmon Evre 3B, 3'ü Durie-Salmon Evre 2B ve 1'i Durie-Salmon Evre 1B idi.

Hastaların İSS evrelerine bakıldığında β -2 mikroglobulin bakılan 95 hastanın 38'i (%40) ISS Evre 1, 35'i (%36,8) ISS Evre 2, 22'si (%23,2) ISS Evre 3 hastalığına sahipti.

Tablo 2. Hastaların tanı anındaki evreleri

	Durie-Salmon Evresi		ISS Evresi	
	N	%	N	%
Evre 1	13	11	38	40
1A	12			
1B	1			
Evre 2	47	39,2	35	36,8
2A	44			
2B	3			
Evre 3	59	49,8	22	23,2
3A	43			
3B	16			

Hastaların kemiklerinde litik lezyon varlığı açısından değerlendirilmesinde %70,6'sında (n=84) düz kemik grafilerinde tanıda litik lezyon olduğu görüldü. Hastaların 54'üne (% 45,4) radyoterapi verilmişti. Çalışmaya alınan 119 hastadan 100 hastanın (% 84) zoledronik asit, 14 hastanın (% 11,8) klodronat aldığı görüldü.

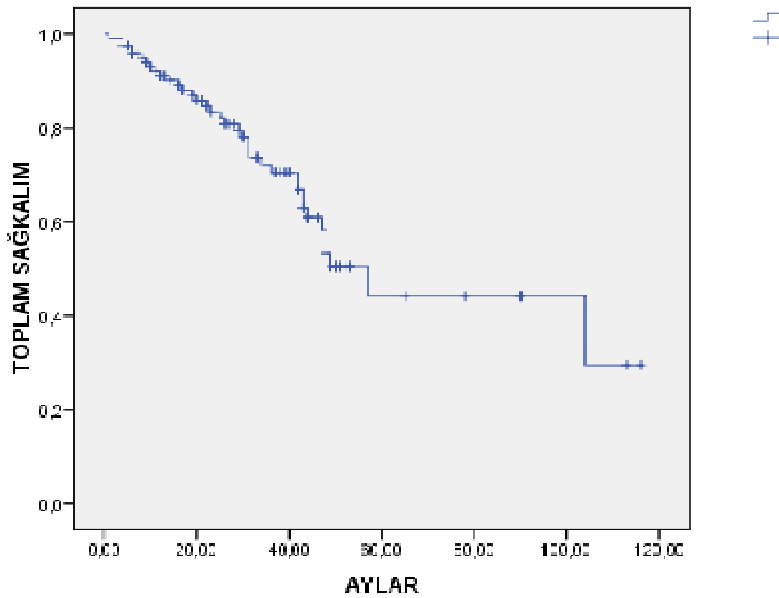
Yine benzer şekilde yumşak doku plazmositomları açısından değerlendirilen hastaların tanıda %24,4'ünde (n=29) yumşak doku plazmositomlarının olduğu görüldü.

Hastaların performans durumları açısından yapılan değerlendirmede tanıda % 85,7'sinin (n=102) Karnofsky'sinin %70 veya üzerinde olduğu, %14,3'ünün (n=17) Karnofsky'sinin %70' in altında olduğu saptandı.

Çalışmaya alınan 119 hastaya verilen ilk sıra kemoterapilere bakıldığında ilk sıra tedavide 51 hastanın VAD (% 42,9), 46 hastanın Siklofosfamid+deksametazon (% 38,6), 14 hastanın MP (% 11,8), kalan 8 hastanın da (%6,7) diğer rejimleri(MPV, MPT, yüksek doz deksametazon) aldığı görüldü.

Tablo 3. Birinci sıra kemoterapi rejimleri

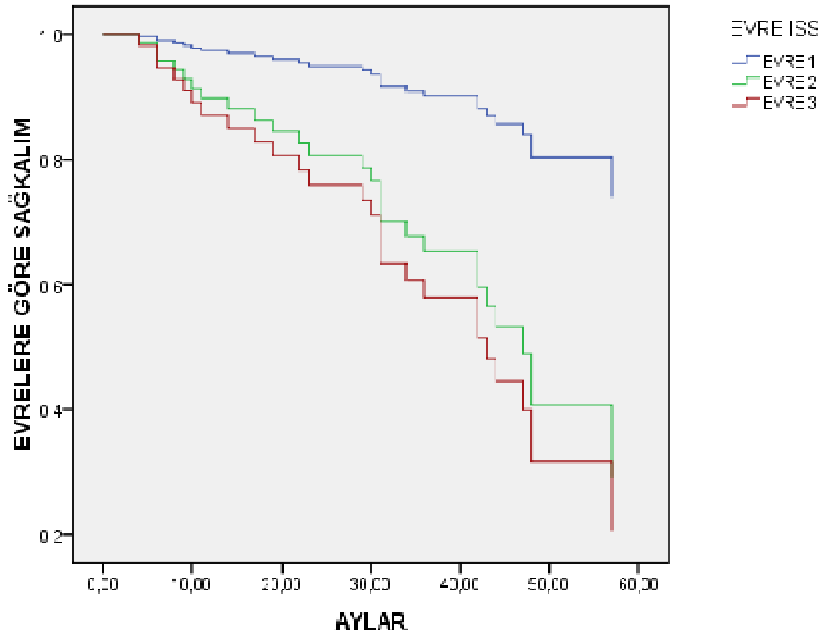
BİRİNCİ SIRA KEMOTERAPİ	N	YÜZDE(%)
VAD	51	42,9
Siklofosfamid+deksametazon	46	38,6
MP	14	11,8
Diğer	8	6,7
Toplam	119	100



Şekil 5. Tüm multipl myelom hastalarının toplam sağkalım eğrisi

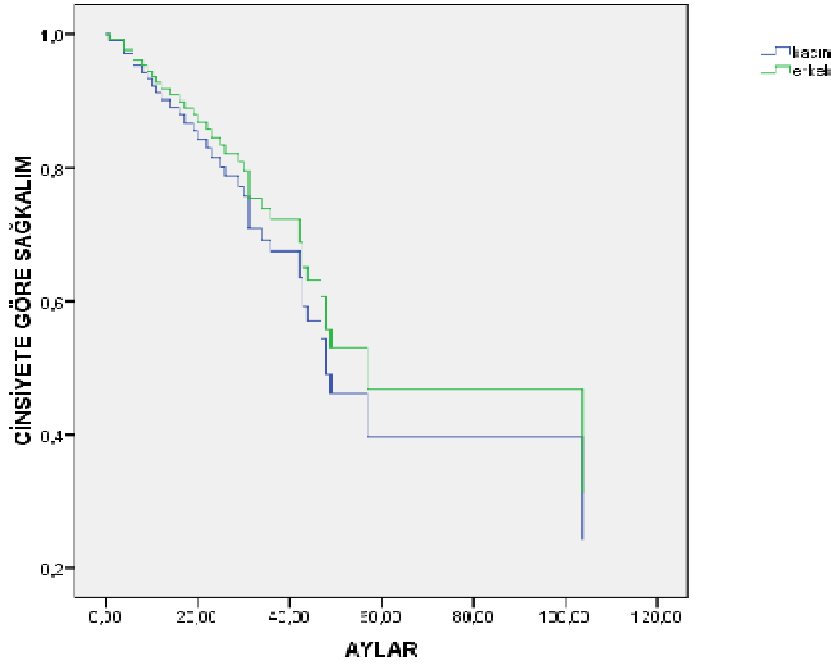
Hastaların ortalanca toplam sağkalım süresi 28 aydı (2-116 ay). Öngörülen ortalanca sağkalım süresi ise 57 ay olarak saptandı (45-68 ay).

Tüm multipl myelom hastalarının ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 17 ay (2-55 ay) idi.



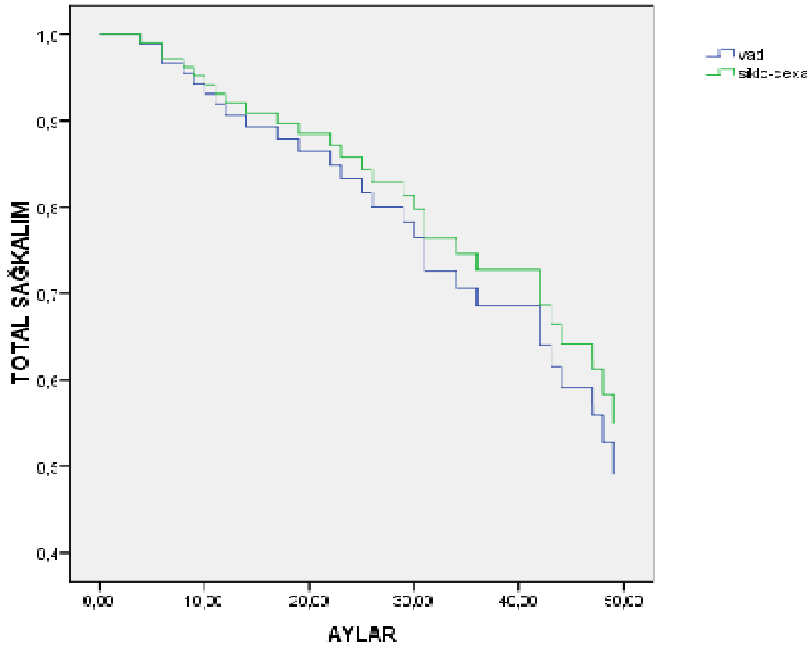
Şekil 6. Multipl myelom hastalarının ISS evresine göre sağkalım eğrileri

Çalışmaya alınan hastalarda ISS evre 1 olan hastaların ortalanca sağkalım süresi 27 ay (6-116 ay), ISS evre 2 olan hastaların 30 ay (7-57 ay), ISS evre 3 olan hastaların 30,5 ay (4-90 ay) olarak bulundu. Hastalarda ISS evresine göre ortalanca sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,73$).



Şekil 7. Multipl myelom hastalarının cinsiyete göre sağkalım eğrisi

Kadın hastaların ortanca sağkalım süresi 22 ay (4-90 ay), erkek hastaların ortanca sağkalım süresi 30 ay (1-116 ay) olarak bulundu. Kadın ve erkek hastalarda cinsiyete göre ortanca sağkalım ve ortanca sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,56$).



Şekil 8. İlk sıra tedavi olarak VAD veya Siklofosfamid+Deksametazon alan hastaların total sağkalımları

İlk sıra kemoterapi olarak VAD veya Siklofosfamid+deksametazon alan hastaların ortanca total sağkalım sürelerine bakıldığında VAD alan hastaların istatistiksel anlamlı olarak ortanca total sağkalım süresinin daha uzun olduğu görüldü. VAD için median 37 ay (4-116 ay), Siklofosfamid+Deksametazon için median 21 ay (4-90 ay) ($p<0,001$).

Tablo 4. Birinci sıra tedavide VAD veya Siklofosfamid+deksametazon alanların yanıt değerlendirmesi

Birinci sıra kemoterapi	IMWG				IBMTR			
	CR	VGPR	PR	Yanıtsız	CR	PR	MR	Yanıtsız
VAD	5 %9,8	5 %9,8	30 %58,8	11 %21,5	5 %9,8	35 %68,6	9 %17,6	2 %3,9
Siklofosfamid+deksametazon	1 %2,2	6 %13	23 %50	16 %34,7	1 %2,2	29 %63	10 %21,7	6 %13

İlk sıra kemoterapi olarak VAD veya Siklofosfamid+Deksametazon almış hastaların ilk kemoterapi sonrası yanıt oranlarına bakıldığında IMWG'ye göre VAD almış olan 51 hastadan 5 hastada (%9,8) CR, 5 hastada (% 9,8) VGPR, 30 hastada (% 58,8) PR saptandı. Kalan 11 hasta (%21,5) ise tedaviye yanıtsızdı. Siklofosfamid+deksametazon alan 46 hastadan 1 hastada (%2,2) CR, 6 hastada (%13) VGPR, 23 hastada (%50) PR olduğu görüldü. Kalan 16 hasta (34,7) ise tedaviye yanıtsızdı. IBMTR'ye göre yanıt oranlarına bakıldığında VAD alan hastalardan 5 hastada (%9,8) CR, 35 hastada (%68,6) PR, 9 hastada (%17,6) Minimal yanıt(MR) saptandı. Kalan 2 hasta (%3,9) ise yanıtsızdı. Siklofosfamid+deksametazon alan hastalardan 1 hastada (% 2,2) CR, 29 hastada (%63) PR, 10 hastada (%21,7) MR saptandı. Kalan 6 hasta (% 13) ise yanıtsızdı.

İlk sıra tedavide VAD veya Siklofosfamid+Deksametazon almış hastaların toplam yanıt (IMWG'ye göre CR+VGPR+PR , IBMTR'ye göre CR+PR+MR) oranlarına bakıldığında aralarında istatistiksel fark saptanmadı (IMWG'ye göre $p=0,15$, IBMTR'ye göre $P=0,10$).

Tablo 5. İkinci sıra kemoterapi rejimleri

İKİNCİ SIRA KEMOTERAPİ	N	YÜZDE(%)
Bortezomib bazlı tedavi	59	62
OKİT	22	23,1
Talidomid bazlı tedavi	9	9,4
Diğer	5	5,5
Toplam	95	100

Çalışmada 95 hastaya (%79,8) ikinci sıra tedavi verildiği görüldü. Bunlardan 59 hasta (% 62) bortezomib bazlı tedavi (30 hasta bortezomib, 23 hasta bortezomib+deksametazon , 6 hasta bortezomib+siklofosfamid+deksametazon), 22 hasta (% 23,1) OKİT, 9 hasta (%9,4) talidomid bazlı tedavi (8 hasta talidomid+deksametazon, 1 hasta talidomid), kalan 5 hasta (% 5,5) ise diğer tedavileri (MP,VAD) almıştı.

Tablo 6. İkinci sıra tedavide Bortezomib bazlı tedavi alan veya OKİT yapılanların yanıt değerlendirmesi

İkinci sıra kemoterapi	IMWG				IBMTR			
	CR	VGPR	PR	Yanıtsız	CR	PR	MR	Yanıtsız
Bortezomib bazlı tedavi	3 %5,2	33 %57	12 %21	10 %16,8	3 %5,2	45 %78	6 %10,3	4 %6,5
OKİT	8 %38	6 %29	2 %9,5	5 %22,5	8 %38	8 %38	3 %14,3	2 %9,7

İkinci sırada bortezomib bazlı tedavi alanlarda IMWG'ye göre 3 hastada (% 5,2) CR, 33 hastada (%57) VGPR, 12 hastada (%21) PR saptandı. Kalan 10 hasta (%16,8) ise tedaviye yanıtsızdı. OKİT yapılan hastalardan 8 hastada (%38) CR, 6 hastada (%29) VGPR, 2 hastada (%9,5) PR saptandı. Kalan 5 hasta (%22,5) ise yanıtsızdı. IBMTR'ye göre yanıt oranlarına bakıldığında bortezomib bazlı tedavi alanlardan 3 hastada (%5,2) CR, 45 hastada (%78) PR, 6 hastada (%10,3) MR görüldü. Kalan 4 hasta (%6,5) ise yanıtsızdı. OKİT yapılan hastalardan 8 hastada

(%38) CR, 8 hastada (%38) PR, 3 hastada(%14,3) MR görüldü. Kalan 2 hasta (%9,7) ise yanıtızsıdı.

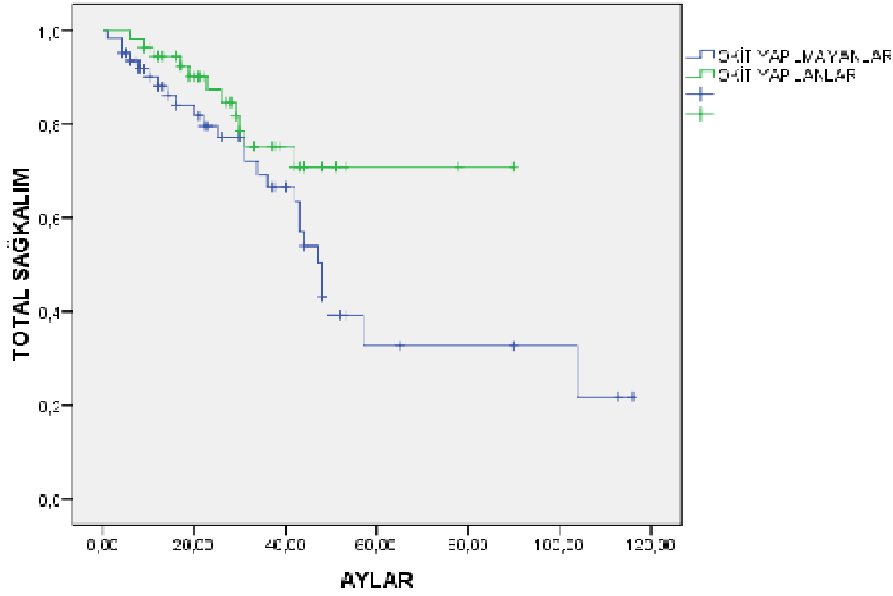
İkinci sırada bortezomib bazlı tedavi alan veya OKİT yapılan hastaların toplam yanıt oranlarına bakıldığında aralarında istatistiksel fark saptanmadı.(IMWG'ye göre $p=0,51$, IBMTR'ye göre $p=0,69$)

Toplam 56 hastaya otolog kök hücre nakli (OKİT) yapıldı. 3 hasta OKİT sonrası yanıt değerlendirilemeden ilk 100 gün içerisinde ex oldu. 3 hasta ise OKİT sonrası ilk 100 gün içerisinde olması nedeniyle OKİT yanıtı değerlendirilemedi. OKİT sonrası transplant ilişkili mortalite % 5,4 (n=3) olarak bulundu.

Tablo 7. OKİT yapılan hastaların yanıt değerlendirmesi

IMWG					IBMTR				
CR	VGPR	PR	SD	CR'dan relaps	CR	PR	MR	PF	CR'dan relaps
12 %24	26 %52	6 %12	5 %10	1 %2	12 %24	32 %64	4 %8	1 %2	1 %2

Hastaların OKİT 100. Gün yanıtlarına bakıldığında IMWG'ye göre 12 hastada (% 24) CR, 26 hastada (% 52) VGPR, 6 hastada (% 12) PR, 5 hastada (% 10) Stabil hastalık, 1 hastada (% 2) ise tam remisyondan nüks görüldü. IBMTR'ye göre ise 12 hastada (%24) CR, 32 hastada (% 64) PR, 4 hastada (% 8) MR, 1 hastada (% 2) Plato fazı(PF), 1 hastada (%2) Tam remisyondan nüks görüldü.



Şekil 9. Kemoterapi alan veya otolog kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların total sağkalım eğrileri

Otolog kök hücre nakli yapılmış olan hastaların öngörülen ortalama toplam sağkalım süresi 71 ay bulundu. Yalnızca kemoterapi almış olan hasta grubunda ise öngörülen ortalama toplam sağkalım süresi 59,3 ay idi. Sağkalım süreleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıya yakındı ($p=0,058$).

OKİT yapılan hastaların progresyonsuz sağkalım süresine bakıldığında ortalama 13,5 ay (3-39 ay) olduğu görüldü.

Tablo 8. İlk sırada VAD veya Siklofosfamid+deksametazon alanların OKİT yanıtları

Birinci sıra kemoterapi	OKİT YANITI (IMWG)				OKİT YANITI (IBMTR)			
	CR	VGPR	PR	Yanıtsız	CR	PR	MR	Yanıtsız
VAD	3 %12,5	11 %45,8	4 %16,7	6 %25	3 %12,5	15 %62,5	4 %16,7	2 %8,4
Siklofosfamid+deksametazon	9 %34,6	15 %57,7	2 %7,7		9 %34,6	17 %65,4		

İlk sıra kemoterapi olarak VAD veya Siklofosfamid+deksametazon alan hastaların OKİT yanıtlarına bakıldığında IMWG'ye göre VAD alan 3 hastada (% 12,5) CR, 11 hastada (% 45,8) VGPR, 4 hastada (% 16,7) PR saptandı. Kalan 6 hasta (% 25) ise tedaviye yanıtızsızdı. Siklofosfamid+deksametazon alan hastalardan 9 hastada (% 34,6) CR, 15 hastada (% 57,7) VGPR, 2 hastada (%7,7) PR saptandı. IBMTR'ye göre ise VAD alan 3 hastada (% 12,5) CR, 15 hastada (% 62,5) PR, 4 hastada (%16,7) MR saptandı. Kalan 2 hasta (% 8,4) ise tedaviye yanıtızsızdı. Siklofosfamid+deksametazon alan hastalardan 9 hastada (% 34,6) CR, 17 hastada (% 65,4) PR saptandı.

İlk sıra kemoterapi olarak VAD veya Siklofosfamid+deksametazon alan hastaların OKİT sonrası toplam yanıt oranlarına bakıldığında IMWG'ye göre Siklofosfamid+deksametazon alan hastaların toplam yanıtının istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü ($p=0,007$). IBMTR'ye göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$).

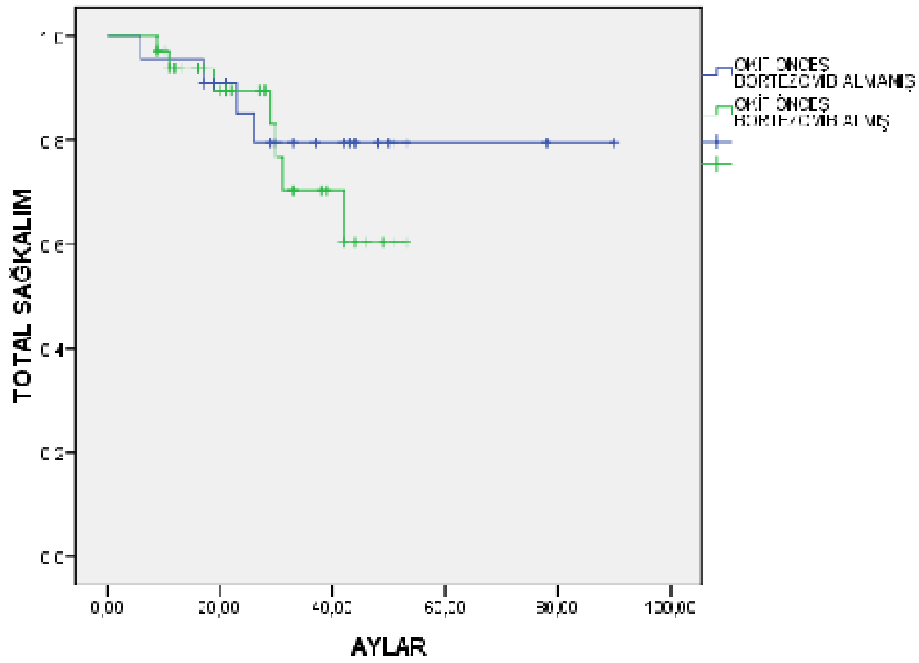
Tablo 9. OKİT öncesi bortezomib alanların veya almayanların OKİT yanıtları

	OKİT YANITI (IMWG)				OKİT YANITI (IBMTR)			
	CR	VGPR	PR	Yanıtsız	CR	PR	MR	Yanıtsız
OKİT öncesi bortezomib alan	4 %13,8	20 %69	4 %13,8	1 %3,4	4 %13,8	24 %82,8	1 %3,4	
OKİT öncesi bortezomib almayan	8 %38,1	6 %28,6	2 %9,5	5 %23,8	8 %38,1	8 %38,1	3 %14,3	2 %9,6

OKİT öncesinde bortezomib alan veya bortezomib almayan hastaların OKİT 100. Gün yanıtlarına bakıldığında bortezomib alan grupta IMWG'ye göre 4 hastada (% 13,8) CR, 20 hastada (% 69) VGPR, 4 hastada (% 13,8) PR, 1 hastada (% 3,4) Stabil hastalık saptandı. IBMTR'ye göre ise 4 hastada (% 13,8) CR, 24 hastada (% 82,8) PR, 1 hastada (% 3,4) MR saptandı. Bortezomib almayan grupta ise IMWG'ye göre 8 hastada (% 38,1) CR, 6 hastada (% 28,6) VGPR, 2 hastada (% 9,5) PR, 4 hastada (% 19) Stabil hastalık, 1 hastada (% 4,8) Tam remisyondan nüks saptandı.

IBMTR'ye göre ise 8 hastada (% 38,1) CR, 8 hastada (% 38,1) PR, 3 hastada (% 14,3) MR, 1 hastada (% 4,8) Plato fazı, 1 hastada (% 4,8) tam remisyondan nüks saptandı.

OKİT öncesi bortezomid alan veya bortezomid almayan hastaların OKİT 100. gün toplam yanıt oranlarına bakıldığında IMWG'ye göre bortezomid alan hastaların toplam yanıtının istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü ($P=0,029$). IBMTR'ye göre ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,09$).



Şekil 10. OKİT öncesi bortezomid alan veya bortezomid almayan hastaların toplam sağkalım eğrileri

OKİT öncesi bortezomid alan veya bortezomid almayan hastaların ortanca toplam sağkalım sürelerine bakıldığında bortezomid alan hastaların öngörülen ortanca sağkalım süresi 43,7 ay, bortezomid almayan hastaların ise öngörülen ortanca sağkalım süresi 75,4 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,47$)

İlk sıra tedavilere yanıtızsız (refrakter) veya ilk sıra tedavilere yanıtlı olup sonradan nükseden hastalarda (relaps) bortezomib tedavisinin etkileri gözden geçirildiğinde bortezomib alan hastalarda ortalama sağkalım süresi 29,7 ay (4-78 ay) olarak bulundu.

Bortezomib tedavisi alan relaps veya refrakter 18 MM hastasından 6 hasta (% 33,3) sadece bortezomib, 10 hasta (% 55,5) bortezomib+deksametazon, 2 hasta (%11,1) ise bortezomib+siklofosfamid+deksametazon tedavisi almıştı. Hastalara verilen ortalama bortezomib kür sayısı 4,9 (2-10 kür) olarak saptandı.

Tablo 10. Relaps refrakter hastalıkta bortezomib alanların yanıtları

IMWG					IBMTR				
CR	VGPR	PR	SD	PD	CR	PR	MR	PF	PD
1	4	2	5	6	1	6	4	1	6
%5,5	%22,2	%11,1	%27,7	%33,3	%5,5	%33,3	%22,2	%5,5	%33,3

Relaps-refrakter hastalıkta bortezomib tedavisi alan hastalardan IMWG'ye göre 1 hastada (% 5,5) CR, 4 hastada (% 22,2) VGPR, 2 hastada (% 11,1) PR, 5 hastada (% 27,7) Stabil hastalık, 6 hastada (% 33,3) progresif hastalık saptandı. IBMTR'ye göre ise 1 hastada (% 5,5) CR, 6 hastada (% 33,3) PR, 4 hastada (% 22,2) MR, 1 hastada (% 5,5) Plato fazı, 6 hastada (%33,3) progresif hastalık saptandı.

Hastaların toplam yanıt oranlarına bakıldığında IMWG'ye göre 7 hastada (% 39), IBMTR'ye göre ise 11 hastada (% 61) toplam yanıt elde edildi. 5 hastada (% 28) periferik nöropati saptandı. Nöropati saptanan 5 hastadan 2' si (%11) GABA inhibitörü kullanmaktaydı. Hastalarda Zona zoster enfeksiyonuna rastlanmadı.

Çalışmada 11 yıllık takip süresi içinde 37 hastanın (% 31,1) hayatını kaybettiği, 82 hastanın (% 68,9) hayatta olduğu görüldü. Ölen hastaların 7'sinin (% 18,9) hastalık progresyonu nedeniyle, 15'inin (%40,5) enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybettiği görüldü. 15 hastanın (% 40,5) ise ölüm nedeni belirlenemedi. Hayatta olan hastaların 45'i (% 54,9) tedavisiz izlenmekteydi. 24 hasta (% 29,3) ise halen tedavi almaktaydı. 13 hasta (% 15,8) izlem süresinde takip dışı kalmıştı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

MM kemik iliğinde plazma hücre artışı ve bu hücrelerin salgıladığı M proteinlerin serum ve/veya idrarda tespit edilmesiyle karakterize bir hastalıktır. Günümüzdeki mevcut tedavi seçeneklerine rağmen şifa sağlanamayan, ancak son 10 yıl içerisinde bulunan yeni tedavi yöntemleri ile tedavisinde son derecede başarılı sonuçlar alınmış bir hastalıktır.

Toplumda MM görülme sıklığı yılda 2-4/100.000 olgu kadardır. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve 60-70 yaşlarında pik yapar(154,155). Erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülür(154,155). Kyle RA ve arkadaşlarının 1027 hastayla yaptığı bir çalışmada ortalama yaş 66 (20-92 yaş) olarak saptanmıştır(29). Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama yaşı 61 (29-89) olup 70'i (%58,8) erkek, 49'u (%41,2) kadındı.

M protein tipi sıklık sırasıyla % 55-60 Ig G, %20-25 IgA, %10-18 hafif zincir, % 1-2 Ig D'den oluşmaktadır(154,155). Çalışmamızda da benzer şekilde %38,7 IgG Kappa, %11,8 IgG Lambda, % 19,3 IgA Kappa, % 9,2 IgA lambda, % 12,6 Kappa hafif zincir, % 5,9 Lambda hafif zincir, %2,5 nonsekretuar olarak saptandı. Literatüre göre myelomda Kappa hafif zincir Lambda'ya göre 2 kat daha fazla görülür. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kappa hafif zincir 2 kat daha fazla saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların tanı anında ISS'ye göre evrelerine bakıldığında β -2 mikroglobulin bakılan 95 hastanın 38'i (%40) ISS Evre 1, 35'i (%36,8) ISS Evre 2, 22'si (%23,2) ISS Evre 3 hastalığa sahipti. Evre 1 hastaların ortalama sağkalım süresi 27 ay (6-116 ay), evre 2 hastaların 30 ay (7-57 ay), evre 3 hastaların 30,5 ay (4-90 ay) idi. Myelomda evre ilerledikçe sağkalım süresinin kıaldığı ve prognozun kötüleştiği bilinmektedir. Ancak bizim çalışmamızda hastalık evresi ile genel sağkalım arasında farklılık saptanmadı. Bilindiği gibi evreleme hastalık prognozu ile ilgili tek başına yeterli öngörü sağlamamaktadır. Evre 1 olan hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olmasının nedeni bu grupta yer alan hastalarda hastanemizde bakılmayan ve hastalıkta kötü prognoz göstergesi olan parametrelerin bu hastalarda varlığı olabilir. Ayrıca evre 2 ve 3 hastaların yaşam süresinin daha uzun olmasının diğer bir

nedeni de bu gruptaki hastaların diğer hastalardan daha fazla oranda immunomodülatuvar ilaçlar ve bortezomib tedavilerini almaları olabilir.

Tüm hasta grubuna bakıldığında ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 17 ay (2-55 ay), ortanca total sağkalım süresi 28 ay (2-116 ay) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda erkek hastaların ortanca total sağkalım süresi kadın hastalara göre daha uzun olsa da bu fark istatistiksel anlamlılığa erişmemekteydi ($p=0,56$).

Daha önceden tedavi almamış MM hastalarında konvansiyonel kemoterapi farklı oranlarda parsiyel yanıtı neden olurken nadiren tam remisyonla sonuçlanır. İlk kemoterapi seçimi büyük oranda hastanın otolog kök hücre nakli adayı olup olmamasına bağlıdır. Otolog kök hücre nakli için aday olan hastalarda periferik kök hücreler en iyi hastalar alkileyici ajanlara maruz kalmadan önce toplanır. Bu nedenle bu hastalarda günümüzde önerilen tedavi rejimleri;

Bortezomib/Deksametazon(VD), Bortezomib/Siklofosfamid/Deksametazon(VCD), Bortezomib/Doksorubisin/Deksametazon(PAD), Lenalidomid/Deksametazon(Rd), Bortezomib/Lenalidomid/Deksametazon(VRD), Bortezomib/Thalidomid/Deksametazon(VTD), Siklofosfamid/Talidomid/Deksametazon(CTD), Talidomid/Doksorubisin/Deksametazon(TAD), Vincristine/Doksorubisin/Deksametazon(VAD)' dur.

Ülkemizde Bortezomib, Thalidomid ve Lenalidomid' in birinci sıra tedavide onayı olmadığından hastalara birinci sıra tedavide bu ajanlar verilememektedir. VAD rejimi diğer indüksiyon rejimlerine göre daha az etkili olup günümüzde tercih edilmemesine rağmen Sosyal Güvenlik Kurumu geri ödeme talimatlarına göre ülkemizde zorunlu olarak kullanılmaktadır. Yaş, kötü performans durumu veya komorbid hastalıklar nedeniyle otolog kök hücre nakli için aday olmayan hastalarda alkileyici ajanlarla kemoterapi tercih edilen tedavi seçeneğidir(156,157).

2000 yılından önce transplantasyona uygun olmayan hastalar için tedavi seçeneği melphalan+ prednizolon (MP) ile sınırlı idi(129). Bu tedavi şeması ile toplam yanıt oranı %50-60'lar civarında ve ortalama remisyon süresi de yaklaşık 2 yıl civarında bildirilmektedir(158,159). Günümüzde yapılan çalışmalarda otolog adayı olmayan hastalarda MP rejimine Thalidomid eklenmesi (MPT) ile daha fazla yanıt oranı, daha fazla progresyonsuz sağkalım oranları sağlanmıştır(5,6). Bortezomib ile

MP kombinasyonu (MPV) geniş bir faz 3 çalışmada MP'ye karşı tam remisyon (CR), progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalım dahil bütün karşılaştırmalarda üstün bulunmuştur(7,8). Lenalidomid de transplant yapılmayan yeni tanı hastalarda MP ile kombine olarak kullanılmıştır(133).

Kliniğimizde otolog aday hastalarda en fazla verdiğimiz indüksiyon tedavileri VAD veya Siklofosfamid/Deksametazon' dur. Otolog aday olmayan hastalarda ise tedavi MP'dir.

Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu aday hastalarda amaç kök hücre mobilizasyonunu engellemeden hızlıca sitoredüksiyon sağlamaktır. VAD veya benzeri rejimler bu amaçla en sık kullanılan rejimlerdir. VAD kombine tedavisi ile toplam yanıt oranı %39-84 arasında, PFS (progresyonsuz sağkalım) 4-18 ay arasında ve OS (genel sağkalım) 4-128 ay arasında bildirilmektedir(160,161). Diğer kombine kemoterapi protokolleri ile karşılaştırıldığında ise remisyona giriş süresi daha kısa olmakla birlikte remisyon süresi veya toplam sağ kalım süresinde anlamlı farklılık olmadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da birinci sırada VAD veya Siklofosfamid+deksametazon alan hastaların toplam yanıt oranları arasında farklılık saptanmadı. Fakat VAD alan hastaların ortanca total sağkalım süresi Siklofosfamid+deksametazon alanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Çalışmamızda İkinci sırada 95 hastanın tedavi aldığı görüldü. İkinci sıra tedavide Bortezomib bazlı tedavi alan veya OKİT yapılan hastaların toplam yanıtlarına bakıldığında aralarında toplam yanıt oranları açısından farklılık saptanmadı. Fakat OKİT yapılanların CR oranı daha yüksekti.

Günümüzde Otolog kök hücre destekli yüksek doz melfalan tedavisi (YDM), indüksiyon tedavisi sonrası 65 yaşın altında ve performansı iyi olan 65 yaş üzerindeki hastalar için standart tedavi yaklaşımı olma özelliğini korumaktadır. Tedavi ilişkili mortalite oranı %10'un altındadır(162).

Çalışmamızda toplam 56 hastaya otolog kök hücre nakli (OKİT) yapıldığı görüldü. 3 hasta OKİT sonrası yanıt değerlendirilemeden ilk 100 gün içerisinde ex

oldu. 3 hasta ise OKİT sonrası ilk 100 gün içerisinde olması nedeniyle OKİT yanıtı değerlendirilemedi. Çalışmamızda OKİT yapılan hastaların öngörülen ortalama sağkalım süresi OKİT yapılmayanlara göre istatistiksel anlamıya yakın derecede daha uzundu ($p=0,058$). Transplant ilişkili mortalite % 5,4 olarak saptandı. OKİT yanıtlarına bakılan 50 hastadan 12 hastada (% 24) CR, 26 hastada (% 52) VGPR, 6 hastada (% 12) PR, 5 hastada (% 10) Stabil hastalık, 1 hastada (% 2) ise tam remisyondan nüks görüldü. CR+VGPR % 76 idi.

Intergroupe Francais du Myelome 90 (IFM90) çalışmasında(102) 65 yaşın altında 200 hasta randomize olarak 12 ay süreyle yalnızca kemoterapi veya konvansiyonel kemoterapiyi takiben yüksek doz kemoterapi ve ototransplant gruplarına ayrılmıştır. Yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu grubunda %38 hastada ($n=38$) tam veya çok iyi parsiyel yanıt gelişirken konvansiyonel kemoterapi grubunda %14 ($n=14$) hastada tam veya çok iyi kısmi yanıt oranlarına ulaşılmıştır ($p<0,001$). Konvansiyonel tedavi grubunda %43 hasta yanıtızsız veya minimal yanıtla iken yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu grubunda %19 hasta en az kısmi yanıtı elde edememiştir. Yalnızca kemoterapi grubunda sağkalan hastaların ortalama takip süresi 37 ay iken median olaysız sağkalım süresi 18 ay, ortalama total sağkalım süresi 37,4 ay olarak bulunmuştur. Yüksek doz kemoterapi grubunda ortalama olaysız sağkalım 27 ay iken ortalama total sağkalıma yayınlandığında ulaşılmamıştır. Bu veriler yüksek doz tedavinin olaysız sağkalım ve toplam sağkalımı da anlamlı olarak iyileştirdiğini göstermiştir (p değerleri sırasıyla 0,01 ve 0,03)(163).

Çalışmamızda hastaların OKİT öncesi aldığı indüksiyon tedavilerinin OKİT yanıtlarını etkileyip etkilemediğine de bakıldı. İlk sıra kemoterapi olarak VAD veya Siklofosfamid+deksametazon alan hastaların OKİT 100. Gün toplam yanıt oranlarına bakıldığında IMWG'ye göre Siklofosfamid+deksametazon alan hastaların toplam yanıtının istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü ($p=0,007$).

OKİT öncesi Bortezomib alanlar ve almayanların OKİT yanıtlarına bakıldığında IMWG'ye göre bortezomib alan hastaların OKİT 100. gün toplam yanıtının istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü ($P=0,029$). Sağkalım süreleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Ülkemizde bortezomib'in nüks etmiş veya dirençli hastalarda 2. sıra tedavide kullanım için ruhsatı bulunmaktadır. Sosyal güvenlik kurumları bu ruhsat sınırları içerisinde bortezomib'in kullanımını karşılayabilmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen 18 relaps veya refrakter hastamızın verilen üç bortezomib rejimi sonrasında 1 hastada (% 5,5) CR, 6 hastada (% 33,3) PR, 4 hastada (% 22,2) MR, 1 hastada (% 5,5) Plato fazı, 6 hastada (%33,3) progresif hastalık saptandı. Ortalama yanıt oranı (CR+PR+MR) %61 olarak bulundu. Hastaların ortalama sağkalım süresi 29,7 ay (4-78 ay) idi. Yan etki özellikleri gözden geçirildiğinde 5 hastada (% 28) periferik nöropati saptandı. Nöropati saptanan 5 hastadan 2' si (%11) GABA inhibitörü kullanmaktaydı. Hastalarda Zona zoster enfeksiyonuna rastlanmadı.

Bortezomib nüks ve refrakter hastalarda iki Faz 2 çalışmanın sonucunda MM tedavisine girmiştir. Bu çalışmalar SUMMIT ve CREST çalışmalarıdır(164,165). SUMMIT çalışmasında 202 nüks etmiş refrakter multipl myelom hastasında monoterapi olarak bortezomibin etkinliği araştırılmıştı. Bu çalışmada ortalama yanıt oranı %35 olarak saptanmıştı. Sırasıyla %4 tam yanıt, %6 tama yakın yanıt, %18 parsiyel yanıt ve %7 minimal yanıt alındığı görülmüştü. Ortalama sağkalım süresi 16 aydı. SUMMIT çalışmasında yan etki olarak periferik nöropati sıklığı %12 olarak bildirildi.

CREST çalışmasında ise 54 nüks ve dirençli multiple myelom hastasına 2 ayrı dozda (1,0 mg/metre-kare ve 1,3 mg/metre-kare) bortezomib monoterapisi verildi. Bu çalışmada alınan ortalama yanıt oranları 1,0 ve 1,3 mg/metre-kare dozlarına göre sırasıyla %33 ve %50 olarak saptandı. Hedeflenen yanıtın alınamadığı hastalarda tedaviye deksametazon eklendiğinde ise ortalama yanıt oranları sırasıyla %44 ve %62' ye yükselmişti. Yan etki özellikleri açısından SUMMIT çalışmasına benzer sonuçlar ortaya konmuştu.

Bizim çalışmamızda sonuçlar SUMMIT ve CREST çalışmalarından daha iyiydi. Hastalarımızda aldığımız yanıt oranları, hastalarımızın büyük çoğunluğunda deksametazonun tedavi protokolü içinde bulunmasından kaynaklandığını

düşündürmektedir. Jagannath ve arkadaşlarının yaptığı SUMMIT ve CREST çalışmalarının devamı niteliğinde olan çalışmada bortezomib tedavisine deksametazonun eklenmesinin yanıt oranlarını SUMMIT çalışmasındaki hasta grubunda %18, CREST çalışmasındaki hasta grubunda ise %33 oranında iyileştirdiğini göstermiştir(166,167).

Sonuç olarak bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nce izlenen multipl myelom hastaları retrospektif olarak incelenmiş ve hastalarımızın demografik verileri ve genel itibarıyla bulgular literatürde yapılmış çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Ülkemizde birçok hastalıkta olduğu gibi myelom tedavisinde de ileri tedavi yöntemleri, sağlık uygulama tebliği gereği ilk sırada kullanılamamaktadır. İmmunomodülatuvar ilaçlar ve bortezomib gibi yeni ilaçların birinci sıra tedavide kullanılmasıyla MM'da tedaviye yanıtlar ve sağkalım daha iyi olacaktır. Ülkemizde multipl myelom ile ilgili yapılan çalışma sayısı çok azdır. Bu nedenle ülkemizde benzer çalışmaların sayısı arttıkça Türkiye verilerinin artacağı kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Higgins MJ, Fonseca R. Genetics of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:525–536.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Curr Probl Cancer*. 2009; 33(1): 7-64.
3. Blade J, Rosinol L, Cibeira MT. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol* 2008; 7: 117-20.
4. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, et al. 2008. Plasma Cell Neoplasms. In *WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*, ed. SH Swedlow, E Campo, NL Harris, et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer
5. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825- 831.
6. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F. Phase III Study of the Value of Thalidomide Added to Melphalan Plus Prednisone in Elderly Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The HOVON 49 Study *J Clin Oncol* 2010;28:3160-3166.
7. Owen RG, Morgan GJ, Jackson H et al. MRC Myeloma IX: Preliminary results from the non-intensive study [abstract 547]. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1 suppl):79. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al .
8. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906 -917.61 San Miguel J, Schlag R, Khuageva N et al .
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 1.2011, 10/15/10. National Comprehensive Cancer Network , Inc 2010.
10. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS 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 Jan;11(1):29-37

11. Shaheen SP, Talwalkar SS, Medeiros LJ. Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update. *Adv Anat Pathol*, 2008 ;15(4):196-210. Review.
12. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 2009;23(2):215-24. Review.
13. Mollee P. Current trends in the diagnosis, therapy and monitoring of the monoclonal gammopathies. *Clin Biochem Rev*, 2009;30(3):93-103.
14. Durie BGM: Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986; 13: 300-309.
15. Kyle RA: Multiple myeloma: How did it begin?. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 680-683.
16. Angela Dispenzieri, Martha Q Lacy, Philip R Greipp Multiple Myeloma. In: John P Greer, M.D., John Foerster, M.D., FRCP, John N Lukens , M.D., George M. Rodgers, MD, PhD, Frixos Paraskevas, MD, Bertil Glader MD, PhD eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2004; 2583-2636
17. Nikhil C. Munshi, Kenneth C. Anderson. Plasma Cell Neoplasms. In: Vincent T. DeVita Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg eds. *Cancer, Principle's and Practice of Oncology* 7th ed. Philadelphia , PA: Lippincott Williams & Wilkins 2005;2155-2188
18. Bart Barlogie, M.D., Ph.D., Ralph D. Sanderson, Ph.D, John Shaughnessy, Jr., Ph.D., Ronald Walker, M.D., Joshua Epstein, DSc. Plasma Cell Myeloma. In: Marshall A. Lichtman, M.D., Ernest Beutler, M.D., Thomas J. Kipps, M.D., Ph.D., Uri Seligsohn, M.D., Kenneth Kaushansky, M.D., Josef T. Prchal, M.D. eds. *William's Hematology* 7th ed. Philadelphia, PA: McGraw-Hill Medical 2007
19. Robert A Kyle, S. Vincent Rajkumar. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Practice & Research Clinical Haematology* Vol. 20, No. 4, pp. 637–664, 2007
20. Costantini AS, Benvenuti A, Vineis P, Kriebel D, Tumino R, Ramazzotti V, Rodella S, Stagnaro E, Crosignani P, Amadori D, Mirabelli D, Sommani L, Belletti I, Troschel L, Romeo L, Miceli G, Tozzi GA, Mendico I, Maltoni SA, Miligi L. Risk of leukemia and multiple myeloma associated with exposure to benzene and other organic solvents: Evidence from the Italian Multicenter Case-control study. *Am J Ind Med*. 2008 Jul 23

21. Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood*. 2008 Apr 1;111(7):3388-94. Epub 2008 Jan 31
22. Bergsagel DE, Wong O, Bergsagel PL, Alexanian R, Anderson K, Kyle RA, Raabe GK. Benzene and multiple myeloma: appraisal of the scientific evidence. *Blood*. 1999 Aug 15;94(4):1174-82. Review.
23. Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, Coleman EA, Lynch JF, Weisenburger D, Sanger W, Watson P, Nipper H, Witt V, Thomé S. Familial myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 10;359(2):152-7.
24. Hosgood HD 3rd, Baris D, Zahm SH, Zheng T, Cross AJ. Diet and risk of multiple myeloma in Connecticut women. *Cancer Causes Control*. 2007 Dec;18(10):1065- 76. Epub 2007 Aug 13.
25. Landgren O, Zhang Y, Zahm SH, Inskip P, Zheng T, Baris D. Risk of multiple myeloma following medication use and medical conditions: a case-control study in Connecticut women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Dec;15(12):2342-7. Epub 2006 Nov 28.
26. Baris D, Silverman DT, Brown LM, Swanson GM, Hayes RB, Schwartz AG, Liff JM, Schoenberg JB, Pottern LM, Greenberg RS, Stewart PA. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. *Scand J Work Environ Health*. 2004 Jun;30(3):215-22.
27. Lee WJ, Baris D, Järnholm B, Silverman DT, Bergdahl IA, Blair A. Multiple myeloma and diesel and other occupational exposures in swedish construction workers. *Int J Cancer*. 2003 Oct 20;107(1):134-8.
28. Brenner, H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002; 360: 1131
29. Kyle RA, Gertz, MA, Witzig, TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 :21-29
30. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG et al. Multiple myeloma. *Lancet*, 2009;374(9686):324-39.
31. G. David Roodman, Irene M. Ghobrial, Angelo Vacca, Karin Vanderkerken et al. Myeloma microenvironment. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009; 9(2):25-32.

32. Fauci AS., Kasper DL., Longo DL., Braunwald E., Hauser SL, Jameson JL., Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, Seventeenth Edition, US, The McGraw- Hill Companies, Inc, 2008, 1073-1078.
33. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. 2003. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 78:21–33
34. Baur, A, Stabler, A, Nagel, D, et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon?. *Cancer* 2002; 95: 1334-1342
35. Giuliani N, Colla S, Rizzoli V. 2004. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF kappaB ligand (RANKL). *Exp. Hematol.* 32:685–91
36. Sezer O, Heider U, Zavrski I, et al. 2003. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood* 101:2094–98
37. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, et al. 2001. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/ osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood* 98:3527–33
38. Giuliani N, Colla S, Morandi F, et al. 2005. Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood* 106:2472–283
39. Oyajobi BO. 2007. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res. Ther.* 9(Suppl 1):S4
40. Baz R, Alemany C, Green R, et al. 2004. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias: a retrospective review. *Cancer* 101:790–95
41. Fossa A et al. Relation between S-phase fraction of myeloma cells and anemia in patients with multiple myeloma. *Exp Hematol* 1999; 27(11): 1621–1626
42. Silvestris F et al. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas- L(C)/TRAIL(C) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood* 2002; 99(4): 1305–1313.
43. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al. 1994. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur. J. Haematol.* 53:207–12
44. Cohen G, Horl WH. 2009. Free immunoglobulin light chains as a risk factor in renal and extrarenal complications. *Semin. Dial.* 22:369–72

45. Dispenzieri A, Kyle RA. 2005. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 18:673–88
46. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. 2006. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J. Clin. Oncol.* 24:3113–20
47. Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, et al. 1981. The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology* 31:24–31
48. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, et al. 1982. Bone marrow histology in myeloma. *Br. J. Haematol.* 51:361–75
49. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Working Group. *Br J Haematol.* 2003; 121: 749–757.
50. Shaughnessy J Jr, Zhan F, Barlogie B, Stewart AK. Gene expression profiling and multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4):537-52. Review.
51. W. J. Chng M.D., O. Glebov, PH.D., P. L. Bergsagel, M.D., W. M. Kuehl, M.D., Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma *Best Practice & Research Clinical Haematology* Vol. 20, No. 4, pp. 571–596, 2007
52. Michaela J. Higgins Rafael Fonseca MD Genetics of multiple myeloma *Best Practice & Research Clinical Haematology* Vol. 18, No. 4, pp. 525–536, 2005
53. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood.* 2004 Aug 1;104(3):607-18. Epub 2004 Apr 15. Review.
54. Smadja NV, Fruchart C, Isnard F, et al. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia.* 1998;12:960-969.
55. Wullemme S, Robillard N, Lode L, et al. Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma. *Leukemia.* 2005;19:275-278
56. Cremer FW, Bila J, Buck I, et al. Delineation of distinct subgroups of multiple myeloma and a model for clonal evolution based on interphase cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer.* 2005;44:194-203
57. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood.* 2001;98:2229-2238.

58. Smadja NV, Leroux D, Soulier J, et al. Further cytogenetic characterization of multiple myeloma confirms that 14q32 translocations are a very rare event in hyperdiploid cases. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003;38:234-239.
59. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003;101:4569-4575.
60. Soverini S, Cavo M, Cellini C, et al. Cyclin D1 overexpression is a favorable prognostic variable for newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy and single or double autologous transplantation. *Blood*. 2003;102:1588-1594.
61. Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, et al. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood*. 2003;101:1520-1529.
62. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood*. 2005;106:2837-2840.
63. Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J, et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood*. 2000;95:1925-1930.
64. Fonseca R, Harrington D, Oken MM, et al. Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 13 abnormalities (delta13) in multiple myeloma: an eastern cooperative oncology group study. *Cancer Res*. 2002;62:715-720.
65. Shaughnessy J, Jacobson J, Sawyer J, et al. Continuous absence of metaphase abnormalities especially of chromosome 13 and hypodiploidy assures long term survival in MM treated with total therapy I: interpreted in the context of gene expression profiling. *Blood*. 2003;101:3849-3856.
66. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Working Group. *Br J Haematol*. 2003; 121: 749–757.
67. BGM Durie, SE Salmon, A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival, *Cancer* 1975; 36: 842–854.
68. B Sirohi, R Powles, J Mehta et al. Complete remission rate and outcome after

intensive treatment of 177 patients under 75 years of age with IgG myeloma defining a circumscribed disease entity with a new staging system, *Br J Haematol* 1999; 107: 656–666.

69. San Miguel JF, García-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):569-83. Review.

70. Strasser-Weippl K, Ludwig H. Psychosocial QOL is an independent predictor of overall survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2008 Jul 11.

71. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, Fonseca R, Dimopoulos M, Shimizu K, San Miguel J, Westin J, Harousseau JL, Beksac M, Boccadoro M, Palumbo A, Barlogie B, Shustik C, Cavo M, Greipp PR, Joshua D, Attal M, Sonneveld P, Crowley J. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2008 Apr 15;111(8):4039-47. Epub 2008 Feb 11.

72. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C; Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2001 Oct 1;98(7):2229-38.

73. Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2000; 95: 1925–1930.

74. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95: 4008–4010.

75. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97: 1566–1571.

76. Fonseca R, Harrington D, Oken MM et al. Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 13 abnormalities (delta13) in multiple myeloma: an eastern cooperative oncology group study. *Cancer Research* 2002; 62: 715–720.

77. Zhan F, Tian E, Bumm K et al. Gene expression profiling of human plasma cell differentiation and classification of multiple myeloma based on similarities to distinct stages of late-stage B-cell development. *Blood* 2003; 101: 1128–1140.
78. Agnelli L, Bricciato S, Fabris S et al. Integrative genomic analysis reveals distinct transcriptional and genetic features associated with chromosome 13 deletion in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 56–65.
79. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL, Invernizzi S, Bataille R; Intergroupe Francophone du Myélome. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood*. 2002 Mar 15;99(6):2185-91.
80. Avet-Loiseau H. Role of genetics in prognostication in myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007 Dec;20(4):625-35.
81. Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, Taylor BJ, Larratt LM, Mant MJ, Belch AR, Pilarski LM. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood*. 2003 Feb 15;101(4):1520-9. Epub 2002 Oct 3.
82. Fonseca R, Conte G, Greipp PR. Laboratory correlates in multiple myeloma: how useful for prognosis? *Blood Rev*. 2001 Jun;15(2):97-102. Review. No abstract available.
83. Yeung J, Chang H. Genomic aberrations and immunohistochemical markers as prognostic indicators in multiple myeloma. *J Clin Pathol*. 2008 Jul;61(7):832-6. Epub 2007 Dec 12.
84. Bahlis NJ, King AM, Kolonias D, Carlson LM, Liu HY, Hussein MA, Terebello HR, Byrne GE Jr, Levine BL, Boise LH, Lee KP. CD28-mediated regulation of multiple myeloma cell proliferation and survival. *Blood*. 2007 Jun 1;109(11):5002-10. Epub 2007 Feb 20.
85. Bharti AC, Shishodia S, Reuben JM, Weber D, Alexanian R, Raj-Vadhan S, Estrov T, Talpaz M, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB and STAT3 are constitutively active in CD138+ cells derived from multiple myeloma patients, and suppression of these transcription factors leads to apoptosis. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):3175-84. Epub 2003 Dec 18.

86. Kyle, RA, Therneau, TM, Rajkumar, SV, ve ark. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564-573.
87. Møller-Petersen, J, Schmidt, EB. Diagnostic value of the concentration of Mcomponent in initial classification of monoclonal gammopathy. *Scand J Haematol* 1986; 36: 295-309.
88. Kyle, RA, Greipp, PR. "Idiopathic" Bence Jones proteinuria: long-term followup in seven patients. *N Engl J Med* 1982; 306: 564-570.
89. Milla, F, Oriol, A, Aguilar, J, ve ark. Usefulness and reproducibility of cytomorphologic evaluations to differentiate myeloma from monoclonal gammopathies of unknown significance. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 127-132.
90. Bellaiche, L, Laredo, JD, Liote, F, ve ark. Magnetic resonance appearance of monoclonal gammopathies of unknown significance and multiple myeloma. *Spine* 1997; 22: 2551-2559.
91. Cesana, C, Klersy, C, Barbarano, L, ve ark. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1625-1634.
92. FE Davies, PD Forsyth, AC Rawstron ve ark. The impact of attaining a minimal disease state after high dose melphalan and autologous transplantation for multiple myeloma, *Br J Haematol* 2001; 112: 814–819.
93. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, et al. 1993. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I—a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden. *Eur. J. Haematol.* 50:95–102
94. Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, et al. 2008. Seven-year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. *Blood* 112:3122–25
95. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, et al. 2003. Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early-stage untreated myeloma: results of a randomized trial. *Leuk. Lymphoma* 44:1545–48
96. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, et al. 2008. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 113:1588–95

97. Dmetri,G.D., Kris,M., Wade,J., Degos,L., Cella,D. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type:results from a prospective community oncology study. *Journal of Clinical Oncology*, 1998; 16: 3412-3425.
98. Dammacco,F., Castoldi,G., Rodjer, S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anemia of multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2001; 113: 172-179.
99. Hedenus,M., Adriansson, M., San Miguel, J., Kramer, M.H., Schipperus, M.R., Juvonen, E. ve ark. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *British Journal of Haematology* 2003; 122: 394-403.
100. Kyle R.A., Dispenzieri, A. Neurological aspects of monoclonal gammopathy of undetermined significance,multiple myeloma,and related disorders. *Multiple Myeloma and Related Disorders* 2004: 350-365.
101. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 115: 522-532.
102. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto, J.J., Fuzibet, J.G., Rossi, J.F ve ark. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myélome. *N Engl J Med*. 1996; 335: 91–97.
103. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris, C., Desikan, R., Zangari, M., ve ark. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol*. 2001; 114: 600–607.
104. Ludwig H, Beksac M, Bladé J et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist* 2010;15(1):6-25.
105. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, et al. Bortezomib (Velcade(R))-thalidomidedexamethasone (VTD) vs thalidomide-dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem-cell (SC) transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) [abstract 73]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110:30a.
106. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al; Intergroupe Francais du Myelome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335 (2):91-97.

107. Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol.* 2003;4(5):293-304.
108. Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(12):1267-1272.
109. Bladé J, Esteve J. Treatment approaches for relapsing and refractory multiple myeloma. *Acta Oncol.* 2000;39(7):843-847.
110. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted therapy (MSMART) Guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 1095-1110.
111. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005;129(6):776-783.
112. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. VELCADE/Dexamethasone(Vel/D) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated results of the IFM 2005/01 trial [abstract 450]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2007;110(11):450.
113. Kropff M, Liebisch P, Knop S, et al; Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, DSMM. DSMM XI study: dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. *Ann Hematol.* 2009;88(11):1125-1130.
114. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia.* 2009;23(7):1337-1341.
115. Popat R, Oakervee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br J Haematol.* 2008;141:512-516
116. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, et al. Bortezomib (Velcade(R))-thalidomide-dexamethasone (VTD) vs thalidomide-dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem-cell (SC) transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) [abstract 73]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2007;110:30a.

117. P. Moreau, T. Facon, M. Attal et al. Comparison of reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone (vTD) to bortezomib plus dexamethasone (VD) as induction treatment prior to ASCT in de novo multiple myeloma (MM): Results of IFM2007-02 study J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts) 2010; 28: 8014
118. Wu P, Davies FE, Horton C et al The combination of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone is an effective alternative to cyclophosphamide - vincristine - doxorubicin - methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case-matched analysis. Leuk Lymphoma 2006 Nov;47(11):2335- 8.
119. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P et al. Thalidomide in inductiontreatment increases the very good partial response rate before and afterhigh-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. Haematologica 2008;93:124 -127.
120. Lokhorst H, van der Holt B, Zweegman S et al. HOVON-50 final analysis of thalidomide combined with adriamycine, dexamethasone (AD) and high dose melphalan (HDM) [abstract 46]. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9(1 suppl):S9.
121. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. Am J Hematol 1990;33:86-89.
122. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al; InterGroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma [published correction appears in *N Engl J Med*.2004;350(25):2628]. *N Engl J Med* . 2003;349(26):2495-2502.
123. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2434-2441.
124. Attal M, Cristini C, Marit G. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. J Clin Oncol (A SCO Meeting Abstracts)2010; 28: 8018.
125. Benevolo G, Larocca A, Pregno P et al. Use of maintenance therapy with bortezomib and dexamethasone (VD) in advanced multiple myeloma [abstract 398]. Haematologica 2009;94(2 suppl):160.
126. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1788-1793.

127. Morgan GJ, Jackson GH, Davies FE, et al. Maintenance thalidomide may improve progression free but not overall survival: results from the Myeloma IX Maintenance Randomisation [abstract 656]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008;112:656
128. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al. Thalidomide arm of total therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2008;112(8):3115-3121.
129. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*. 1998;16(12):3832-3842
130. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990;33:86-89.
131. Cavo M, Zamagni E, Tosi P et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35-39.
132. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M et al. 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.
133. Palumbo A, Falco P, Falcone A et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide for newly diagnosed myeloma: Kinetics of neutropenia and thrombocytopenia and time-to-event results. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:145-150.
134. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D et al. 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 Oct 12. [Epub ahead of print]
135. Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, Gika D, Efsthathiou E, Grigoraki V et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2004; 5: 112-117.
136. Kyriakou C, Thomson K, D'Sa S, Flory A, Hanslip J, Goldstone AH et al. Low dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 763-77.

137. Lee CK, Barlogie B, Munshi N DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma J Clin Oncol. 2003 15;21:2732-9.
138. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial Blood 2007 ;110:3557-60.
139. Palumbo A, Gay F, Bringhen S, Falcone A, Pescosta N, Callea V et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. Ann Oncol 2008; 19: 1160-1165
140. Mele G, Giannotta A, Pinna S Frail elderly patients with relapsed-refractory multiple myeloma: efficacy and toxicity profile of the combination of bortezomib, high-dose dexamethasone, and low-dose oral cyclophosphamide. Leuk Lymphoma. 2010 May;51(5):937-40
141. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma N Engl J Med. 2007 ;357:2123-32.
142. Weber DM, Chen C, Niesvizky R Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007 ;357:2133- 42.
143. Morgan GJ, Schey SA, Wu P, Srikanth M, Phekoo KJ, Jenner Met al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. Br J Haematol 2007;137: 268-269.
144. Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, Anaissie E, SzymonifkaJ, Hoering A et al. VTD combination therapy with bortezomibthalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. Leukemia 2008; 22: 1419-1427.
145. Richardson P, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje N, Alsina M et al . Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone inpatients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma(MM): encouraging response rates and tolerability with correlationof outcome and adverse cytogenetics in a phase II study.Abstract 1742. In: American Society of Hematology Annual Meeting; 2008.
146. Adam Z, Elbl L, Vorlicek J, Hájek R Treatment of refractory multiple myeloma with vincristine, adriamycin, dexamethasone, and with repeated application of cyclophosphamide (C-VAD). Acta Med Austriaca . 1994;21:111-5.

147. Corso A, Barbarano L, Zappasodi P. The VAD-DCEP sequence is an effective pre-transplant therapy in untreated multiple myeloma. *Haematologica*. 2004;89:1124-7.
148. Mikhael JR, Zadeh S, Stewart AK, Chen C, Trudel S, Kukreti V, et al. Second autologous stem cell transplant (ASCT) as salvage therapy in patients with relapsed multiple myeloma. *ASH Annu Meeting Abstr* 2009;114(22):1217.
149. Fenk R, Liese V, Bruns I, Kondakci M, Balleisen S, Saure C, et al. Reapplication of high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation as salvage treatment for patients with relapsed or refractory multiple myeloma -a single center experience. *ASH Annu Meeting Abstr* 2009;114(22):3418.
150. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D et al International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma *J Clin Oncol* . 2010 ;28:4521-30.
151. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al: Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: A comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol* 113:209-216, 2001
152. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, et al: Reduced-intensity conditioning for myeloma: Lower non relapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 109:3588-3594, 2007
153. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008 ;22:414- 23
154. Bataille R, Harousseau JL. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336:1657-1664.
155. Barlogie B, Shaughnessy J, Munshi N, Epstein J. Plasma cell myeloma. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. Sixth ed. McGraw-Hill Companies 2001;1279-1304.
156. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-1871.
157. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20-28.
158. Kyle RA. Update on the treatment of multiple myeloma. *The Oncologist* 2001; 6:119-124.

159. Blade J, San Miguel J, Alcala A, et al. A randomized multicentric study comparing alternating combination chemotherapy (VCMP/VBAP) and melphalan-prednisone in multiple myeloma. *Blood* 1990; 60(6):319-322.
160. Samson D, Gaminara E, Newland A, et al. Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet* 1989; 2:882-885
161. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33(2):86-9.
162. R Powles, N Raje, S Milan ve ark. Outcome assessment of a population based group of 195 patients under 70 years of age offered intensive treatment, *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 435–443.
163. M Attal, JL Harousseau, ve ark. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome, *Semin Hematol* 2001; 38: 226–230.
164. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orlovski RZ, Kuter D, Limentani SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine DL, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2609-17.
165. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, Niesvizky R, Alexanian R, Limentani SA, Alsina M, Adams J, Kauffman M, Esseltine DL, Schenkein DP, Anderson KC. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol*. 2004 Oct;127(2):165-72.
166. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Irwin D, Srkalovic G, Schenkein DP, Esseltine DL, Anderson KC; SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*. 2006 Jul;91(7):929-34.
167. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin DH, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Anderson KC. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma:: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer*. 2006 Mar 15;106(6):1316-9.

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/30-09	Tarih: 08.09.2011
	Prof.Dr.Mehmet ALİ ÖZCAN'ın sorumlusu Dr.Metin ERDAL'ın yürütücüsü olduğu "Multipl Myelom Hastalarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
---------------	--

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Zuhal RAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.PhD.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	