



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

MULTİPL MİYELOM'DA KEMİK HASTALIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Özcan UZUN

İZMİR-2016

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

MULTİPL MİYELOM'DA KEMİK HASTALIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Özcan UZUN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, araştırma ve öğrenme yetilerime yapmış oldukları katkılardan dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, tez çalışmamın belirlenmesi ve sonuçlanması sürecinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım Hematoloji Bilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Özcan'a, özellikle bu süreçte anlayışlıkları ve yol göstericikleri ile yanımda olan Hematoloji Bilim Dalı'ndan Sayın Uzm. Dr. Şerife Solmaz Medeni ve Sayın Uzm. Dr. Celal Acar'a ve uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bir ömür boyu birlikte olmayı dilediğim, hayat arkadaşım, biricik eşim Hande Uzun'a,

Beni her konuda destekleyen, yüreklendiren, beni ben yapan ailem; Ceren Günizi'ye; rol modellerim babam Şemsi Uzun'a ve annem Dilek Uzun'a en içten teşekkürler...

Dr. Özcan UZUN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Etiyoloji.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Patogenez	4
2.3.1. Miyelom Plazma Hücreleri.....	5
2.3.1.1. Hiperdiploid Miyelom	8
2.3.1.2. Primer IgH Translokasyonları	9
2.3.1.3. Klonal heterojente	9
2.4. Tanı, Evreleme Ve Prognostik Faktörler.....	9
2.5. Klinik Bulgular	13
2.5.1. Kemik Hastalığı	13
2.5.2. Böbrek Yetmezliği	16
2.5.3. Anemi	17
2.5.4. Hiperkalsemi.....	17
2.5.5. Monoklonal Proteinler.....	18
2.5.6. Tekrarlayan Enfeksiyonlar	18
2.5.7. Hiperviskozite	18
2.5.8. Periferik Nöropati	19
2.5.9. Hemostatik Bulgular	19
2.6. Tedaviye Yanıt	19
2.7. Tedavi.....	22
2.7.1. Ototolog Kök Hücre Destekli Yüksek Doz Tedavisi	
Uygulanabilecek Hastalarda Tedavi	23
2.7.2. Transplant Adayı Olmayan Hastalarda Tedavi	24
2.7.3. Nüks veya Dirençli Hastalarda Kurtarma Amaçlı Tedaviler	26
2.7.4. Kurtarma Amaçlı Ototolog Transplantasyon.....	27
2.7.5. Allojenik Transplantasyon	27

2.7.6. Tromboz Profilaksisi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	46
6. KAYNAKLAR.....	53



TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Durie-Salmon evreleme sistemi	11
Tablo 2. Uluslararası evreleme sistemi (ISS).....	12
Tablo 3. Hastaların tanı anındaki evreleri	31
Tablo 4. Birinci sıra kemoterapi rejimleri	31
Tablo 5. İkinci sıra kemoterapi rejimleri	38
Tablo 6. İkinci sıra tedavi yanıtları	39
Tablo 7. Üçüncü sıra kemoterapi rejimleri	40
Tablo 8. PET ve MR'daki kemik tutulum durumu	44
Tablo 9. PET ve BT'deki kemik tutulum durumu.....	45
Tablo 10. PET ve kemik surveydeki kemik tutulum durumu	45

Şekil 1.B Hücrelerinin Pro B Hücrelerinden Plazma Hücrelerine Değın Matürasyonu	5
Şekil 2.Myelom Hücresi - Mikroçevre İlişkileri	6
Şekil 3.Germinal Merkez B Hücresinin Aşama Aşama Myelom'a Dönüşümü	8
Şekil 4. MM ' da kemik hastalığı patogenezi.....	16
Şekil 5. Otolog Kök Hücre Adayı Olan Hastada Tedavi Algoritması	24
Şekil 6. Otolog Kök Hücre Adayı Olamayan Hastada Tedavi Algoritması	26
Şekil 7. Tüm myelom hastalarının toplam sağkalım eğrisi.....	32
Şekil 8. Tüm myelom hastalarının PFS1 eğrisi	32
Şekil 9. Hastaların ISS evrelerine göre sağkalım eğrisi	33
Şekil 10. İlk sıra tedavi olarak VAD ve Siklo-Dexa tedavisi alan hastaların sağkalım eğrisi.....	34
Şekil 11. Otolog kök hücre nakli yapılan hastaların sağkalım eğrisi	35
Şekil 12. Otolog nakil yapılan hastaların ilk sıra tedavi sonrası progresyonsuz sağkalımı	35
Şekil 13. Otolog nakil yapılmayan hastalarda sağkalım	36
Şekil 14. Otolog nakil yapılmayan hastalarda ilk sıra tedavi ile progresyonsuz sağkalım (PFS 1)	37
Şekil 15. Otolog nakil yapılan ve yapılmayanlarda sağkalım	37
Şekil 16. İkinci sıra tedavilerin sağkalım eğrisi.....	39
Şekil 17. <60 yaş ve >60 yaş hastalardaki sağkalımlar	41

Şekil 18.PET suvmax <4 ve >4 olan grupların sağkalım eğrisi.....	43
Şekil 19. PET negative olan ve pozitif olanların sağkalım durumu.....	44



KISALTMALAR

MM	Multipl miyelom
MGUS	Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati
SMM	Smoldering multipl miyelom
VAD	Vinkristin Adriamisin Deksametazon
İMİDs	İmmunomodülatuvar ilaçlar
MP	Melfalan Prednisolon
MPT	Melfalan Prednisolon Talidomid
CTD	Siklofosfamid Talidomid Deksametazon
MPV	Melfalan Prednisolon Bortezomib
YDM	Yüksek Doz Melfalan
Ig	İmmunglobulin
IL-6	İnterlökin-6
IL-1 β	İnterlökin-1 beta
MİP-1 α	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
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
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 miyelom 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
VTE	Venöz tromboembolizm
LMWH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
OKİT	Otolog kök hücre nakli
GABA	Gaba amino bütirik asit
CRAB	Hiperkalsemi, Renal Yetmezlik, Anemi, Kemik Lezyonları
PFS	Progresyonsuz sağkalım
OS	Genel sağkalım

ÖZET

MULTİPL MİYELOM'DA KEMİK HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Özcan UZUN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı / İzmir
35340

ozcan.uzun@deu.edu.tr

Bu çalışmada 2005-2015 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniğinde izlenen 195 multipl miyelom tanılı hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların; tedavi yanıtları, kemik bulguları ve bunları tespit etmekte kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri gözden geçirildi ve literatüre katkı sağlanması amaçlandı.

Hastaların ortanca yaşı 59 olup, 109'u erkek, 86'sı kadındı. Hastalarda ISS evresi ile ortanca sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

187 hastamızda kemik survey çekildiği görüldü. 56 hastada litik kemik lezyonu saptanmadığı, 80 hastada litik alan tutulumunun <5 alan olduğu, 51 hastada ise litik kemik alanının >5 alandan fazla olduğu saptandı.

Manyetik Rezonans (MR) görüntülemenin 73 hastada kullanıldığı görüldü. 10 hastada tutulum izlenmedi. Kemik survey ve MR ile kemik tutulumu açısından yapılan korelasyonda MR lehine istatistiksel anlam tespit edildi. ($p=0.002$) Ayrıca kemik survey ile BT nin kemik lezyon tespitinde benzer oranda değerli olduğu saptandı. ($p=0.047$)

Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) çekilen hastaların 34 ünde kemik surveyi de çekilmiş olup; 31 hastada her iki tetkikle de kemik lezyonu mevcut iken, 3 tanesinde tutulum saptanmadı. PET-BT in kemik surveye kıyasla kemik tutulumu açısından daha üstün olduğu gözlemlendi ($p=0.002$).

PET-BT çekilen 17 hastanın MR çekildiği ve bu hastalardan 14 ü her ikisinde de pozitif iken 1 tanesinin ise her ikisinde negatif olduğu saptandı. PET-BT ile tutulum saptanan 2 hastada MR ile tutulum saptanmadı. PET-BT ve MR tetkikleri arasında kemik tutulumu açısından istatistiksel fark gözlenmedi ($p=0.24$).

BT çekilen 67 hastanın 50 sinde kemikte lezyon saptandı. Hem PET-BT hem de BT çekilen 15 hasta saptandı. 2 hastada tutulum yoktu, 13 hastada ise her iki tetkikle de kemik lezyonu mevcuttu. PET-BT ve BT tetkikleri arasında kemik tutulumu açısından PET-BT lehine istatistiksel fark gözlemlendi ($p=0.047$).

PET-BT çekilmiş hastaların toplam sağkalımları incelendiğinde 33 ay, Progresyon Free Survival (PFS)1 15 ay, PFS2 19 ay, PFS3 19 ay ve PFS4 5,6 ay olarak izlendi.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Multipl Miyelom; prognoz; tanısal görüntüleme; sağkalım

SUMMARY

Assessment Of Bone Disease In Multiple Myeloma

Dr.Özcan UZUN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Inciralti / İzmir
35340

ozcan.uzun@deu.edu.tr

In this study, 195 multiple myeloma diagnosed patients followed in Hematology Clinic of Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital between the years of 2005-2015 were examined retrospectively. Treatment responses, bone manifestations of the patients and radiological screening methods used to detect these were reviewed and it was aimed to contribute to the literature.

The average age of the patients was 59, of whom 109 were male, and 86 were female. A statistically significant difference was detected between the patients ISS stage and average survival time ($p<0.001$).

It was observed that bone survey was performed on 187 patients of us. The lytic bone lesion was not detected in 56 patients, lytic area involvement was detected to be <5 area in 80 patients and the lytic bone area was detected to be more than >5 area in 51 patients.

It was observed that Magnetic Resonance Imaging (MRI) was used in 73 patients. Involvement was not observed in 10 patients. In the correlation made between bone survey and MRI in terms of bone involvement, statistical significance was detected on behalf of MRI ($p=0.002$). Furthermore, in bone survey and bone lesion detection with CT, it was detected to be valuable in similar rates ($p=0.047$).

34 of the patients who had Positron Emission Tomography Computer Tomografi (PET) had bone survey, and 31 patients had bone lesion according to both investigations, 3 of them did not have involvement. It was observed that PET was superior to bone survey in terms of bone involvement ($p=0.002$).

It was detected that 17 patients who had PET, had MRI, and while 14 of these patients were positive in both of them, 1 patient was negative in both of them. In 2 patients who were diagnosed with involvement via PET, involvement could not be detected via MRI. A statistical difference was not observed between PET and MRI investigations in terms of bone involvement ($p=0.24$).

Lesion in bone was detected in 56 of 67 patients who had CT. There were 15 patients who had both PET and CT. There was not involvement in 2 patients, but in 13 patients bone

lesion existed via both investigations. A statistical difference between PET and CT investigations was observed in terms of bone involvement on behalf of PET ($p=0.047$).

When total survivals of patients who had PET were examined, it was 33 months, Progression Free Survival (PFS)1 was 15 months, PFS2 was 19 months, PFS3 was 19 months and PFS4 was observed to be 5,6 months.

KEYWORDS: Multiple myeloma; prognosis; diagnostic imaging; survival.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Miyeloma, kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu, serum veya idrarda monoklonal protein bulunması ve bu monoklonal proteinle ilişkili uç organ hasarı ile karakterize neoplastik bir plazma hücre hastalığıdır. Plazma hücreleri genellikle monoklonal immüoglobulinler veya immüoglobulin hafif zincirleri sekrete ederler (M proteini). Normal immüoglobulin sentezi bozulmuştur. MM'un nedeni bilinmemektedir. Küçük ve bilinmeyen bir kısmının ailesel olduğu öne sürülmüştür [1].

MM tüm malign hastalıkların yaklaşık %1'ini ve ABD'deki hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'dan fazlasını oluşturur [2]. MM'un insidansı yılda 100.000'de 3-4 kadardır. Yaşla birlikte insidans artar. Tanı anındaki ortalama yaş 70 'tir. Hastaların %2'si tanı anında 40 yaş altında, %37'si 65 yaş altında, %26'sı 65-74 yaş arasında, %37'si 75 yaş ve üstündedir. Coğrafik olarak görülme sıklığı farklılıklar gösterir. Geleneksel tedavilerle sağlanan ortalama yaşam beklentisi 3-4 yıldır. Otolog kök hücre transplantasyonu ile birlikte bu süre 5-7 yıl arasında değişmektedir. Yeni tedavi ajanları ile sağlanan 10 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %30'dur [3].

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

Yüzde 80 olguda iskelet sistemi etkilenmektedir. Multipl miyelom kemikte osteolitik lezyonlarla karakterize bir hastalık olup; osteolitik lezyonlar hastaların % 80' inde görülür ve patolojik kırıklara neden olabilir. Kafatası, vertebralar, pelvis ve kaburgalar sıklıkla tutulan bölgelerdir. Tümör hücrelerinden ve kemik iliği stroma hücrelerinden salınan sitokinler ve kemokinler aracılığı ile osteoklast aracılı kemik yıkımı artar ve osteoblastik aktivite belirgin olarak azalır. Kemik yıkımı ve yapımındaki dengenin yıkım tarafına kayması Multipl Miyelom'daki kemik hastalığının temel sorunudur. Multipl miyelomlu olguların tanı, evreleme ve takiplerinde radyolojik görüntüleme yerleşmiş bir algoritmadır. Kemik hastalığının tanısında direkt radyografi ile 'iskelet taraması' altın standart olmayı sürdürmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) iskelet taramasından daha duyarlı olmasına karşın, hastanın maruz kalacağı yüksek radyasyon kullanımı sınırlamaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon grafisi (PET) gibi tanı yöntemleri de

kemik iliği tutulumu, ilik dışı hastalığın gösterilmesi ve özellikle omurga aksındaki kemik lezyonlarını saptamakta ve tedaviye yanıtı değerlendirmede etkin yöntemlerdir.

FDG-PET neoplastik hücrelerin yüksek glikoz metabolizmasının oluşturduğu kontrastı temel alan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. MM tanısında, tedavi planlamasında, yanıtın değerlendirilmesinde güvenilirliği son yıllarda yapılan yayınlarla vurgulanmaktadır. PET görüntüleme sisteminin düşük uzaysal çözünürlük konusundaki dezavantajı, BT kombinasyonu ile aşılmıştır. FDG-PET BT ile kemiğin metabolik aktivitesi, ekstra-osseöz bulguları ve kemik iliğindeki metabolik aktivite sayısal olarak elde edilebilmesine olanak sağlamaktadır [4, 5]. MM'da FDG-PET tutulum paterni hastalığın evresine göre fokal, multipl fokal veya diffüz karakterde değişkenlik göstermektedir. Osteolitik patolojilerde FDGPET/ BT'in duyarlılığı %85-93 arasında bildirilmiş olup tedavi yaklaşımını farklılaştırabilme kapasitesindedir [6, 7].

FDG-PET/BT'nin direkt grafiden daha üstün olduğu ancak MRG ile benzer duyarlılıkta olduğu bildirilmiştir [8]. Buna karşın MRG'nin PET/BT' ye göre duyarlılık ve özgüllüğünün daha iyi olduğunu belirten çalışmalarda vardır [9]. PET/BT kemik iliği tutulumunu gösterebilir ve tedavi sonrası değerlendirme ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yardımcı olur [10]. Olguların %50 'sine kadar varan bir kısmında iskelet taraması ile gösterilemeyen lezyonları gösterebilir. Fokal lezyonlarda ve soliter plazmositomda, non-sekretuar ve oligosekretuar formlarda duyarlılığı daha fazla, spinal lezyonlarda ise daha azdır. Lezyonun özelliğine göre PET/BT'nin duyarlılığı %83,8-91,9, özgüllüğü ise %83,3-100 arasında değişmektedir [11]. Haznedar ve ark. İlik dışı hastalığı olan ve Pet pozitif hastalarda 5 yıllık genel sağkalımın daha düşük olduğunu gösterdiler [12]. Tedavi sırasında aktif lezyon ve FDG tutulumun kaybolması sonucu öngörmeyi sağlayabilir ve özellikle takipte PET/BT MM' lu hastaların izlenmesinde gelecek vaad eden bir yöntemdir [13].

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 kemik hastalığı olan hastalarda görüntüleme ve tedavi seçeneklerinin incelenmesi ve bu bilgiler ışığında Türkiye verilerinin oluşumuna katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Multipl Miyeloma, kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu, serum veya idrarda monoklonal protein bulunması ve bu monoklonal proteinle ilişkili uç organ hasarı ile karakterize neoplastik bir plazma hücre hastalığıdır. Plazma hücreleri genellikle monoklonal immüoglobulinler veya immüoglobulin hafif zincirleri sekrete ederler (M proteini). Normal immüoglobulin sentezi bozulmuştur. Nadir olgularda serum ve idrarda monoklonal M proteini tespit edilemeyebilir (non-sekretuar). Kemik iliğinde plazma hücrelerini çevreleyen mikroçevrenin hastalık patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir [14].

1844'te Solly, tarihte ilk kayıtlı MM vakasını tanımlanmıştır. Bundan bir sene sonra İngiliz Profesör Henry Bence Jones'un idrarda anormal protein olan Bence-Jones proteinürisini tanımlaması MM konusundaki bilimsel çalışmalara ivme katmıştır. 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 [15][16].

2.1. Etiyoloji

MM'un nedeni bilinmemektedir. Küçük ve bilinmeyen bir kısmının ailesel olduğu öne sürülmüştür [1]. Tarım işçileri ve zirai ilaçlara maruz kalan kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bunun gibi kimya, petrol ve radyasyon endüstrisi çalışanlarında yapılan çalışmalarda da MM için kesin bir risk bulunamamıştır. İmmün sistemin stimülasyonu veya otoimmün hastalıklar ile MM ilişkisi bulunamamıştır. Diğer yandan AIDS'li hastalarda MM'un daha fazla görüldüğü gözlenmiştir. Tütün ve alkol kullanımının, obezitenin, sosyoekonomik koşullar ve kötü beslenmenin MM oluşumunda küçük bir rol oynadığı düşünülmektedir.

2.2. Epidemiyoloji

MM tüm malign hastalıkların yaklaşık %1'ini ve ABD'deki hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'dan fazlasını oluşturur [2]. MM'un insidansı yılda 100000'de 3-4 kadardır. Yaşla birlikte insidans artar. Tanı anındaki ortalama yaş 70'tir. Hastaların %2'si tanı anında 40 yaş altında, %37'si 65 yaş altında, %26'sı 65-74 yaş arasında, %37'si 75 yaş ve üstündedir. Coğrafik olarak görülme sıklığı farklılıklar gösterir.

Geleneksel tedavilerle sağlanan ortalama yaşam beklentisi 3-4 yıldır. Otolog kök hücre transplantasyonu ile birlikte bu süre 5-7 yıl arasında değişmektedir. Yeni tedavi ajanları ile sağlanan 10 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %30'dur [3].

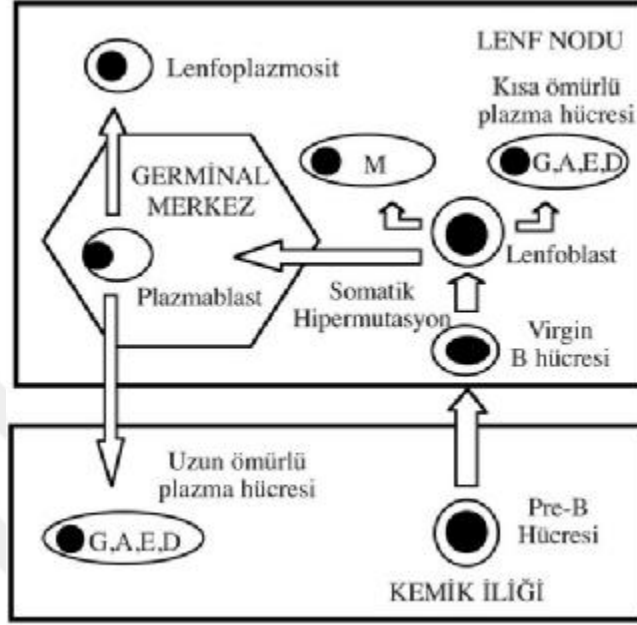
2.3. Patogenez

Plazma hücreleri; kemik iliğinde bulunan lenfoid kök hücreden köken alan B hücrelerinden gelişir. B hücreleri matür naiv B hücreleri oluncaya kadar antijenik olmayan preimmün Ig ler salgılar. Matür naiv B hücreleri periferik kana geçtikten sonra periferik lenfoid organlarda antijenle karşılaşma gerçekleşir. Bu karşılaşmadan sonra farklılaşma ile maturasyonu tamamlanan hücelerden plazma hücreleri oluşur. Antikor üreten plazma hücre oluşumu kemik iliğinde gerçekleşmektedir [17]. Kemik iliğinde, pluripoten hematopoetik kök hücre□den, öncül lenfoid kök hücre gelişir. Pro-B hücresi bilinebilen en öncül lenfoid hücredir. Pro-B hücresinde immünoglobulin (Ig) ağır zincir gen düzenlenmesi oluştuktan sonra bu hücre pre-B hücresi adını alır. Pre-B hücrelerinde sitoplazmik μ (sitoplazmik Ig M ağır zinciri) tespit edilebilir. Bunu hafif zincir gen düzenlenmesi izler. Pre-B hücreleri hafif zincir olarak öncelikle Kappa□yı (κ) oluşturmaya çalışır. Kappa□yı oluşturamayan hücrelerde lambda (λ) yapımı görülür. Hafif zincir gen düzenlenmesi ve Ig hafif zincir yapımı sonrası B hücre zarında ilk kez IgM saptanabilir. Membranda IgM saptanan bu hücre immatür B hücresidir[17]. B hücreleri humoral immüniteden, antikor yapımından sorumludur. Antikorlar immünoglobulin yapısındadır. Antijenik uyarıma karşı B hücreleri, antikor yapan plazma hücrelerine farklılaşırlar. B hücreleri bu şekilde milyonlarca, farklı amino asit dizilimleri ve farklı, özgül, belirli antijen bağlayıcı yer□leri olan antikorlar oluşturma potansiyeline sahiptir.

Hafif zincirin yapılması sonrası ilk oluşan Ig olan Ig M membran immunoglobulin□i olarak yer alır [17]. Matür naiv B hücresi antijenle hiç karşılaşmamış B hücresidir. IgM+, IgD+ matür, naiv B hücresi kemik iliğinden ayrılıp periferik kana geçer ve periferik kandaki B lenfositlerinin çoğunluğunu (%60-70) oluşturur [19]. Matür naiv B lenfositleri periferik lenfoid organlarda antijenik uyarıma yanıt olarak antikor yapan plazma hücreleri ve bellek B hücrelerine dönüşeceklerdir (Şekil 1). IgM, aynı zamanda antijenle karşılaşmada ilk oluşturulan primer immün yanıt immunoglobulindir.

Sonraki antijen karşılaşmalarında daha kısa zaman içinde çok daha kuvvetli yanıtlar (sekonder immün yanıt) ve Ig G, Ig A ve Ig E antikorlarının oluşumu görülür. B hücrelerinden plazma hücrelerine doğru olan gelişiminde antikor üretme yeteneği kazanırken önce kemik iliğinde sonra lenfoid dokuda germinal merkezde olmak üzere belirli DNA değişimleri gerçekleşir. Karşılaşılan antijene en uygun antikorun yapılabilmesi, somatik hipermutasyon olarak bilinen ve birçok kez yinelenen antikor oluşturma süreci ile mümkün olmaktadır. Somatik hipermutasyon ile karşılaşılan antijene en uygun antikoru yapacak B hücresi seçilir. Germinal merkezde genellikle tek baz değişimli nokta mutasyonları ile en uygun variabl

bölgeye sahip antikor oluşturulur. Birçok kez tekrarlanan bu süreçte somatik hipermutasyon ile Ig V bölge genlerinde oluşan DNA modifikasyonu daha özgül yüksek afiniteli antikorlar yapılmasına imkân sağlamaktadır.



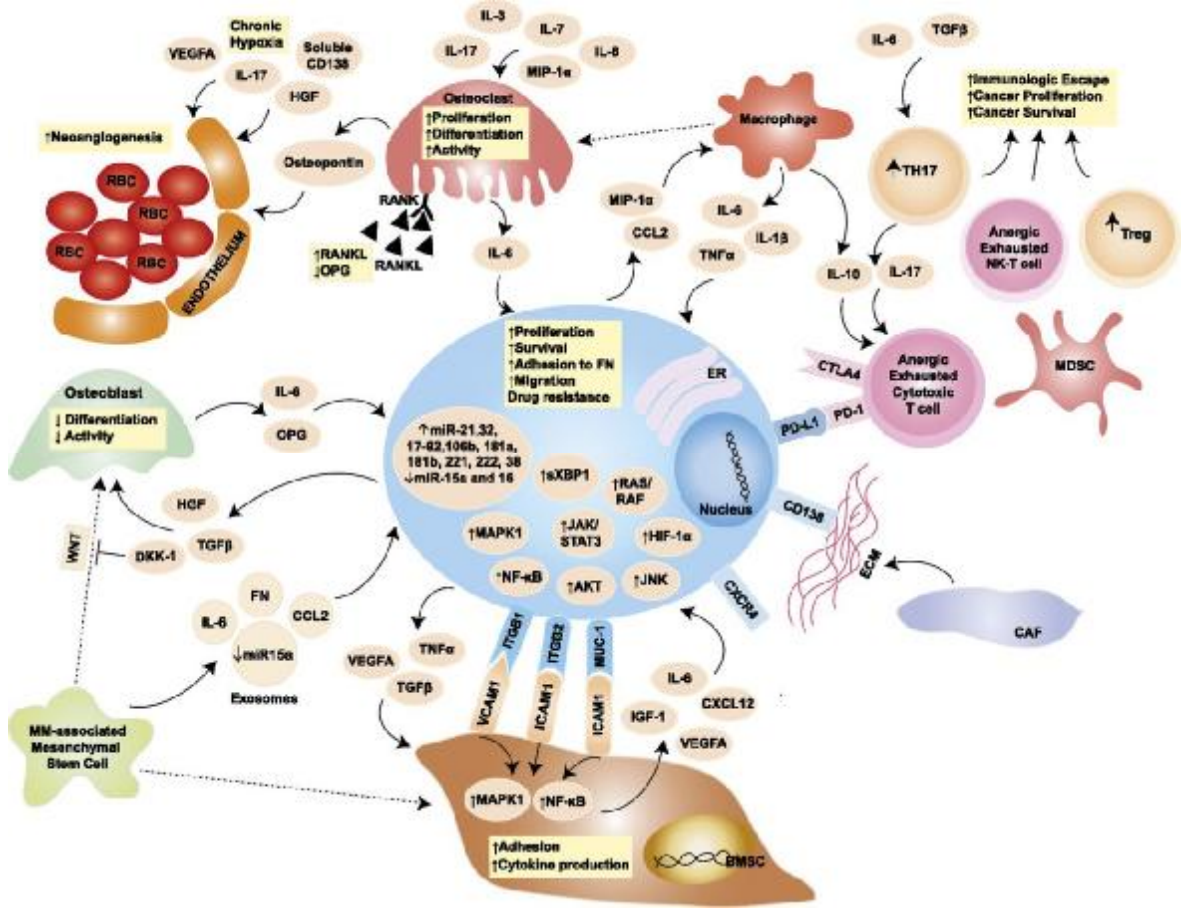
Şekil 1.B Hücrelerinin Pro B Hücrelerinden Plazma Hücrelerine Değın Matürasyonu

Germinal merkezde antijenik uyarıya bağılı lenfosit hücre klonunun seçilmesi, somatik hipermutasyon ve Ig H zincir C bölgesi izotipik değişimi ile yüksek afiniteli antikorların oluşumu afinite matürasyonu olarak bilinmektedir. Afinite matürasyonu olarak bilinen bu süreçte B hücreleri birçok kez antijenle karşılaşmakta somatik hipermutasyon ve immünoglobülin izotipik değişim rekombinasyonu ile DNA modifikasyonları gerçekleşmektedir. Germinal merkezdeki bu DNA değişimleri nedeniyle normal B hücrelerinde immün yanıt sırasında mutasyon görülmesi 106 kat fazladır [17].

2.3.1. Miyelom Plazma Hücreleri

Neoplazi genel olarak, miyelomun belirtisiz ve başlangıç noktası olarak bilinen MGUSden, hastalığın tam olarak ortaya çıkması ve ileri evrelerine değin aşama aşama bir gidiş göstermektedir [20, 21](Şekil 3). Multipl Miyelomda kemik iliğinde yaygın plazmasitozisi oluşturan malign plazma (miyelom) hücreleri genellikle en uç farklılaşma aşamasına erişmiş CD138+ CD56+ CD38+ özellik taşıyan hücrelerdir [22, 23]. İlk onkogenik etkinin ortaya çıktığı premyelom (öncül miyelom) hücresi; germinal merkezde Ig izotipik

değişimini gerçekleştirmiş geç evre bellek B hücresi/plazmablasttır. Daha sonra kemik iliğine yerleşen bu hücrede kemik iliği ortamında ikinci onkogenik etki gerçekleşmektedir [22].



Şekil 2. Miyelom Hücresi - Mikroçevre İlişkileri

Kemik iliği mikroçevresi, premiyelom hücresi nin ilik stroma hücreleri ve hücre-dışı matriks ile ilişkileri miyelomagenesis için büyük önem taşımaktadır (Şekil 2). In vitro çalışmalar kemik iliği mikroçevresinde miyelom hücresi- stroma hücreleri temasının sitokin salgılanmasını uyardığını göstermiştir. Kemik iliği stroma hücreleri, osteoblast ve osteoclast lar başta interleukin -6 (IL- 6, miyelom büyüme faktörü) olmak üzere TNFα, IGF-1, VEGF salgılayarak miyeloma gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar. Miyelom gelişiminde rol oynayan kardinal sitokin, kuşkusuz kemik iliği ve serumda diğerlerine göre çok daha yoğun bulunan IL-6 dır. Normal B hücre matürasyonunda, diferansiyasyon-farklılaşma faktörü olarak iş gören IL-6, miyeloma hücrelerine proliferasyon faktörü olarak

etki göstermektedir [24]. Öte yandan miyelomda sitokin sekresyonuna bağlı olarak anjiogenez artmıştır [20].

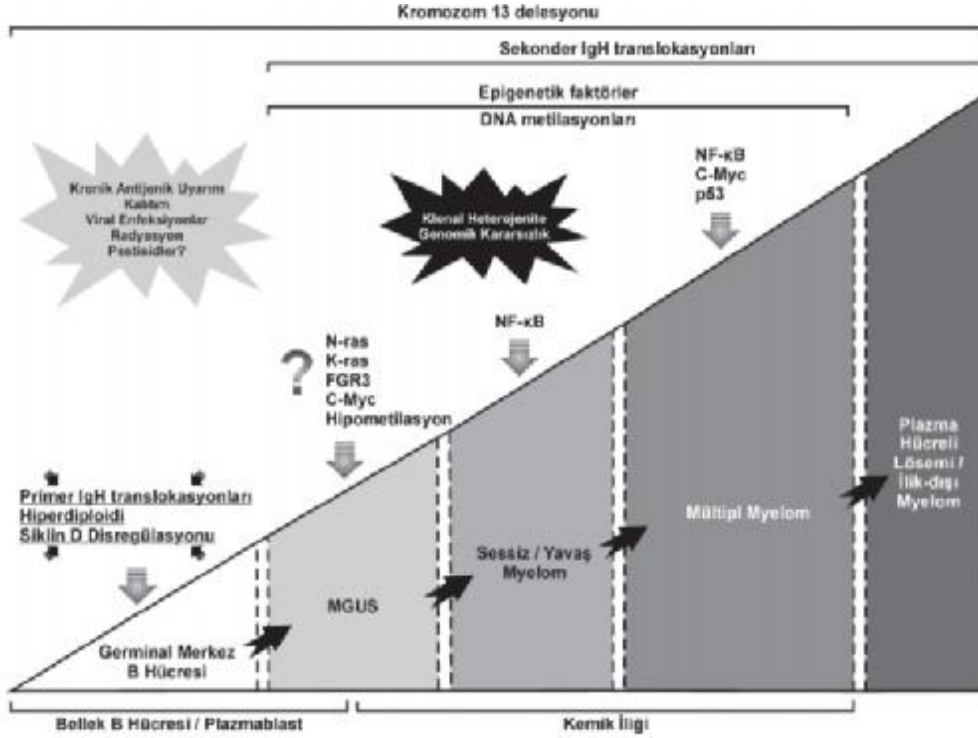
Kemik iliği mikroçevresi ile plazma hücre iletişiminin sağlanmasında ve kemik iliğine ulaşan hücrenin adhezyonunda plazmablastın yüzeyindeki bir çok adezyon molekülünün laminin ve fibronektin ile etkileşiminin rolü vardır. Bu moleküllerden önemlileri “very late antigen-4” (VLA-4, CD49d) ve VLA-5 (CD49e) gibi beta-1 integrin’ler ile lymphocyte function Ag-1 (LFA-1=CD11a) benzeri beta-2 integrin’lerdir. Bu adezyon moleküllerinden biri olan VLA-4, fibronektin için reseptör fonksiyonu olan ve miyeloma hücresinde kuvvetle eksprese edilen bir moleküldür. VLA-4 aynı zamanda VCAM-1 (vasküler adhezyon molekül-1) için de reseptördür. VCAM-1 kemik iliğine plazmablast adhezyonunu sağlamaya yardım eder. Bu adezyonun sağlanmasında VLA-4 ile fibronektin etkileşimi de gereklidir. VLA-4 aynı zamanda H-CAM (homotypic cell adhesion molecules: CD44) ile birlikte stromal hücrelerden IL-6 salınımını uyarmaktadır [24].

Bir diğer önemli mekanizma ise VLA-5 ile fibronektin etkileşimidir. Bu etkileşim plazma hücre apoptozisini indükler [24].

MM’de yukarıda sözü edilen onkogen aktivasyonları, hem plazmablastın plazma hücresine dönüşümünü hem de bu hücrelerin apoptozisini önlemektedir. İmmatür MM hücreleri üzerinde genellikle VLA-5 taşımadığından bu hücreler “apoptozis”den kaçabilmektedir. Böylece differansiyasyon yeteneğini kaybetmiş ve proliferasyona devam eden anormal plazmablastlar kemik iliğinde birikmeye başlar. Bu birikim, miyelom hücre döngüsü uzun olduğundan son derece yavaştır [24, 25].

Anlamı Belirsiz Monoklonal Gamopati (MGUS), miyelomun ilk başlangıç noktasıdır. Monoklonal gamopatinin saptanabilmesi için 10^9 kadar klonal plazma hücresi bulunması gerekir. MGUSlu kişiler zamanla miyelom veya diğer plazma hücre bozukluklarına dönüşebilmektedir. Non IgM MGUS her yıl %1 oranında M. Miyeloma dönüşmektedir. Monoklonal gamopatili kişilerde yapılan izlemlere göre, M. Miyelom, MGUSli olguların yaklaşık yarısında önceleri hiç değişmeden sonrasında birdenbire dönüşüm şeklinde ortaya çıkmış, yarısında ise derece derece ilerleyerek semptomatik miyelom haline gelmiştir [26, 27]. Monoklonal gamopati ile başlayan süreç daha sonra kemik iliğinde plazmasitosizin $\geq 10\%$, M proteini ≥ 3 gm/dl ve hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi, kemik lezyonları (CRAB) yanı sıra yineleyen bakteriyel enfeksiyonlar, hiperviskozite ve amiloidozun kimi zaman eşlik etmesiyle semptomatik M. Miyeloma ilerler. Bu evreye ulaşmış hastaların bir kısmında M proteini 3 gm/dl ve kemik iliği plazmasitozisi $\geq 10\%$ olduğu halde hiçbir semptom yoktur. Bu olgular sessiz miyelom (asemptomatik, smoldering

MM) olgularıdır. Sessiz miyelom olgularında ilk 5 yıl miyeloma dönüş hızı her yıl %10, ikinci beş yılda her yıl %3, sonraki 10 yılda her yıl için %1 ile %2 arasındadır. Sessiz multipl miyeloma benzer şekilde bir ara evre olan yavaş multipl miyelomda ise kemik lezyonları da görülmektedir. Semptomatik intramedüller miyelom ilerleyen aşamalarda ilik dışı miyelom – plazma hücreli lösemiye dönüşebilmektedir [20, 21].



Şekil 3. Germinal Merkez B Hücrelerinin Aşama Aşama Miyeloma Dönüşümü

Multipl miyelom lenfoid follikülde germinal merkezden ayrılan bellek B hücreleri/plazmablastlarda ortaya çıkmaktadır. İlk onkogenik olay, somatik hipermutasyon ve immüoglobulin izotipik değişimi gerçekleştirmiş bellek B hücreleri /plazmablastda ortaya çıktıktan sonra bu öncül miyelom hücresi kemik iliğine gelmekte ve ikinci onkogenik olay kemik iliğinde yerleşmiş hücrelerde gerçekleşmektedir [28]. Germinal merkezde ilk onkogenik olay bugünkü bilgilere göre primer IgH translokasyonu ya da hiperdiploidi etkisiyle iki farklı yoldan oluşur [20, 28].

2.3.1.1. Hiperdiploid Miyelom

M. Miyelomlu olguların yarısını hiperdiploid tümörler (48-75 kromozom) oluşturur. Bunlarda sekiz tek sayılı kromozomda (3,5,7,9,11,15,19,21) multipl trizomiler sık görülür. Diğer yarısını oluşturan nonhiperdiploid tümörler ise (75 kromozom) hypodiploid, pseudodiploid veya subtetraploid olabilir. IgH 14q 32 translokasyonlarının belirgin olarak

daha sık görüldüğü nonhiperdiploid tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir.[20]

2.3.1.2. Primer IgH Translokasyonları

Son yıllardaki genetik çalışmalarda ise multipl miyelomlu olguların yarısında Ig ağır zincir gen translokasyonları (14q 32) saptanmıştır. 14q32 translokasyonları yanısıra del (1p), del(6q), del(8p), del(13q), del(16q), del(22) ve 1q kazanımı saptanabilmektedir (6,19,20). Bu translokasyonların hepsinde 14q32, translokasyon partnerlerinden birini oluşturmaktadır. Bu nedenle transloke olan onkogenin etkisini 14q32 bölgesi yakın alanına yerleşerek ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Multipl miyelomda 14q32 nin beş ayrı translokasyon partneri bulunmaktadır. Bu translokasyonlardan, yaklaşık olarak t (4;14) (4p16, FGFR3/MMSET) %15, t (6;14) (6p21, CCND3) %3, t (11;14) (11q 13, CCND1) %20, t (14;16) (16q23, c-maf) %5 oranında ve t (14;20) (20q11, mafB) çok az bir yüzdede görülmektedir. Hem MGUS hem MMda saptanmış olan primer translokasyonlar nedeniyle aberan IgH yazılımının yol açtığı transloke onkogenler non-hyperdiploid tümörlerde miyeloma patogenezinde başlangıç sebebi olarak tahmin edilmektedir. FISH analizlerinde miyelom klonunda çoğu hücrede 14q32 translokasyonunu saptanmıştır.

2.3.1.3. Klonal heterojente

Klonal plazma hücreleri, CXCL12 eksprese eden kemik iliğindeki nişler için CD34+ hematopoetik kök hücre, B hücre prekürsörleri ve normal plazma hücreleri ile yarışa girmektedir (Şekil2). Klonal plazma hücreleri, MMun ilerlemesine koşut olarak kemik iliği nişlerinde artarken, normal prekürsörler ve normal plazma hücreleri azalmaktadır [29]. Farklı klonlardan biri daha baskın iken, kemoterapi ile duyarlı bir klonun yok edilmesi sonrası başka bir klonun çoğalması ve baskın klon haline gelmesi olanaklar dahilindedir. Bundan dolayı kısmi yanıt, kimi zaman duyarlı klonun ortadan kalkması sonucu dirençli klon veya klonların baskın hale gelmesi sonucunu doğurabilir. Dolayısıyla sitogenetik olarak yüksek riskli durumlarda farklı klonları etkileyebilecek kombinasyon kemoterapileri ardışık sağaltımlara tercih edilebilir [30, 31].

2.4. Tanı, Evreleme Ve Prognostik Faktörler

MM tanısı için kemik iliğinde en az %10 monoklonal plazma hücresi veya biyopsiyle tanı konmuş plazmositom ve serum ve/veya idrarda M proteini (miktar önemli değil) saptanması gerekir. Gerçek non-sekretuar MM tanısı içinse kemik iliğinde en az %30 monoklonal plazma hücresi veya biyopsiyle tanı konulmuş plazmositom olmalıdır [32]. MM, miyelom ilişkili doku veya organ disfonksiyonunun olup olmamasına göre semptomatik ve asemptomatik MM olarak sınıflanabilir. Miyelom ilişkili organ hasarları, hiperkalsemi

(serum kalsiyum düzeyi $>11,5$ mg/dL), renal yetersizlik (serum kreatinin değerinin >2 g/dL olması), anemi (hemoglobin <10 g/dL veya normal aralığın alt sınırından <2 g/dL olması), ve kemik hastalığıdır (litik lezyonlar, ciddi osteopeni veya patolojik fraktürler) [33]. Renal yetersizlik tanı anında hastaların %20-40'ında bulunur ve sebepleri aşırı protein yükü, hiperkalsemi, dehidratasyon ve nefrotoksik ilaçlara bağlı doğrudan tübüler hasarıdır [2, 34, 35]. Anemi, tanı anında hastaların %73'ünde bulunur ve kemik iliği infiltrasyonu ve varsa renal yetersizliğe ikincil olabilir [36]. Kemik lezyonları yeni tanı MM hastalarının %80'inde tespit edilir ve bir çalışmaya göre hastaların yaklaşık %56'ında kemik ağrıları vardır [34]. Enfeksiyon riski aktif hastalık sırasında yüksekken, tedavilerle hastalık kontrolü sağlandıktan sonra genellikle normale döner [37]. Hiperkalsemi ise sık görülen bir organ hasarı değildir [2].



Tablo 1. Durie-Salmon evreleme sistemi

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

Tanı için önerilen test ve değerlendirmeler; anamnez, fizik muayene, hemogram, rutin biyokimyasal testler, serum ve idrar protein ve immünfiksasyon elektroforezleri, kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu, konvansiyonel sitogenetik ve floresans in situ hibridizasyon (FISH) ve immunfenotipleme analizleri yer alır [38]. Miyelom ilişkili kemik hastalığının tespiti için standart yöntem, vertebralar, kafatası, göğüs, pelvis, humerus ve femur düz grafilerinin değerlendirilmesidir. Manyetik rezonans (MR) incelemesi, kemik grafileri normal olmasına rağmen ağrısı olan hastalar ile, düz grafilerde plazmositom varlığını düşündürecek bulguların saptandığı tüm hastalara uygulanmalıdır. Bunun yanında günümüzde Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) de MM'da kemik tutulumunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. PET'in bir üstünlüğünde plazmositoları atipik yerleşimli olsa bile saptayabilmesidir. Kord basısı düşünülen tüm hastalarda seçilecek acil görüntüleme yöntemi MR veya Bilgisayarlı Tomografi (BT) incelemeleridir [39].

Evreleme için Uluslararası Evreleme Sistemi'nde (ISS) yer alan beta-2 mikroglobulin ve albümin değerlerine bakılır. Bu evreleme sistemine göre, beta-2 mikroglobulin $<3,5$ mg/L ve albümin $\geq 3,5$ g/dL ise evre 1, beta-2 mikroglobulin $<3,5$ mg/L ve albümin $<3,5$ g/dL veya serum albümin düzeyine bakılmaksızın beta-2 mikroglobulin düzeyinin $\geq 3,5$ - $<5,5$ mg/L arasında olması evre 2, serumbeta-2 mikroglobulin düzeyinin $\geq 5,5$ mg/L olması evre 3 hastalık olarak değerlendirilir (29). 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.

Tablo 2. Uluslararası evreleme sistemi (ISS)

Uluslararası evreleme sistemi	
Evre I	Serum $\beta 2$ mikroglobulin $< 3,5$ mg/L ve albumin $\geq 3,5$ g/ dl
Evre II	Evre I ve III ölçütlerini karşılamayan
Evre III	Serum $\beta 2$ mikroglobulin $> 5,5$ mg/L

Prognozu etkileyen 2 önemli parametre; hastanın performans durumu ve yaşıdır. Hasta yaşının 60-70 yaşından küçük olması sağkalımın uzun olması açısından önemli bir faktördür. 80 yaş veya üstü yaşta MM tanısı almak tek başına kötü prognoz kriteridir. Hastanın performansı ve yaşam kalitesinin kötüleşmesiyle birlikte prognozun kötüleştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [40, 41].

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 [40].

Konvansiyonel sitogenetik incelemede herhangi bir anormallik saptanan hastalardaki prognoz, normal karyotipe sahip hastalardakine göre daha kötüdür [38]. Ama özellikle immünoglobulin ağır zincir bölgesinde FISH ile tespit edilen t(4;14) translokasyonu ve 17p13 delesyonunun varlığı, kötü prognozla ilişkilidir.

Kromozom 1 anomalileri de olumsuz gidiş belirteçleri arasında yer almaktadır [42]. Gen ekspresyon profili ve gen kopya sayısı analizlerinin prognoz belirlemedeki yerlerine ilişkin çalışma sonuçları umut verici olmakla birlikte, daha büyük ölçekli çalışma sonuçları beklenmelidir [38].

2.5. Klinik Bulgular

MM'lu hastalarda görülen klinik bulgular değişiklik göstermektedir.

Bunları özetlemek gerekirse:

Kemik hastalığı ile ilgili olanlar

Böbrek yetmezliği ile ilgili olanlar

Anemiye bağlı semptomlar

Hiperkalsemiye bağlı semptomlar

Rekürren enfeksiyonlara bağlı semptomlar

Hiperviskoziteye bağlı olanlar

Spinal kord ve sinir basısına bağlı semptomlar

Genel hastalık semptomları

2.5.1. Kemik Hastalığı

Multipl miyelomda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri kemik hastalığıdır. Miyelom, reaktif kemik oluşumunun eşlik etmediği osteolitik kemik yıkımı ile karakterize olup, bu da yaygın litik lezyonlarla ortaya çıkar. Osteolitik kemik lezyonları kemik ağrısı, hiperkalsemi, patolojik fraktür ve fonksiyonlarda azalmaya neden olur. Osteopeni de ağrı ve kemik fraktürüne yol açan sık bir bulgudur. Vertebral kollaps, sırt ağrısı, kifoz, boy kısalması, sinir kökü ve kord basısıyla sonuçlanan tümöral bir kitle nedeniyle ortaya çıkabilmektedir. Parapareziler dahil diğer nörolojik defisitler miyelom kemik hastalığının en önemli sonuçlarıdır [43].

Miyelomlu olguların %80-90'ında iskeletle ilişkili komplikasyonlar görülmektedir. Hastaların %75-80'inde ağrı, %50'sinde omurga kemikleri problemi, %30'unda omurga dışı kemiklerde problem görülmektedir [44]. Kemik lezyonları hastaların %93'ünde multipl, tek lezyon ise %3'ünde saptanır. Osteopeni ise olguların %60'ında görülmektedir. Kemik destrüksiyonu vertebral kolon, kafatası, kostalar, pelvis ve uzun kemiklerde veya herhangi bir kemikte olabilmektedir [45]. Kemik yıkımının artması (osteoklastik aktivitenin artması sonucunda) ve yeni kemik yapımının azalması (osteoblastik aktivitenin azalması sonucunda) ile miyelom kemik hastalığı ortaya çıkar. Kemik hastalığı tanı anında MM hastalarının %60'ında mevcuttur [2].

Miyeloma bağlı kemik yıkımında nükleer faktör kappa B (RANK), onun ligandı (RANKL), osteoprotegerin (OPG) ve makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa'nın osteoklast aktivasyonunda rolleri gösterilmiştir. Miyelom kemik hastalığının oluşum mekanizması; otonomi kazanmış olan plazma hücresi üzerindeki VLA-4 ile stroma hücresi üzerindeki VCAM-1 etkileşimi sonrası çeşitli sitokinlerin salınması ve bu sitokinlerin osteoklastik

aktivite artışına ve osteoblastik aktivite azalmasına sebep olması şeklinde özetlenebilir [11, 46]. Bu moleküller miyelom kemik yıkımının biyolojisinin yanında aynı zamanda tümör büyüme ve yaşamında yeni anti-miyelom tedavi gelişimi için de yeni hedefler yaratmaktadır. Bu moleküller;

RANKL (Receptör Activatör Of Nf-Kb Ligand)

TNF ailesinin bir üyesidir. Normalde osteoblastlardan ve T lenfositlerden salınır. Normal plazma hücrelerinde çok düşükken malign plazma hücresinde çok fazla salgılanır. Reseptörü ise RANK' tır ve osteoklast prekürsörleri, kondrositler ve olgun osteoklastlarda bulunur. RANKL-RANK bağlantısı sonuçta preosteoklastların olgunlaşması ve yaşam süresinin uzamasına aynı zamanda NF-KB yolağının aktivasyonuna yol açar ki buda diğer sitokinlerin salgılanmasını uyarır. Proteozom inhibitörlerinin bu yolağı baskıladığı ve osteoklast aktivasyonu azalttığı gösterilmiştir [46-48].

Osteoprotegerin(OPG)

Osteoblastik hücreler ve stroma hücrelerinden salgılanan RANKL'ın bir reseptör antagonistidir [48]. Normal kemik turnoverı RANKL/OPG' nin dengesi gereklidir. Ancak MM'da plazma hücreleri hem RANKL aktivasyonu hemde OPG baskılanması yaparak kemik hastalığı oluştururlar.

Ayrıca plazma hücresi CD138 (syndecan-1) sentezi ile OPG'nin hücre içine alınmasını ve lizozomal enzimler tarafından yıkılmasına yol açar. Bütün bunların sonucunda RANKL/OPG oranı bozulur ve bu dengesizlik miyelomada ki kemik hastalığının patogenezinde temel noktayı oluşturur. Bunların yanında plazma hücrelerinin osteoblastlarla bağlanması M-CSF, IL-6,IL-11,IL- 1B,bFGF(basic fibroblast growth factor) salınmasına yol açar.

IL-6

Kemik iliği stromal hücrelerinden üretilen Interleukin-6 hem osteoklast hem de miyelom hücresi için büyüme faktörüdür. Onları apoptozisten korur ve proliferere olmalarını sağlar. Osteoklast yapımında IL-6'nın primer etkisi olgun osteoklasta dönüşünü sağlayan erken osteoklast öncüllerinin havuzunu artırır.

IL-3

IL-3, MIP-1 alfa ya da RANK ile karşılaştırıldığında kemik rezorpsiyonu ve osteoklast formasyonunu önemli derecede artırır. IL-6'dan bağımsız olarak miyelom hücrelerinin büyümesini de uyarır.IL-3, miyelom hastalarının kemik iliği mikroçevresinde artmıştır ve kemik yıkımını artırır. Tümör hücresinin büyümesini de artırır.

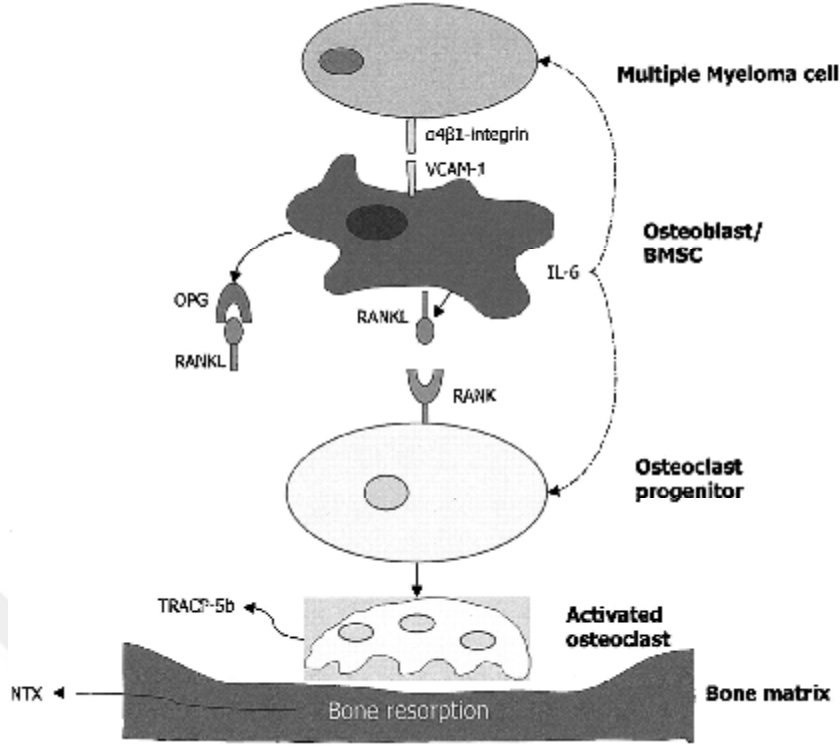
Makrofaj İnflamatuar Peptid-1- Alpha (MIP-1 Alfa)ın Rolü

Hücre adezyonu ve göçünden sorumludur. Osteoklast öncülleri, monosit, monosit benzeri hücreler için kemotaktik rol alır. Miyelom hücrelerinde üretilir ve doğrudan osteoklast yapımını CCR1 ve CCR5 reseptörleri ile uyarır. MIP-1 alfa osteoklast yapımını da uyarır. Miyelomda kemik hastalığında kan düzeyi artar ve bu kötü prognoz ile ilişkilidir.

CCR1 blokajı invivo miyelom kemik hastalığı olan hayvan modellerinde tümör yükünü ve kemik erimesini azaltmaktadır [49].

Multipl miyelomda aynı zamanda osteoblastlar inhibe olur. Bundan dolayı kemik rejenerasyonu gerçekleşemez. Miyelom hücrelerinin Dickkopf 1 (DKK-1) proteinini ürettiği ve bu proteinin, osteoblast farklılaşmasında önemli rolü olan Wnt sinyal yolunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Kemik hastalığının yaygınlığı ile DKK-1in gen ekspresyonu beraberdir. Miyelom hücreleri tarafından üretilen bu solübl faktörler osteoblast farklılaşmasını baskılar ve tam remisyondaki hastalarda bile iyileşemeyen kemik lezyonlarını açıklar. [11, 46, 50, 51].

Bütün bu patogenetik bozuklukların sonucu olarak; belirgin artmış osteoklastik aktivite, bozulmuş stromal çevre ve belirgin azalmış osteoblastik aktivite miyelomdaki kemik hastalığının temel patogenetik taşlarını oluştururlar. Buradaki en önemli patogenetik mekanizma bozulmuş RANKL/OPG dengesidir.



Şekil 4. MM ' da kemik hastalığı patogenezi

2.5.2. Böbrek Yetmezliği

Multip l Miyeloma hastalarında tanı anında hastaların yaklaşık %25'inde serum kreatinin değeri 2 mg/dl nin üzerindedir. Böbrek yetersizliği tanı ve prognostik değer taşıyan bir bulgudur. 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 miyelom böbreği olarak adlandırılır [52]. Böbrek hasarının tedavi ile geri dönüşüm olasılığı %50'den fazladır [53].

Yapılan çalışmalarda MM hastalarında böbrek yetmezliğinin birden fazla nedenle oluştuğu ortaya konmuştur.

Hafif zincir salınımı(Miyelom böbreği)

İmmünglobulin depo hastalığı (Amiloidoz, immünglobulin depo hastalığı)

Tubuler fonksiyon bozukluğu(Kazanılmış Fanconi sendromu)

İyileşmeyi olumlu etkileyen etmenler ise;

Serum kreatininin 4 mg/dl'den,

Kalsiyum değerinin 11,5 mg/dl'den,

Proteinürinin 1 gr/dl □den az olması

Erken ve etkili hidrasyondur [54].

Ağır böbrek yetersizlikli ve dializ ile 2 ay yaşayabilen hastalarda tedaviye yanıt %40 olarak verilmiştir [55].

Hafif zincir hastalığı, IgD miyelom, hiperkalsemi, dehidratasyon, hiperürisemi, nefrotoksik ilaç ve bifosfonat kullanımı böbrek yetersizliği gelişim riskini artıran etmenlerdir [56]. Miyelomlu olguların otopsilerinde en sık rastlanan bulgu tubüler atrofi ve fibrosistir. Tubuler hyalen silendir %62, tubuler epitelyal hücre reaksiyonu %42, akut ve kronik pyelonefrit %20, plazma hücre yayılımı ve amyloid birikimi %10 olguda görülmüştür [57].

2.5.3. Anemi

Anemi MM hastalarında en sık görülen klinik bulgudur. Hastalığın tanısı sırasında %40-73 oranında saptanır [2, 58]. Hastaların %82'sinde görülen halsizlik ve güçsüzlük gibi bulgulardan sorumludur. Anemi genellikle normokrom normositerdir. Nadiren makrositik ve mikrositik özellik gösterebilir. Mayo□nun 1027 hastasında %9 makrositik, %1 mikrositik özellik görülmüştür [2]. Serum immunoglobulin düzeyi yüksek olan hastalarda periferik kan yaymasında rulo formasyonu görülebilir [59].

Miyelomda gelişen anemi etyolojisi çok etkenlidir. Miyelom plazma hücreleri kemik iliğinde yol açtıkları yayılım ile eritropoezi daraltırken, diğer taraftan kemik iliği stromal ve endotel hücrelerinden interlökin- 6 salınımı yolu ile eritropoeze engel olurlar. Böbrek yetersizliği söz konusu ise eritropoetin eksikliği de anemiye katkıda bulunur. Tedavi alan hastalarda aneminin gelişmesinde kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu kemik iliği baskılanması da başka bir etmen olarak rol oynar. Ayrıca demir, vitamin B 12, folik asid eksiklikleri ve otoimmün hemoliz, hipotiroidi gibi anemiye yol açan diğer nedenler de tabloya eklenmiş olabilir.

2.5.4. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi miyelomun tanı değeri taşıyan, tümör yükünü ölçen ve organ hasarını gösteren önemli bir bulgusudur. %18-30 olguda görülür. Hiperkalsemi tanımı için serum kalsiyum düzeyinin 11 mg/dl□den büyük olması gerekir. Yaklaşık %13 vakada 11 mg/dl'den yüksektir. Halsizlik, konstipasyon, bulantı ve konfüzyona neden olur.

Hiperkalsemi, kemik rezorpsiyonu ve osteolizis sonucu ekstraselüler sıvıya kalsiyum akışı nedeniyle oluşmaktadır [60]. Böbrek bozukluğu ve artmış böbrek tubuler kalsiyum geri emilimi de bu etkiye katkı sağlamaktadır. PTHrP seviyeleri ile ilişkisiz gözükmektedir [60].

2.5.5. Monoklonal Proteinler

Miyelomlu hastaların ancak %3'ünün non-sekretuar olduğunu düşünürsek, miyelomun olmazsa olmazlarından biri serum ve/veya idrarda monoklonal protein varlığıdır [2, 61]. MM hastaların %97'sinde tanı sırasında serumda veya idrarda saptanır. M proteini hastalığın tanısında, evrelemede, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve tedaviden sonrası relapsların saptanmasında kullanılır. Mayo'nun 1027 olgusunun immünglobulin cinslerine göre dağılımında; IgG %52 ile en sık görülen tipdir. Bunu %20 ile IgA, %16 ile hafif zincir hastalığı takip etmektedir. IgM %1, IgD ise %2 oranlarda görülmüştür [2]. Miyelomda monoklonal protein varlığı yanında, immün paralizi olarak tanımlanan poliklonal immünglobulin azalması mevcuttur. Immün paralizi miyelomda görülen sık ve ağır enfeksiyonların ana sebebidir. Hastalığın başlangıcında genellikle Streptococcus pneumonia ve Haemophilus influenza en sık karşılaşılan etken iken, hastalığın geç dönemlerinde gram negatif bakteriler ve Staphylococcus aureus enfeksiyonlarına daha sık rastlanır [62].

2.5.6. Tekrarlayan Enfeksiyonlar

Miyelomda doğrudan hastalığın enfeksiyona yol açmasının değişik nedenleri vardır. Bunlar şöyle sıralanabilir:

1. Hipogamaglobulinemi: miyelomlu olguların yaklaşık yarısında saptanır. Hipogamaglobulinemi; diğer hematolojik malignitelerden farklı olarak kapsüllü bakteri enfeksiyonlarının (H. influenza, pnömokok, menengokok enfeksiyonlarının) sıklığını artırır.
2. T-hücrelerinde ve NK hücrelerinde sayısal ve işlevsel bozukluklar: CD4:CD8 dengesizlikleri, Th1:Th2 oran bozuklukları gibi,
3. Dentritik hücre işlevlerinde sorunlar,
4. Renal yetmezlik sonucu immün sistemin etkilenmesi,
5. Hastalığın genellikle ileri yaşlarda görülmesi nedeni ile yaşlılığa bağlı immün sistemdeki ek sorunlar,
6. Miyelom sonucu ortaya çıkan depo hastalıklarına (amiloid ve hafif zincir depolanması) bağlı çoklu organ yetmezliği.

2.5.7. Hiperviskozite

Mayo'nun miyelomlu hastaların %7'sinde hiperviskozite saptanmıştır [2, 61]. Hiperviskozite, cilt ve mukoza kanamalarına, retinada venöz dolgunluk ve kanamalarla karakterli değişiklikler, bulanık görmeye, nörolojik semptomlara, nefes darlığına, plazma volüm artışı ile konjestif kalp yetersizliğine neden olabilmektedir.

2.5.8. Periferik Nöropati

Periferik nöropati hastalığın kendisinden dolayı olabileceği gibi, daha çok multipl miyelomun tedavisi ile ilişkilidir. Miyelomun güncel tedavisinde sık olarak yer alan iki yeni ajan talidomid ve bortezomibin doz sınırlayıcı en önemli yan etkisi periferik nöropatidir. MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) nöropatinin en sık eşlik ettiği plazma hücre hastalığıdır. Monoklonal gammopati'lere (MG), özellikle IgM MGUS'lu hastalara eşlik eden nöropati, genellikle distal, duysal simetrik nöropatidir. Nöropatinin etyolojisinde otoantikor özelliği gösteren, sinir yapıların myelin kılıfının yapılarına karşı gelişen reaktif monoklonal protein sorumlu bulunmuştur. Bunlar arasında en önemlisi myelin yapısında bulunan glikoproteine (myelin associated glicoprotein) karşı oluşan reaktif anti-MAG antikorlardır. Bu antikorlar eşliğinde gelişen nöropati genellikle demyelinizan karakterdedir [63].

2.5.9. Hemostatik Bulgular

Multipl miyelomum klinik seyrinde kanama eğilimi trombozdan daha sık görülmektedir. Kanama eğilimi trombositopeni, monoklonal protein-trombosit etkileşimi veya monoklonal protein-pıhtılaşma faktör etkileşimi, üremi ve hastalık son döneminde hastalık tablosuna eklenen yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu nedeni ile görülebilmektedir ve hastaların yaklaşık üçte birinde ortaya çıkar [64, 65]. Miyelomlu olgularda artmış tromboz riski de söz konusudur [64, 66, 67]. Tromboz sıklığında artmanın nedeni ise tam olarak bilinmemekle beraber Protein S eksikliği, kazanılmış protein C direnci ve monoklonal proteinlerin lupus antikoagülanı oluşturması gibi trombofilik özellikler gösteren miyelomlu olgular da bildirilmiştir [64].

2.6. Tedaviye Yanıt

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

Sıkı tam yanıt (sCR)

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

Tam yanıt (CR)

Serum ve idrar immünfiksasyon negatif ve yumuşak doku plazmositomlarında 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 ≥ 90 azalma ve idrar M protein düzeyi < 100 mg/24 saat

Kısmi yanıt (PR)

Serum M proteininde ≥ 50 azalma ve idrar M proteininde ≥ 90 azalma veya < 200 mg/24 saat düzeyine düşme.

Serum-idrar M proteinleri ölçülemezse etkilenen ve etkilenmeyen serbest hafif zincir düzey farkında ≥ 50 azalma veya bunlar da ölçülemiyorsa kemik iliği plazma hücresinde ≥ 50 azalma

Stabil hastalık

CR, VGPR, PR veya progresif hastalık kriterlerine uymayanlar

Progresif hastalık

Serum veya idrar M komponentinde ≥ 25 artış.

Yeni kemik lezyonları veya yumuşak doku plazmositoları ortaya çıkması veya varolan plazmositom boyutlarında artış; başka nedene bağlanamayan hiperkalsemi (düzeltilmiş serum kalsiyum $> 11,5$ mg/dl) gelişmesi

Klinik relaps

Yeni yumuşak doku plazmositoları 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 ≥ 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 immün toparlanmayla 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 miyelom 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 miyelom 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 miyelom 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:

- İmmünfiksasyon 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)

Miyelom 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, 69].

2.7. Tedavi

MGUS, SMM ve erken evre asemptomatik MM'lu hastalar erken tedavinin hastalık gidişi üzerine etkisi olmaması sebebiyle tedavisiz izlenir. Sistemik kemoterapi ve tedavi; hastalıkla ilişkili semptomlar veya organ tutulumu geliştiğinde endikedir [70]. Miyelomda tedavi stratejisi temel olarak yaşa göre belirlenir [71].

65 yaşın altında olup, belirgin kalp, akciğer, böbrek veya karaciğer hastalığı olmayan hastalarda güncel tedavi önerisi bortezomib, talidomid veya lenalidomid içeren tedavi şemalarıyla indüksiyon tedavisi verilmesi ve ardından OKİT uygulanmasıdır [72]. Ancak ülkemizde bu ajanların birinci basamak tedavide kullanımı, sadece bazı özel durumlarla sınırlı olduğundan (13q delesyonu varlığı gibi), indüksiyon tedavisi olarak vinkristin-doksorubisin ve dekzametazon içerikli VAD (Vinkristin-Doksorubisin-Dekzametazon) kemoterapi şeması yaygın olarak kullanılmaktadır.

OKİT adayı olmayan 65 yaş üstü hastalarda ise; bortezomib, talidomid veya lenalidomid içeren tedavi şemaları seçilmelidir [72]. Ancak, özellikle de 75 yaş üstü hastalarda bu tedavileri verirken, ilaç toksisitesine bağlı tedaviye ara verme sıklıklarını azaltmak için, daha az yoğunluklu tedavi stratejileri seçilmelidir. Kronolojik yaş ve biyolojik yaş birbirinden farklı olabileceği için, tedavi seçimlerinde, ko-morbid hastalık durumları da göz önünde bulundurulmalıdır [73].

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.

2.7.1. Otolog Kök Hücre Destekli Yüksek Doz Tedavisi Uygulanabilecek Hastalarda Tedavi

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 olmalıdır. Son 10 yıl içinde transplanta uygun hastaların başlangıç (indüksiyon) tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. İmmünmodülatuar ilaçların (IMiDs) ve bortezomibin kullanımından 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 sağlamıştır. Yine yapılan ilk çalışmalar IMiD ve bortezomib tabanlı başlangıç tedavilerinin idare edilebilir bir toksisite ile kök hücre toplama kabiliyetini koruyarak erken mortaliteyi azalttığını göstermiştir [74, 75]. Otolog kök hücre nakli CR oranlarını artırmakta ve miyelomda medyan tüm sağkalımı 12 ay uzatmaktadır [76, 77]. İndüksiyon tedavisine refrakter hastalar otolog transplanttın en çok faydalananlardır [78, 79]. IMiD ve bortezomib içeren indüksiyon tedavileri ile yeni tanı miyelom hastalarında çok iyi kısmi yanıt (VGPR) veya daha iyi yanıt oranları elde edilmekle birlikte, yüksek doz melfalan (YDM) yanıt oranlarında ek bir artış sağlamaktadır [80].

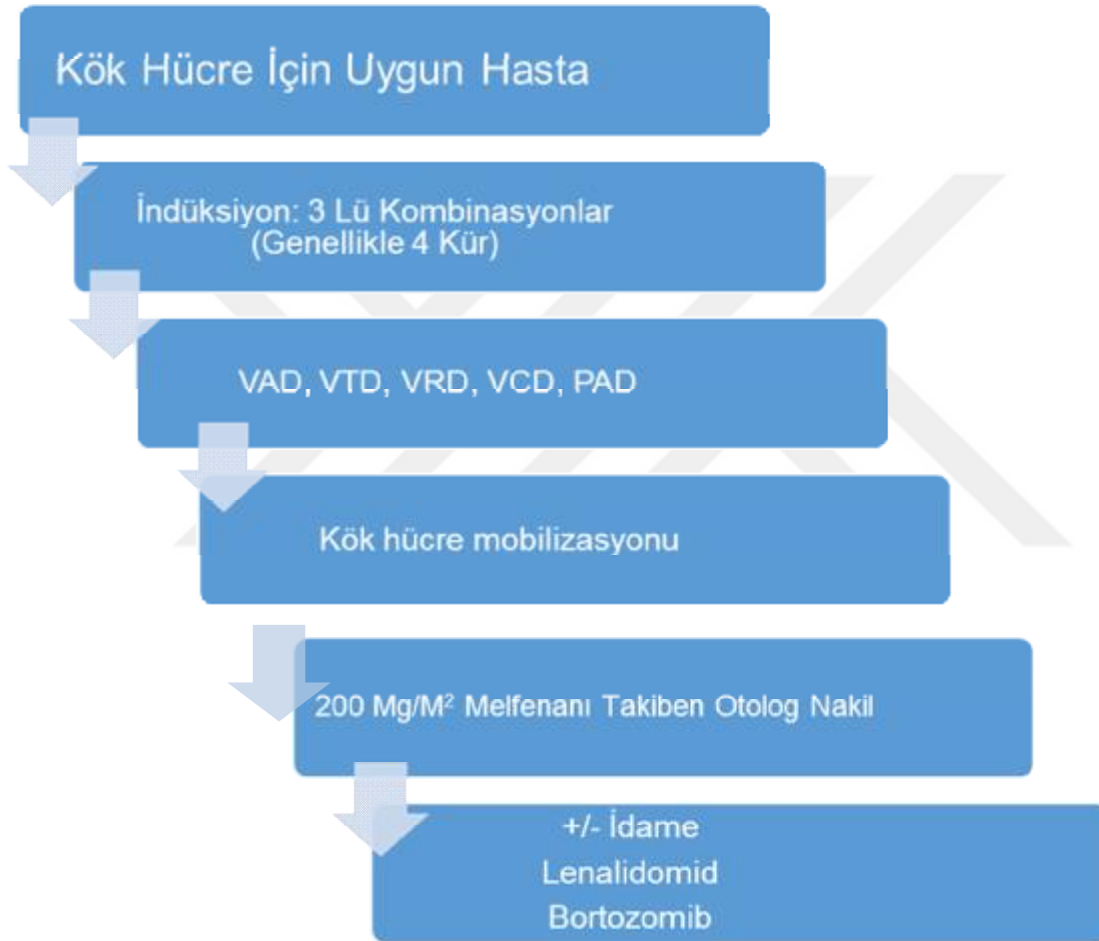
Aşağıda otolog transplantasyon öncesi kullanılabilecek indüksiyon rejimleri sıralanmaktadır:

- VD (Bortezomib/Deksametazon) [81, 82]
- VCD (Bortezomib/Siklofosfamid/Deksametazon) [83, 84]
- PAD (Bortezomib/Doksozobisin/Deksametazon) [85]
- VTD (Bortezomib/Talidomid/Deksametazon) [75, 86]
- CTD (Siklofosfamid/Talidomid/Deksametazon) [87]
- TAD (Talidomid/Doksozobisin/Deksametazon) [88, 89]
- VAD (Vincistine/ Doksozobisin/Deksametazon) [90]

VAD ile indüksiyon tedavisi sonrasında \geq KY elde eden hastalarda kök hücre mobilizasyonu ve sonrasında 200 mg/m² melfalan hazırlama rejimi ile otolog kök hücre nakli yapılmalıdır. Del 13q (+) olan hastalarda indüksiyon tedavisinde bortezomib bazlı rejimler uygulanması önerilmektedir. Başlangıçta böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda da bortezomib ile indüksiyon tedavisi uygun bir seçenektir.

Post transplant 3. ayda yapılan değerlendirmede VGPR gösteremeyen hastaların 2. bir transplanttın fayda görebilecekleri görülmüştür [91, 92]. 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 [93, 94]. 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 [95, 96]. Bununla birlikte yüksek riskli hastalarda tedavisiz izlem yerine idame tedavi önerilebilir [97].



Şekil 5. Otolog Kök Hücre Adayı Olan Hastada Tedavi Algoritması

2.7.2. Transplant Adayı Olmayan Hastalarda Tedavi

Bu hastalarda uygulanması önerilen, üçlü kombinasyon olarak, MP kombinasyonuna talidomid (6-12 siklüs), bortezomib (9 siklüs) veya lenalidomid (9 siklüs) eklenmesi veya progresyona kadar lenalidomid deksametazon tedavisinin verilmesi şeklindedir [73].

MP rejimine talidomid eklenmesi (MPT), daha fazla yanıt oranı, daha fazla progresyonsuz sağkalım oranları sağlamıştır [98, 99]. 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 [80]. Siklofosfamid-talidomid-deksametazon (CTD) yaşlı hastalarda azaltılmış dozda kullanılmıştır [99].

Bortezomib ile MP kombinasyonu (MPV) geniş bir faz III çalışmada (VISTA) MP'ye karşı CR, progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalım dahil bütün karşılaştırmalarda daha üstün bulunmuştur [100, 101]. MPV rejimi ile tedavinin orijinal çalışmada olduğu gibi 54 hafta ile sınırlandırılması önerilmektedir [80]. Randomize çalışmalarda görülen toksiteler dikkate alınarak çok yaşlı ve düşkün hastalarda tedaviye MP ile başlanarak, klinik gidişe göre talidomid ve bortezomib sonradan eklenebilir [80]. 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 [102, 103]. Lenalidomid transplant yapılmayan yeni tanı hastalarda MP ile kombine olarak da (MPR) kullanılmıştır [104].

Böbrek yetmezliği olan hastalarda bortezomibin eliminasyonu renal klirensden bağımsız olduğu için tavsiye edilir [71, 80, 84]. Talidomid de bu hastalarda kullanılabilir. Ancak Lenalidomid dozu renal klirens göre ayarlanmalıdır [84].

Yüksek venöz tromboz riski olan hastalarda da bortezomib tercih edilebilir. Yüksek risk sitogenetiği olan hastalarda bortezomib etkin bir tedavi ajanı olarak kabul edilmektedir [84, 105]. Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda ise “del 17p” kötü bir prognostik özellik olarak öne çıkmıştır [84].

Polinöropatisi olan hastalarda Lenalidomid ilk tedavi tercihi olabilir. Polinöropatisi olan ve bortezomibli rejim alan hastalarda bortezomib uygulaması haftada iki yerine haftada bir olarak değiştirilebilir [106].



Şekil 6. Otolog Kök Hücre Adayı Olamayan Hastada Tedavi Algoritması

2.7.3. Nüks veya Dirençli Hastalarda Kurtarma Amaçlı Tedaviler

İlk indüksiyon tedavisinin tamamlanmasından 6 ay sonra nüks geliyorsa hastalar aynı indüksiyon tedavisi ile tedavi edilebilirler. Kısa süreli bir remisyon durumunda farklı bir tedavi önerilmelidir. Ayrıca ilaçlara bağlı toksisitelerin varlığı da tedavi seçimini belirleyebilir. Örneğin ilk tedaviden kalan bir periferik nöropati durumunda lenalidomid bazlı bir tedavi kombinasyonu tercih edilebilir. Tromboembolik olay öyküsü varsa veya hasta kardiyovasküler 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) [107, 108]

DT-PACE (Deksametazon /talidomid- sisplatin/ doksorubisin/ siklofosfamid/ etoposid)[109]

Bortezomib Bazlı Rejimler

VD (Bortezomib/ deksametazon) [110]

PAD (Bortezomib/ doksorubisin/deksametazon) [111]

CVD (Siklofosfamid/bortezomib/deksametazon) [112]

Lenalidomid Rejimleri

RD (Lenalidomid /deksametazon) [113, 114]

CRD (Siklofosfamid / lenalidomid/ deksametazon) [115]

Yeni Tedavi İlaçları İle Kombine Rejimler

VDT (bortezomib/ deksametazon/ talidomid) [116]

VRD (bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon) [117]

Diğer Rejimler

C-VAD (siklofosfamid/ vincristin/ doksorubisin/ deksametazon) [118]

CEP (deksametazon/ siklofosfamid/ etoposid/ sisplatin) [119]

2.7.4. 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 [120][121].

2.7.5. Allojenik Transplantasyon

Allojenik transplantasyonun miyelomdaki yeri, sağkalım avantajı konusunda yeterli kanıt olmaması ve yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle tartışmalıdır [122]. Miyeloablatif tedavilerde mortalite % 30'un altında değildir [123]. Düşük intensiteli allograftlarda transplantla ilişkili mortalite daha düşük olmasına rağmen progresyonsuz sağ kalım (nüks oranının miyeloablatiflere göre iki misli olması nedeniyle) daha düşüktür [124].

Allo transplant öncesi hastalığın kemosensitif olması, erken hastalık döneminde transplantasyon ve hastanın genç yaşta olması daha iyi hastaliksız ve tüm sağkalım sağlamaktadır [122].

2.7.6. 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, miyeloma 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 hastalarda 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 [125].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

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

Bu amaçla 2005 ile 2015 yılları arasında Erişkin Hematoloji Kliniği'nde MM tanısı ile izlenmiş ve halen izlenmekte olan 195 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Sadece tedavi endikasyonu bulunan ve dosya kayıtlarına tam olarak ulaşılabilenler çalışmaya alındı. Hastalar serum kalsiyum düzeyi, ldh, total protein, albümin, hemoglobin, paraprotein düzeyleri, litik lezyon varlığı ve ulaşılabilenlerde $\beta 2$ 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. Hastaların tedaviye verdikleri yanıt değerlendirmesinde IMWG yanıt kriterleri kullanıldı.

3.1. İstatistiksel 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, MannWhitney 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 ile yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS programının 23.0 versiyonu ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

MM tanısı alan 195 hastanın ortanca yaşı 59 olup (29-89), 109'u (%55,9) erkek, 86'sı (%44,1) kadındı. M protein atılımına göre tanı tipleri incelendiğinde; 68 hastada IgG Kappa (%34,7), 31 hastada IgG Lambda (%15,9), 27 hastada IgA Kappa (%13,8), 18 hastada IgA lambda (%9,2), 13 hastada Kappa hafif zincir (%6,7), 13 hastada Lambda hafif zincir (%6,7), 10 hastada soliter plazmasitom (%5,1), 8 hastada multipl osseoz plazmasitom (%4,1), 6 hastada nonsekretuar (%3,1), 1 hastada ise IgM lambda (%0,5) olarak saptandı.

Hastaların % 11,7'si (n=22) tanıda Durie-Salmon Evre 1, % 25,5'i (n=48) Evre 2 ve % 60,5'i (n=118) Evre 3 hastalığa sahipti. Hastalardan %3,7 (n=7) sinin ise Durie-Salmon evresi bilinmemekteydi. Hastalar böbrek yetmezliği açısından değerlendirildiğinde kreatinin düzeyi 2 mg/dl ve üzerinde olan 41 hasta (% 21) olduğu görüldü. Bu 41 hastanın 32'si Durie-Salmon Evre 3B, 7'si Durie-Salmon Evre 2B ve 2'si Durie-Salmon Evre 1B idi.

Hastaların İSS evrelerine bakıldığında β -2 mikroglobulin bakılan 166 hastanın 47'si (%24,1) ISS Evre 1, 53'ü (%27,2) ISS Evre 2, 66'si (%33,8) ISS Evre 3 hastalığa sahipti. 29 hastanın (%14,9) ise tanı sırasında β -2 mikroglobulin düzeyi bilinmediği için ISS evresi elde edilemedi.

Tablo 3. Hastaların tanı anındaki evreleri

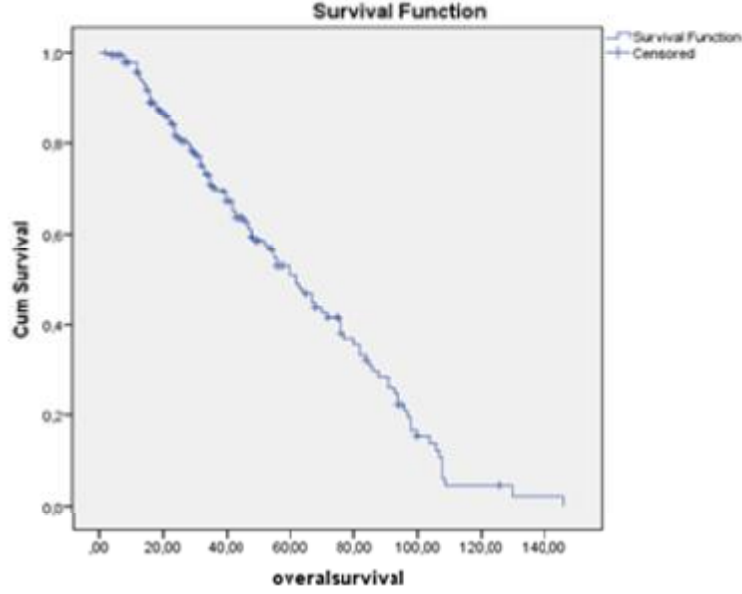
	Durie-Salmon Evresi		ISS Evresi	
	N	%	N	%
Evre 1	22	11,3	47	24,1
1A	20	10,3		
1B	2	1		
Evre 2	48	24,6	53	27,2
2A	41	21		
2B	7	3,6		
Evre 3	118	60,5	66	33,8
3A	86	44,1		
3B	32	16,4		

Çalışmaya alınan 195 hastaya verilen ilk sıra kemoterapilere bakıldığında ilk sıra tedavide 104 hastanın VAD(%53,3), 38 hastanın Siklofosfamid+deksametazon (%19,5), 21 hastanın VD (Bortozomib-Deksametazon) (% 10,8), kalan 32 hastanın da (%16,4) diğer rejimleri (MPV, MPT, Velcade- siklofosfomid- dexametazon) aldığı görüldü. (Tablo 4)

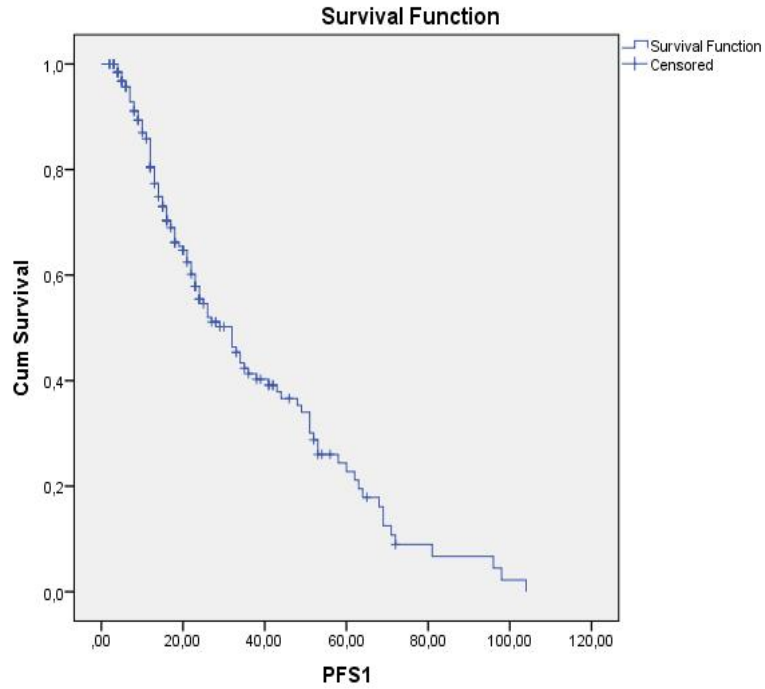
Tablo 4. Birinci sıra kemoterapi rejimleri

BİRİNCİ SIRA KEMOTERAPİ	N	YÜZDE (%)
VAD	104	53,3
Siklofosfamid-deksametazon	38	19,5
VD	21	10,8
Diğer	32	16,4
Toplam	195	100

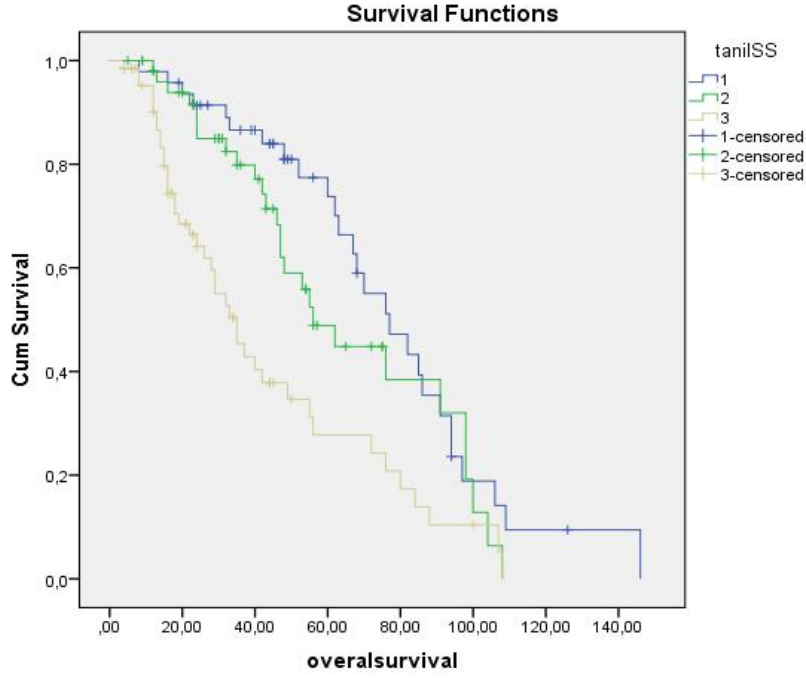
Hastaların ortanca toplam sağkalım süresi 44 aydı (2-146 ay). Öngörülen ortanca sağkalım süresi 62 ay olarak saptandı (51-72 ay). 1 yıllık sağkalım %95, 5-yıllık sağkalım ise %80 di. Tüm miyelom hastalarının ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 24 aydı (2-104 ay).



Şekil 7. Tüm miyelom hastalarının toplam sağkalım eğrisi



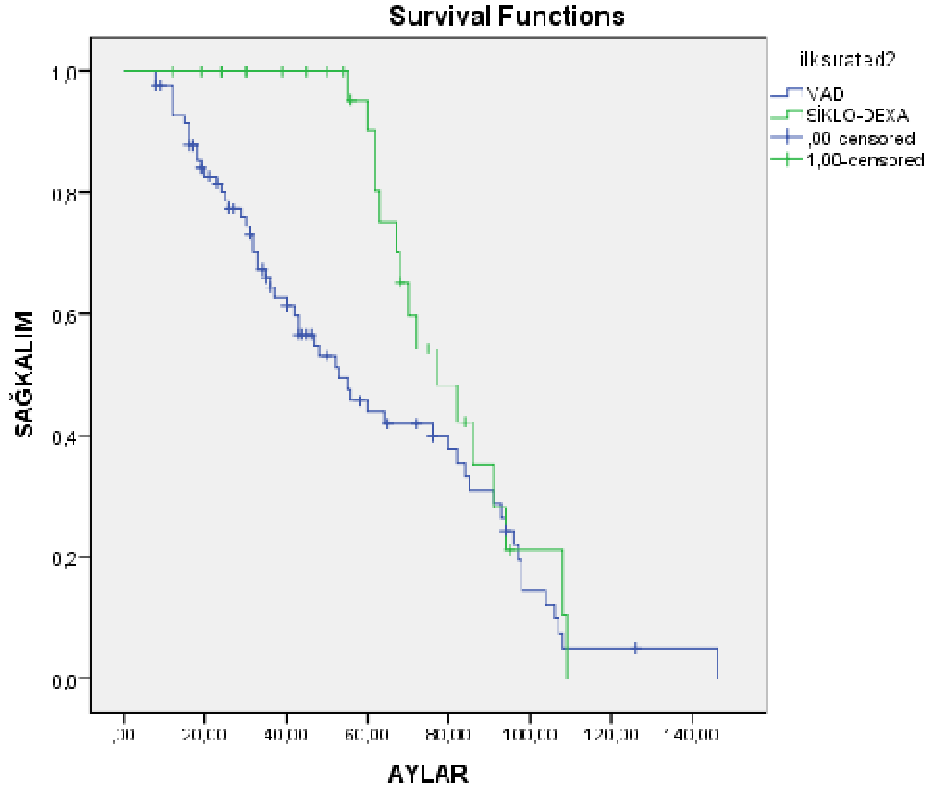
Şekil 8. Tüm miyelom hastalarının PFS1 eğrisi



Şekil 9. Hastaların ISS evrelerine göre sağkalım eğrisi

ISS evre 1 olan hastaların ortalama sağkalım süresi 77 ay (58-95 ay), ISS evre 2 olan hastaların ortalama sağkalım süresi 56 ay (42-69 ay), ISS evre 3 olan hastaların ise 35 ay (25-49 ay) olarak gözlemlendi. Hastalarda ISS evresine göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak belirgin fark saptandı. ($p=0.00$).

Hastaların ilk sıra verilen VAD ve Siklofosfomid-Dexametazon tedavilerinin sağkalımlar açısından karşılaştırılması sonucunda VAD alan hasta grubunda toplam sağkalımın daha uzun olduğu görüldü ($p=0.006$).

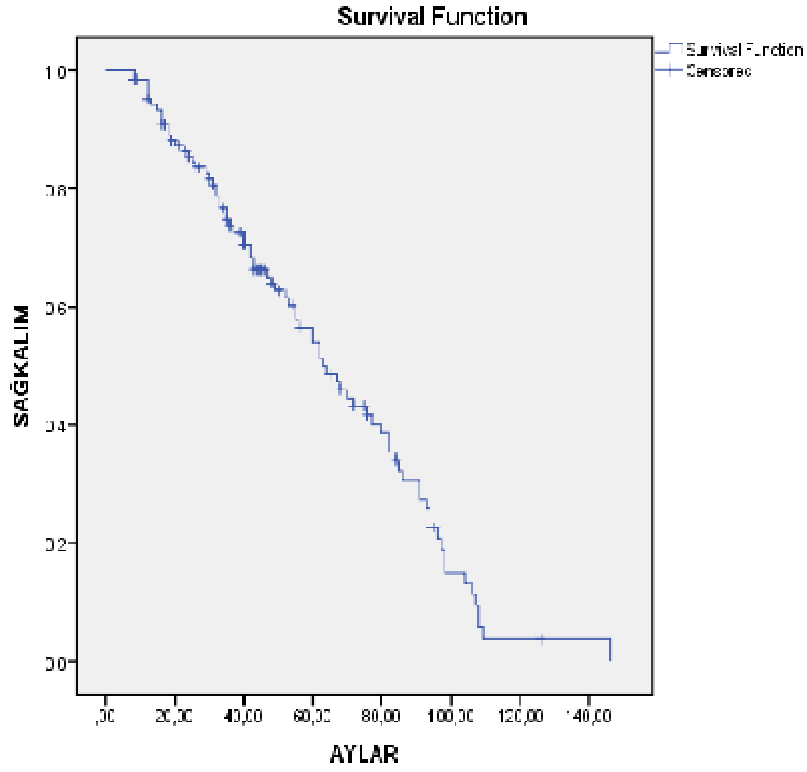


Şekil 10. İlk sıra tedavi olarak VAD ve Siklo-Dexa tedavisi alan hastaların sağkalım eğrisi

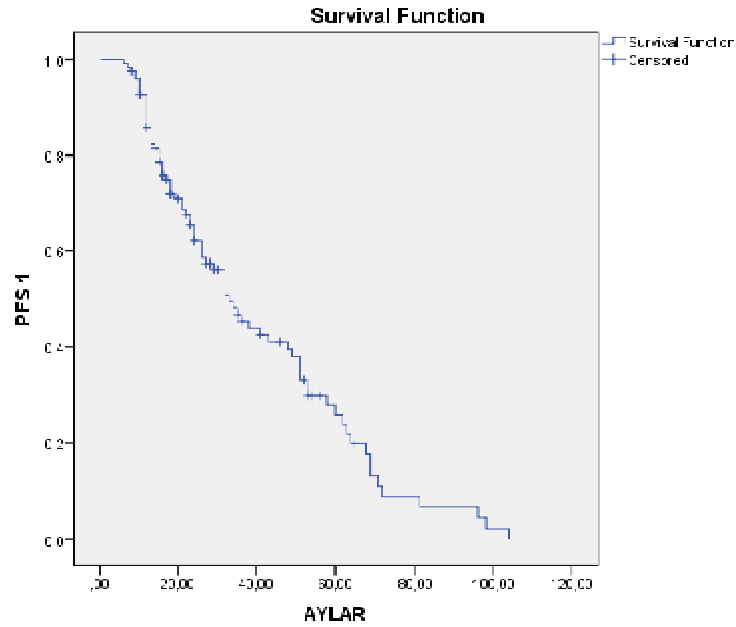
Kliniğimizde 65 yaş altı ya da otolog nakil için uygun performansa sahip 121 hastamıza (%62.1) yüksek doz kemoterapi destekli periferik otolog kök hücre nakli yapılmıştı. Hastaların otolog nakil öncesi aldığı tedavilere bakıldığında %69,4(n=84) VAD, %25,6 (n=31) Siklo-Dexa, %4,1 (n=5) VD ve 1 hastanında siklofosfomid-bortezomib-deksametazon (VCD) tedavisi aldığı gözlemlendi. Otolog kök hücre nakli öncesi yanıtları incelendiğinde ise; %37.2 sinde PR, %37.2 sinde VGPR, %11.6 stabil hastalık, %5.8 CR, %5 progresse ve %3.3 değerlendirilmemişti. Otolog sonrası 100. Gün yanıt değerlendirilmesinde, %45.5 inde VGPR, %22.5 CR, %21.5 PR, %5 stabil, %2.5 progresse olarak izlendi ve 3 hastanın ise ilk 100 gün içinde kaybedilmesi nedeni ile yanıt değerlendirilemedi.

Kliniğimizde 65 yaş altı, performansı uygun olan hastalarımızda ilk sıra VAD veya Siklofosfomid-Dexametazon tedavisi sonrası bortezomib bazlı tedavi verilmekte, PR ve üstü yanıtla otolog kök hücre nakli yapılmaktaydı. Otolog nakil yapılan hastalardan 95 tanesi (%78,5) nakile geçişte bortezomib tedavisi almış olup ortalama 3,6 kür (1-6) aldığı görülmüştü. Otolog nakil yapılan hastalarımızın toplam sağkalım süresi 50 ay (8-146) olup, 1 yıllık toplam sağkalımı %95, 5 yıllık toplam sağkalımı %66 saptandı. Ön görülen ortalama sağkalım süresi 63 aydı (50-75 ay). İlk sıra tedavi sonrası progresyonsuz sağkalım (PFS1)

açısından bakıldığında ortalama 29 ay (6-104 ay) olup, 1 yıllık PFS1 %92, 3 yıllık PFS1 %45 olarak saptandı.

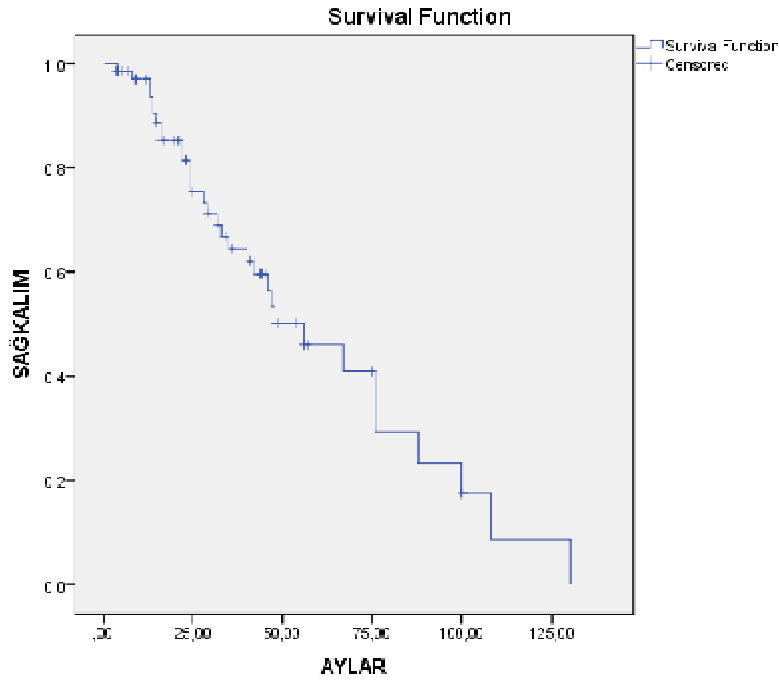


Şekil 11. Otolog kök hücre nakli yapılan hastaların sağkalım eğrisi

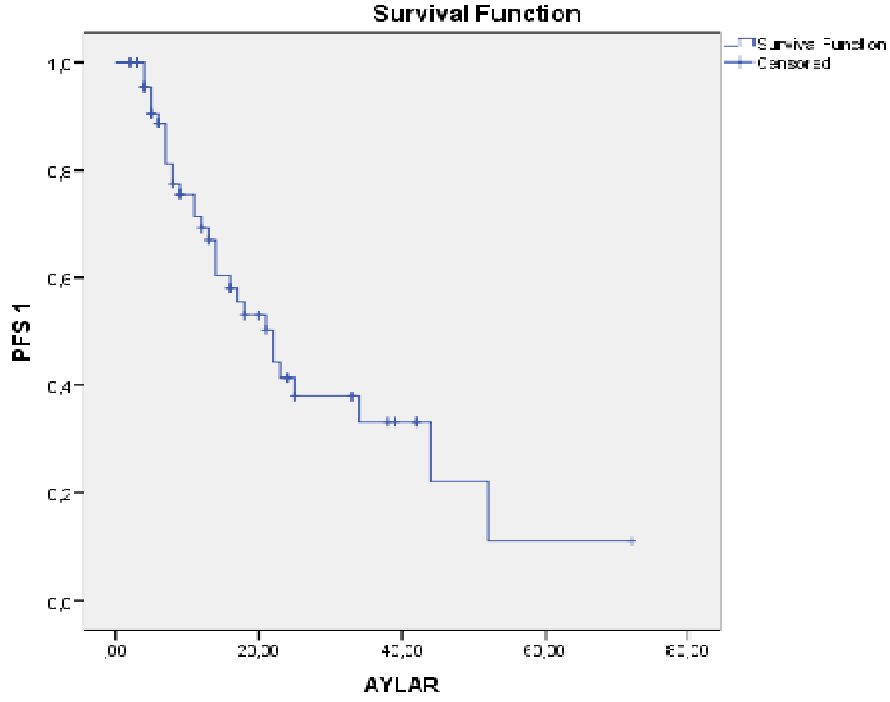


Şekil 12. Otolog nakil yapılan hastaların ilk sıra tedavi sonrası progresyonsuz sağkalımı

65 yaş üstü olan otolog nakil yapılmayan 74 hastamızın ilk sıra tedavileri incelendiğinde 24 hastanın MPV (%32,4), 20 hastanın VD (%27,8), 20 hastanın VAD (%27,8), 7 hastanın Siklo-Dexa (%9,7) ve 3 hastanın da MPT (%4,2) aldığı tespit edildi. Hastaların ortanca sağkalım süresi 33 ay olup, 1 yıllık toplam sağkalım %93,5 yıllık sağkalım %62 idi. Öngörülen ortanca sağkalım süresi 56 aydı (34-72 ay). İlk sıra tedavi sonrası progresyonsuz sağkalım (PFS 1) açısından bakıldığında ortanca 14 ay (2-72 ay) olup, 1 yıllık PFS1 %69, 3 yıllık PFS1 %33 olarak saptandı.

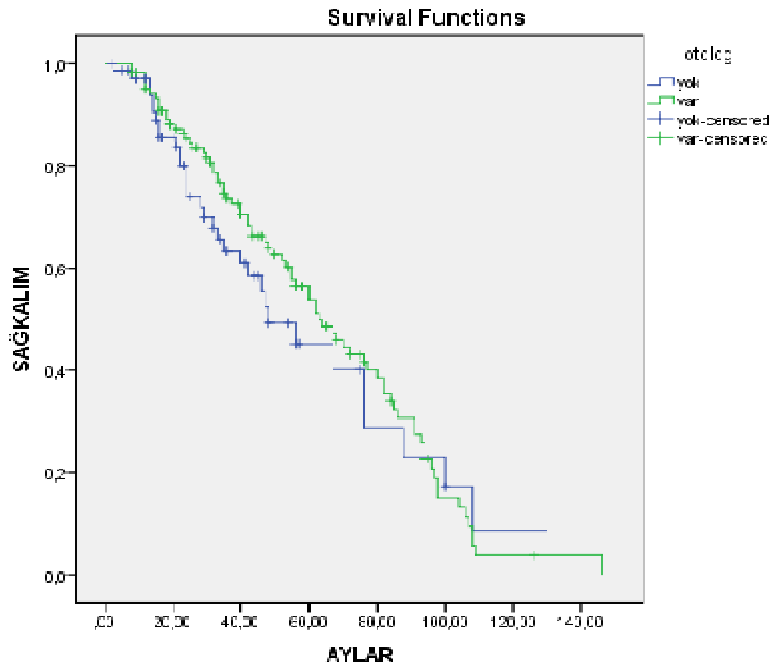


Şekil 13. Otolog nakil yapılmayan hastalarda sağkalım



Şekil 14. Otolog nakil yapılmayan hastalarda ilk sıra tedavi ile progresyonsuz sağkalım (PFS 1)

Otolog nakil yapılan 121 hasta ile yapılmayan 74 hastanın toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalımları karşılaştırıldığında otolog nakil yapılan hastalarımızda belirgin sağkalım avantajı olduğu görüldü. (P=0.000)



Şekil 15. Otolog nakil yapılan ve yapılmayanlarda sağkalım

Hastalarımızdan 122 tanesinde (%62,5) ikinci sıra tedavi verilmişti. Bunlardan 71 tanesine (%58,3) bortezomib bazlı tedavi (56 tanesi VD (%46), 15 tanesi VCD (%12,3)), 29 tanesine Lenalidomid- Dexametazon (%23,7), 16 tanesi Talidomid bazlı tedavi (%13,1) ve kalan 6 hasta ise diğer tedavileri (MP, MPV) almıştı. (Tablo 5)

Tablo 5. İkinci sıra kemoterapi rejimleri

İKİNCİ SIRA KEMOTERAPİ	N	YÜZDE (%)
VD	56	46
LD	29	23.7
Talidomid	16	13.1
VCD	15	12.3
Diğer	6	4.9
Toplam	122	100

İkinci sıra tedavisinde Bortezomib bazlı tedavi alan 71 hastanın yanıtları değerlendirildiğinde 18 hastanın PR (%25.4),16 hastanın progrese (%22.5), 13 hastanın VGPR (%18.3), 12 hastanın stabil hastalık (%16.9), 6 hastanın CR (%8.5) ve 6 hastanın ise tedavi yanıtı değerlendirilememiş olarak saptandı. Bu hastalardan 47 tanesinin otolog nakilli olduğu (%66) görüldü. Hastaların toplam sağkalım süresi 56 ay olup (14-146), öngörülen ortanca toplam sağkalım 86 aydı (74-97ay). Bu hastalarımızda PFS ise 19 ay olup (1-90) öngörülen ortanca PFS 41 aydı (31-51ay).

İkinci sıra tedavisinde Lenalidomid bazlı tedavi alan 29 hastanın yanıtları değerlendirildiğinde 11 hastanın VGPR (%37.9), 7 hastanın PR (%24.1),5 hastanın progrese (%17.2), 4 hastanın stabil hastalık (%13.8) ve 2 hastanın ise tedavi yanıtı değerlendirilememiş olarak saptandı. Bu hastalardan 14 tanesinin otolog nakilli olduğu (%48) görüldü. Hastaların toplam sağkalım süresi 41 ay olup (13-91),öngörülen ortanca toplam sağkalım 49 aydı. Bu hastalarımızda PFS ise 16 ay olup (1-62) öngörülen ortanca PFS 23 aydı. (15-31ay)1 yıllık OS %93, 3 yıllık OS %63 dü.1 yıllık PFS ise %68 saptandı.

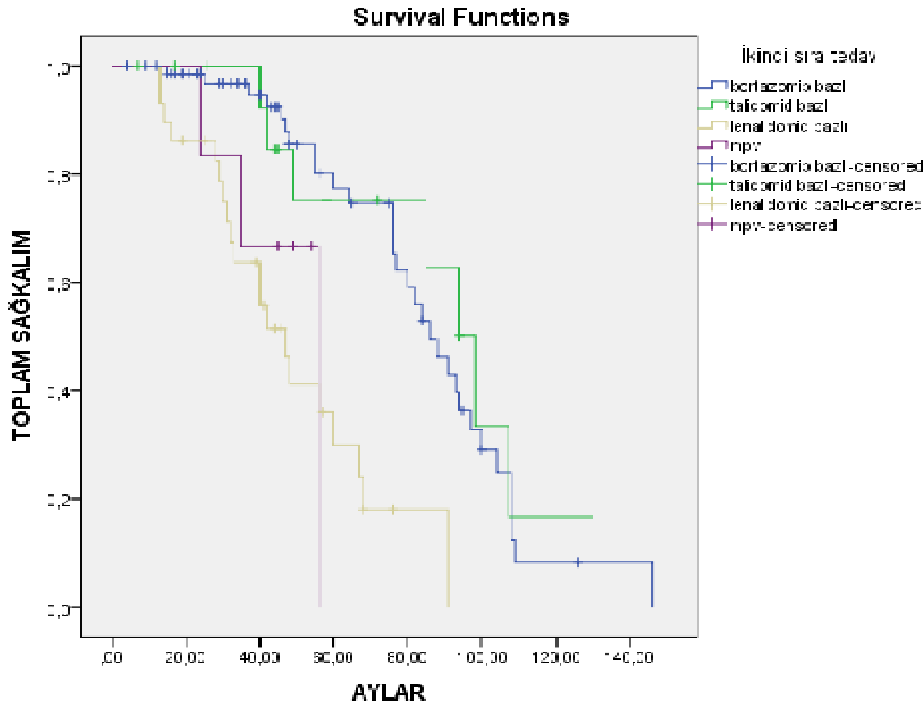
İkinci sıra tedavisinde Talidomid bazlı tedavi alan 16 hastanın yanıtları değerlendirildiğinde 7 hastanın PR (%43.8), 4 hastanın progrese (%25), 2 hastanın VGPR (%12.5), 2 hastanın stabil hastalık (%12.5) ve 1 hastanın ise tedavi yanıtı değerlendirilememiş

olarak saptandı. Bu hastalardan 11 tanesinin otolog nakilli olduğu (%68) görüldü. Hastaların toplam sağkalım süresi 63 ay olup (7-130). Bu hastalarımızda PFS ise 24 ay olarak saptandı (2-68). 1 yıllık OS %50, 1 yıllık PFS ise %48 saptandı. (Tablo 6)

Tablo 6. İkinci sıra tedavi yanıtları

	CR	VGPR	PR	STABİL	YANITSIZ	BAKILMAMIŞ
Bortezomib bazlı tedavi	6 %8.5	13 %18.3	18 %25.4	12 %16.9	16 %22.5	6 %8.5
Lenalidomid bazlı tedavi	0	11 %37.9	7 %24.1	4 %13.8	5 %17.2	2 %5.1
Talidomid bazlı tedavi	0	2 %12.5	7 %43.8	2 %12.5	4 %25	1 %6.2

İkinci sırada kullanılan tedavilerin toplam sağkalıma etkileri bakımından karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (p=0.14).



Şekil 16. İkinci sıra tedavilerin sağkalım eğrisi

Üçüncü sıra tedavi alan 63 hastanın aldığı tedaviler değerlendirildiğinde 38 hastanın lenalidomid bazlı tedavi (%60,3),13 hastanın bortezomib bazlı tedavi (%20,6), 7 hastanın talidomid bazlı tedavi (%11,1) ve 5 hastanın ise diğer tedavileri (MPV, Carfilzomib) aldığı görüldü. Üçüncü sıra tedavi olarak LD alan hastaların tedavi yanıtları incelendiğinde 16 hastanın PR (%42.1), 10 hastanın yanıtız (%26.3), 5 hastanın VGPR (%13.2), 4 hastanın stabil (%10.5) ve 3 hastanın yanıt değerlendirilmesine ulaşamadı. Bu hastalardan 28'inin otolog nakilli (%73,7) olduğu saptandı. Toplam sağkalım ortanca 62 ay (12-126 ay),5 yıllık sağkalım %71,PFS ise 18 ay (1-58) olup,3 yıllık PFS %36 olarak gözlendi. (Tablo 7)

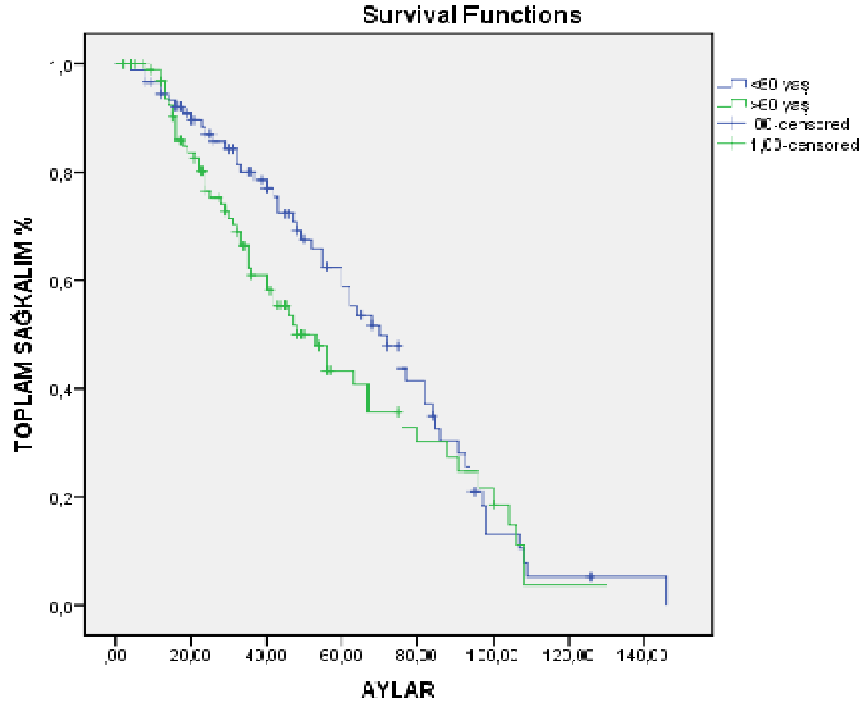
Tablo 7. Üçüncü sıra kemoterapi rejimleri

ÜÇÜNCÜ SIRA KEMOTERAPİ	N	YÜZDE (%)
LD	38	60.3
Bortezomib bazlı	13	20.6
Talidomid	7	11.1
Diğer	5	8
Toplam	63	100

Çalışmamızda 20 hasta dördüncü sıra tedavi almış olup bunların 10 tanesi Carfilzomib-Dexamazon (%50),9 tanesi LD (%45) ve 1 tanesi de talidomid tedavisi (%5) almıştı. Carfilzomib bazlı tedavi alan hastaların tedavi yanıtı incelendiğinde 2 hasta PR(%20),3 hasta stabil hastalık (%30), 3 hasta yanıtız (%30),1 hasta VGPR (%10) ve 1 hasta ise tedavi yanıtı değerlendirilemeden kaybedildi. Carfilzomib alan hastalarda toplam sağkalım 62 ay (17-126) ve PFS 4,8 aydı (1-15 ay).

Hastalarımızda 60 yaş altı ve üstü olarak gruplandırarak toplam sağkalımlarının incelendiğinde <60 yaş altı grupta 91 hastanın (%46,7) olduğu, ortanca toplam sağkalımın 50 ay (4-146) elde edildiği saptandı. Bu grupta öngörülen ortanca sağkalım süresi 68 aydı. >60 yaş üstü 104 hastanın (%53,3) olduğu grupta ise toplam sağkalım 38 ay (2-130) olup, öngörülen ortanca sağkalım süresi 63 ay olduğu görüldü. İki grup arasında sağkalım açısından karşılaştırma yapıldığında ise 60 yaş altı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde sağkalımın fazla olduğu tespit edildi (Şekil 17) (p=0.007).

Hastalarımızı 65 yaş altı ve üstü olarak gruplandırdığımızda 137 tane <65 yaş hasta ve 58 tane >65 yaş hasta olduğu tespit edildi. Sağkalımları açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlam tespit edilmedi ($p=0.14$).



Şekil 17. <60 yaş ve >60 yaş hastalardaki sağkalımlar

Hastaların kemiklerinde litik lezyon varlığı açısından değerlendirilmesinde % 77,4'ünde ($n=151$) düz kemik grafilerinde tanıda litik lezyon olduğu görüldü. Hastaların 83'üne (% 42,6) radyoterapi verilmişti. Çalışmaya alınan 195 hastadan 93 hastanın (% 47,7) zoledronik asit, 45 hastanın (% 23,1) zoledronik asit sonrası klodronat, 22 hastanın (%11,3) sadece klodronat, 2 hastanın %1 denosumab aldığı görüldü. 31 hastanın %15,9 herhangi bir bifosfonat tedavisi almadığı görüldü.

Kemik lezyonlarının gösterilmesi için 187 hastamızda kemik surveyinin çekildiği izlendi (%95,8). Kemik survey raporları değerlendirildiğinde 56 hastada kemik litik lezyonu saptanmadığı (%29,9), 80 hastada kemik litik alan tutulumunun <5 alan olduğu (%42,8), 51 hastada ise kemik litik alanın >5 alandan fazla olduğu (%27,3) tespit edildi.

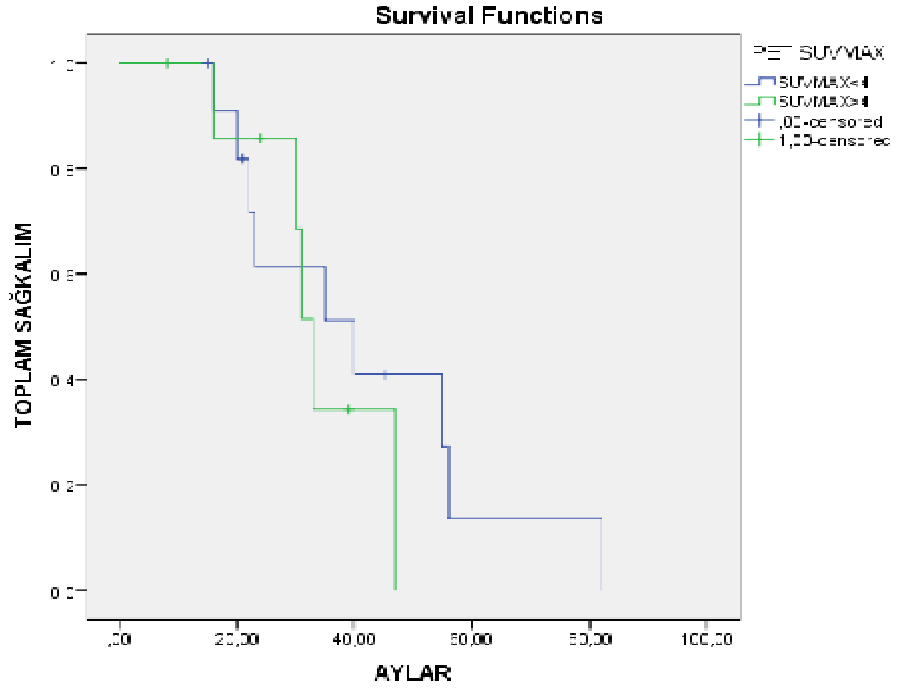
MR ise 73 hastada (%37,4) çekilmiş olup; 10 hastada herhangi bir tutulum izlenmemiş (%13,7), 27 hastada <5 alan kemik tutulumu (%37), 22 hastada 5-10 alan arasında kemik tutulumu (%30), 14 hastada ise >10 alanda kemik tutulumu olduğu gösterilmişti (%19,3).

Hastalarımızdan 67 tanesinde kemik lezyon takibi için BT çekildiği görüldü (%34,6). Bunlarda 17 tanesinde kemikte tutulum saptanmadı (%25,4), 18 hastada kemikte 0-5 alanda lezyon izlendi (%26,9), 15 hastada 5-10 arası alanda lezyon pozitif izlendi (%22,3) ve 17 hastada ise >10 alandan fazla (%25,4) kemik lezyonu saptandı.

39 hastada PET-BT çekilmişti. 39 hastanın 34 ünde PET-BT'de kemikte tutulum saptanmıştır. (%87.1) PET-BT ile kemik tutulumunun saptanmadığı 5 hastanın 2 sinde kemik surveyde litik alan mevcuttu. 3-hastada ise litik lezyon yoktu.

PET-BT çekilmiş hastalar incelendiğinde; 25 tanesi erkek (%64,1), 14 tanesi kadını (%35,9). ISS evrelerine bakıldığında 8 tanesi ISS evre 1 (%20,5), 11 tanesi ISS evre 2(%28,2) ve 16 tanesi ISS evre 3(%41) olduğu izlendi.4 tanesinin ise bilinmiyordu. Bu hastaların 24 tanesinde (%61,5) otolog kök hücre nakli yapıldığı görüldü. 10 hastanın da otolog kök hücre nakli sonrası 100. günde PET-BT kontrolü mevcuttu. 5 tanesinde >10 alandan kemik tutulumu, 2 tanesinde <8 alan kemik tutulumu, 1 tanesinde 8-10 arası alanda kemik tutulumu ve 2 tanesinde kemik tutulumu yoktu. Bu hastaların otolog öncesi PET-BT leri ile karşılaştırıldığında sadece 1 hastada kemik tutulumu alanin <8 altına gerilediği görülmüş olup diğer 9 hastada ise PET-BT bulguları aynı kalmıştı. Otolog nakil öncesi ve sonrası yanıtları da benzerdi.

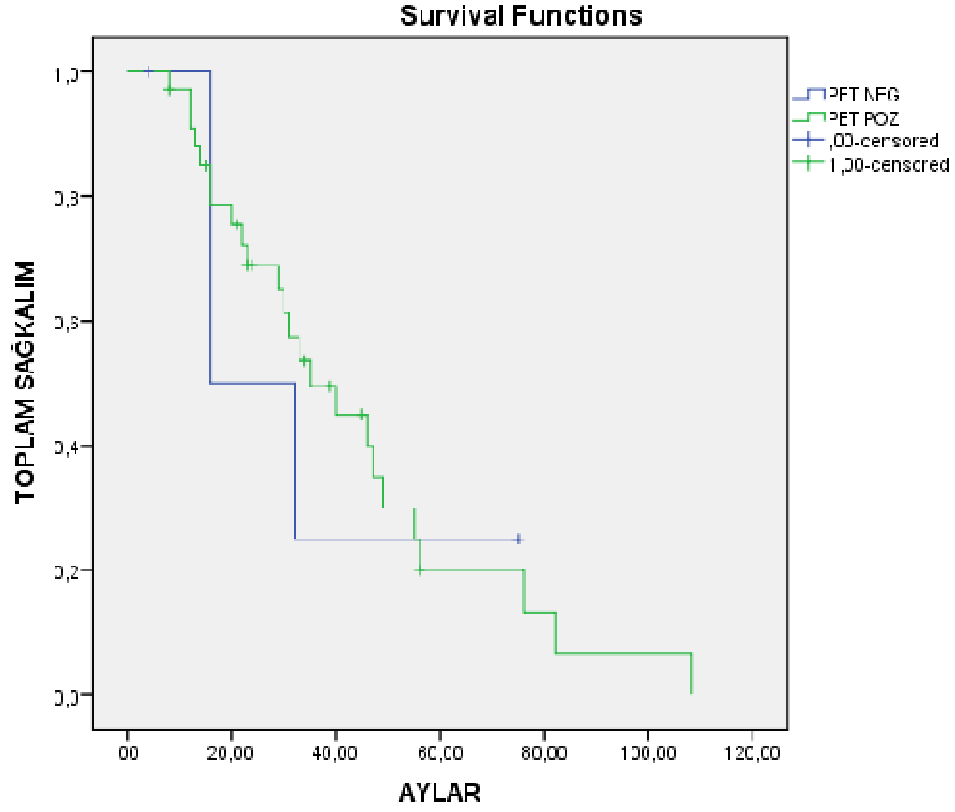
PET-BT suv max ortanca 3.97 idi. (suvmax 1-10 arasındaydı). Suv max değeri <4 ve >4 olarak ayrılıp değerlendirme yapıldığında sağkalımlar bakımından istatistiksel fark saptanmadı (p=0.38). (Şekil 18)



Şekil 18. PET-BT suvmax <4 ve >4 olan grupların sağkalım eğrisi

PET-BT çekilmiş olan hasta grubunda, PET-BT negatif ve pozitif hastaların sağkalımları ve otolog sonrası yanıtların karşılaştırılması yapıldı (Şekil 19). Ancak istatistiksel bir fark saptanmadı. ($p=0.62$)

PET-BT çekilmiş hastaların toplam sağkalımları incelendiğinde 33 ay (4-108), Progresyon Free Survival (PFS)-1 15 ay (2-51), PFS2 19 ay(3-62), PFS3 19 ay(3-41) ve PFS4 5,6 ay (1-15) olarak izlendi.



Şekil 19. PET-BT negatif olan ve pozitif olanların sağkalım durumu

PET-BT çekilmiş olan hastalarda 17 tanesinde MR da çekildiği tespit edildi. Bu hastalardan 14 tanesinde hem MR hem de PET-BT ile kemik lezyonu saptanır iken 1 tanesinde ise hiçbir radyolojik tetkikle tutulum gözlenmedi (Tablo 8). PET-BT ile tutulum saptanan 2 hastada MR ile tutulum saptanmadığı görüldü. PET-BT ve MR tetkikleri arasında kemik tutulumu açısından istatistiksel fark gözlenmedi ($p=0.24$).

Tablo 8. PET-BT ve MR'daki kemik tutulum durumu

Tutulan Alan	Lezyon yok	<8 alan	8-10 alan	>10 alan
PET-BT	1 (%5.8)	5 (%29)	2 (%11,7)	9 (%52,9)
MR	3 (%17.6)	4 (%23.5)	5 (%29.4)	5 (%29.4)

PET-BT çekilen hastaların 15-tanesinde BT de çekildiği saptandı. Bunlardan 2 tanesinde her iki tetkikte de tutulum yoktu, 11 hastada ise her iki tetkikle de kemik lezyonu mevcuttu. 2 hastada ise BT ile tespit edilemeyen kemik tutulumu PET-BT ile tespit edildi (Tablo 9). PET-BT ve BT tetkikleri arasında kemik tutulumu açısından PET-BT lehine istatistiksel fark gözlemlendi ($p=0.047$).

Tüm hastalardan 67 tanesinde (%34,3) BT çekilmiş ve 50 sinde (%74,6) kemikte lezyon saptanmıştı.

Tablo 9. PET-BT ve BT'deki kemik tutulum durumu

Tutulan Alan	Lezyon yok	<8 alan	8-10 alan	>10 alan
PET-BT	2 (%13,3)	3 (%20)	3 (%20)	7 (%46,7)
BT	4 (%26,6)	4 (%26,6)	3 (%20,2)	4 (%26,6)

PET-BT çekilmiş olan hastalarda 34 tanesinde kemik surveyide çekilmiş saptandı. Hastalardan 3 tanesinde kemik surveyide saptanmayan tutulum PET-BT ile saptandı (Tablo 10). PET-BT ve kemik surveye tetkikleri arasında kemik tutulumu açısından PET-BT lehine istatistiksel fark gözlemlendi ($p=0.002$).

Tablo 10. PET-BT ve kemik surveyideki kemik tutulum durumu

Tutulan Alan	Lezyon yok	<8 alan	8-10 alan	>10 alan
PET-BT	6 (%17,6)	13 (%38,2)	4 (%11,8)	11 (%32,4)
Kemik Survey	9 (%26,5)	13 (%38,2)	12(%35,3)	0

Tüm hastaların 187 sine kemik surveye çekilmiş (%95,9) ve 148 inde (%79,1) kemikte litik alan tespit edilmiştir.

Hastalarımızdan gönderilen FİSH bakışında del 13q 42 hastadan 15 tanesinde pozitif(%35,7), IgH 20 hastadan 2 sinde pozitif(%10), del 17p 40 hastanın 1 inde pozitif ve MLL11q ise 17 hastanın hepsinde negatif saptandı.

Son olarak çalışmamızdaki hastaların 111 tanesi (%56,9) sağ olup, 84 tanesi (%43,1) kaybedilmişti.

5. TARTIŞMA

Multipl Miyelom B hücrelerinden köken alan tek bir plazma hücre klonunun proliferasyonu sonucu gelişen malign bir hastalıktır. Hastalığın kliniği değişkenlik gösterir ve yaşam süresi birkaç ayla 10 yıl arasında değişir. Medyan yaşam süresi 3-5 yıldır. Son yıllarda tedavide bulunan yeni ilaçlara rağmen hale non-kürabl bir hastalıktır.

Toplumda görülme sıklığı 4/100000 olup hastaların yaklaşık 2/3 ü 65 yaş üstündedir. 60-70 yaş arasında pik yapar. Erkeklerde biraz daha sık görülür [126]. Bizim çalışmamızda da ortanca yaş 59 olup (29-89), 109'u (%55,9) erkek, 86'u (%44,1) kadındı.

M protein tipi sıklık sırasıyla % 50-60 Ig G, %20 IgA, %15-20 civarında hafif zincir, % 3 oranında non-sekretuar miyelom söz konusudur. Ig D tipi miyelom %1, Ig M ve Ig E ise nadiren görülür [2]. Çalışmamızda da benzer şekilde 68 hastada IgG Kappa (%34,7), 31 hastada IgG Lambda (%15,9), 27 hastada IgA Kappa (%13,8), 18 hastada IgA lambda (%9,2), 13 hastada Kappa hafif zincir (%6,7), 13 hastada Lambda hafif zincir (%6,7), 6 hastada nonsekretuar (%3,1), 1 hastada ise IgM lambda (%0,5) olarak saptandı. Literatürü destekler şekilde Ig G tipi M proteini en sık saptandı. Ayrıca Kappa hafif zincir atılımı lambda hafif zincir atılımından daha fazlaydı.

Çalışmamızda tanı sırasında β -2 mikroglobulin ve albümini görülen 166 hastanın ISS evresine bakıldığında 47'si (%24,1) ISS Evre 1, 53'ü (%27,2) ISS Evre 2, 66'si (%33,8) ISS Evre 3 hastalığa sahipti. ISS evre 1 olan hastaların ortanca sağkalım süresi 77 ay (58-95 ay), ISS evre 2 olan hastaların ortanca sağkalımı 56 ay (42-69 ay), ISS evre 3 olan hastaların ise 35 ay (25-49 ay) olarak gözlendi. Miyelomda evre ilerledikçe sağkalım süresinin kısaldığı ve prognozun kötüleştiği bilinmektedir. PETHEMA grubunun çalışmasında da ISS evre 1 hastalıkta medyan yaşam süresi 62 ay olup, evre 2 ve 3 de sırasıyla 44 ve 29 aydır [127]. Bizim çalışmamızda literatürü destekler şekilde ISS evresi ilerledikçe sağkalımın azaldığı gösterilmiş olup istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 24 ay (2-104 ay), ortanca total sağkalım süresi 44 ay (2-146 ay) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kadın hastaların ortanca total sağkalım süresi erkek hastalara göre daha uzun olsa da bu fark istatistiksel anlamlılığa erişmemekteydi. (p=0,5)

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 alkilleyici ajanlara maruz kalmadan önce toplanır. Bu nedenle de otolog kök hücre nakli adayı olan hastalarımızda ilk tedavi seçeneği arasında alkilleyici ajan içermeyen tedavi modaliteleri

seçilir. Ülkemizde Bortezomib, Talidomid 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.

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 [90, 128]. Diğer kombine kemoterapi protokolleri ile karşılaştırıldığında ise remisyona giriş süresi kısa olmakla birlikte remisyon süresi veya toplam sağ kalım süresinde anlamlı farklılık olmadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da otolog nakil öncesi hastalarımıza birinci sırada VAD veya Siklofosfamid+deksametazon tedavisi verilmişti. Hastalarımızda ilk sıra verilen VAD ve Siklofosfomid-Dexametazon tedavilerinin sağkalımlar açısından karşılaştırılması sonucunda VAD alan hasta grubunda toplam sağkalımın daha uzun olduğu görüldü (p=0.006).

Otolog kök hücre nakli için aday olmayan hastalarda Avrupada ve ABD de tedavi yaklaşımları benzerdir. Avrupa'da MP tedavisine yeni ilaçlar eklenmekte olup ABD de ise yüksek doz Deksametazon'a yeni ilaçların eklendiği protokoller uygulanmaktadır. Dolayısıyla tedavi kararında değişken yeni ilaçlar kategorisinde bulunan Talidomid, Bortezomib ve Lenalidomidir. Ülkemizde tüm ilaçların bulunmasına rağmen otologa uygun olmayan hasta grubunda MPT veya MPV kullanılması mümkündür. Lenalidomid ise bu iki kombinasyona yanıt vermeyen ya da tolere edemeyen hasta popülasyonunda kullanılabilir. Bizim çalışmamızda da 65 yaş üstü olan otolog nakil yapılmayan hastalarımızda ilk sıra tedavileri incelendiğinde MPV (%32,4), VD (%27,8), VAD (%27,8), Siklo-Dexa (%9,7) ve MPT (%4,2) aldığı tespit edildi. Hastaların ortanca sağkalımsüresi 33 ay olup (34-72 ay), ilk sıra tedavi sonrası progresyonsuz sağkalım açısından bakıldığında ortanca 14 ay (2-72 ay) olduğu tespit edildi. Bizim vakalarımızda da literatürü destekler şekilde MPV en sık verilen tedavi modalitesiydi.

Yüksek doz melfelan uygulamasına olanak veren otolog kök hücre nakli 65 yaş altı hastalar ile 65 yaş üstü ancak performansı iyi olan hastalarda önemli bir tedavi seçeneği olup anlamlı sağkalım avantajı sağlamaktadır. MM da yüksek doz kemoterapinin standart oluşundaki büyük payı Fransız Miyelom Grubunun IMF-90 çalışmasıylaadır. Bu çalışmada 65 yaş altı gruba 4 kür indüksiyon sonrası kök hücre toplanıp yüksek doz kemoterapi

uygulanmış. İki gruba da sonrasında idame tedavi uygulanmıştır. Yüksek doz kemoterapi verilen grupta tedavi yanıtlarının çok daha iyi olduğu görülmüştür. 60 yaş altı grupta ise yüksek doz kemoterapi ile 5 yıllık yaşam oranları %70'e ulaşmıştır [76].

Çalışmamızda 65 yaş altı ya da otolog nakil için uygun performansa sahip 121 hastamıza (%62.1) yüksek doz kemoterapi destekli periferik otolog kök hücre nakli yapılmıştır. Hastalarımızın otolog kök hücre nakli öncesi yanıtları incelendiğinde; %37.2 sinde PR, %37.2 sinde VGPR, %11.6 stabil hastalık, %5.8 CR, %5 progresse ve %3.3 değerlendirilmemiştir. Otolog 100. gün yanıt değerlendirilmesinde, %45.5 inde VGPR, %22.5 CR, %21.5 PR, %5 stabil, %2.5 progresse olarak izlendi ve 3 hastanın ise ilk 100 gün içinde kaybedilmesi nedeni ile yanıt değerlendirilemediği görüldü. Otolog nakil yapılan hastalarımızın toplam sağkalım süresi 50 ay (8-146) olup, 5 yıllık toplam sağkalımı %66 saptandı. Çalışmamızda literatürü destekler şekilde otolog nakil yapılan 121 hasta ile yapılmayan 74 hastanın toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalımları karşılaştırıldığında otolog nakil yapılan hastalarımızda belirgin sağkalım avantajı olduğu görülmüştür (P=0.000).

Ülkemizde bortezomib'in nüks etmiş veya dirençli hastalarda 2. sıra tedavide kullanım için ruhsatı bulunmaktadır. Relaps /Refrakter hastalarımızda İkinci sıra tedavide Bortezomib bazlı tedavi alan 71 hastanın yanıtları değerlendirildiğinde PR (%25.4), progresyon (%22.5), VGPR (%18.3), stabil hastalık (%16.9), CR (%8.5) ve 6 hastanın ise tedavi yanıtı değerlendirilememiş olarak saptandı. Bu hastalardan %66 sı otolog nakilli idi ve hastaların toplam sağkalım süresi 56 aydı.

Bortezomib nüks ve refrakter hastalarda iki Faz 2 çalışmanın sonucunda MM tedavisine girmiştir. Bu çalışmalar SUMMIT ve CREST çalışmalarıdır [129, 130]. SUMMIT çalışmasında 202 nüks etmiş refrakter multipl miyelom hastasında monoterapi olarak bortezomibin etkinliği araştırılmış, çalışmada ortalama yanıt oranı %35 olarak saptanmıştır. Ortalama sağkalım süresi 16 aydır. CREST çalışmasında ise 54 nüks ve dirençli multiple miyelom hastasına 2 ayrı dozda bortezomib monoterapisi verildi. Bu çalışmada alınan ortalama yanıt oranları 1,0 ve 1,3 mg/m² 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. Bizim çalışmamızda sonuçlar SUMMIT ve CREST çalışmalarından daha iyiydi. Hastalarımızda aldığımız yanıt oranları, hastalarımızın büyük çoğunluğunda deksametazonun tedavi protokolü içinde olmasından kaynaklanabilir.

Relaps/Refrakter MM hastalarında lenalidomid/deksametazon kombinasyonu ile %50 üstünde VGPR ve üstü yanıt elde edilmiştir [131]. Bizim Lenalidomid alan hasta grubumuzda %62'sinde PR ve üstü yanıt elde edilmiş ve bu hasta popülasyonunda sağkalım katkısı saptanmıştır. İkinci sırada kullanılan tedavilerin toplam sağkalıma etkileri bakımından karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (p=0.14). Burada grupların randomize ve homojen dağılımı olmamasının da katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Relaps/Refrakter MM hastaların %60'ında üçüncü sıra tedavilerinde Lenalidomid bazlı tedavi aldığı görülmüş ve bu hasta grubunda %55'inde PR ve üstü yanıt görülmüştür.

İkinci jenerasyon protezom inhibitörü olan carfilzomib ülkemizde daha önceden bortezomib ve bir immunmodulator tedavi alan, tedavi sırasında ya da tedavi bitiminden 60 gün içinde nüks olan miyelom vakalarında onaylanmaktadır. Carfilzomib alan hastalarda toplam yanıt oranları %52, daha önce bortezomib alanlarda ise %48 olarak saptanmıştır [132]. Relaps/Refrakter 10 miyelom hastamızda dördüncü sıra tedavi olarak carfilzomib-deksametazon tedavisi verilmiş %40'ında PR ve üstü yanıt gözlenmiştir. Toplam yanıt ise %60 civarındaydı. Bizim hastalarımızın tümü daha önce bortezomib kullanmıştı.

Miyelom tanılı hastaların %80'inde litik lezyon görülür [2]. Bizim vakalarımızda da benzer olarak %77'sinde kemikte litik lezyon saptanmıştır. Kemik lezyonlarını göstermek için standart ve genel kabul görmüş tanı yöntemi direk grafidir (Kemik surveyi) [39]. Buna karşılık yalancı negatiflik %30-70 civarında olup, litik alanın tespiti için kemiğin trabeküler kısmının %30 unu kaybetmesi gerekmektedir. Tedavi sonrası litik alanın izleminde kemik grafisinin yararı yoktur. Bu sınırlamalar nedeni ile uygulanması kolay olan, tüm vücudu gösterebilen, duyarlılığı yüksek, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılacak ve prognostik bilgi sağlayabilecek uygun yöntem arayışına geçilmiştir [133]. Kemik lezyonlarının gösterilmesi için çalışmamızda 187 hastamızda kemik survey çekildiği izlendi (%95,8). Kemik survey raporları değerlendirildiğinde 56 hastada kemik litik lezyonu saptanmadığı (%29,9), 80 hastada kemik litik alan tutulumunun <5 alan olduğu (%42,8), 51 hastada ise kemik litik alanın >5 alandan fazla olduğu (%27,3) tespit edildi.

BT miyelomda kemik lezyonlarının saptanmasında duyarlı bir yöntem olup ve grafide görünmeyen lezyonların tespitine katkıda bulunabilir [134]. Ancak kemik surveye göre daha yüksek radyasyona maruz bırakması nedeni ile tanıda kullanılması önerilmemektedir [135]. Son zamanlarda çıkan yayınlarda BT nin kemik grafilerinden daha üstün olduğu ancak MR ı tamamlayan bir yöntem olduğu belirtilmektedir [136]. MR görüntülemenin olmadığı, protez vs nedeni ile MR çekilemeyen hasta grubunda kord bası bulgusu mevcut ise kullanılabilir

[39]. Hastalarımızdan yaklaşık %35'inde BT çekildiği görüldü. Bunlardan %75'inde kemikte tutulum olduğu ve %25'inde ise >10 alandan fazla kemik lezyonu saptandığı görüldü. BT rutin pratiğimizde miyelom hastalarımızda kemik lezyonların gösterilmesinde sık kullandığımız bir radyolojik yöntem olmamakla beraber MR için uygun olmayan (pace, protez vs) ancak bası bulguları gibi semptomları olan hastalarda başvurduğumuz bir yöntemdir.

MR diffüz ve fokal hastalığı oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllük ile gösteren bir yöntemdir. Tüm vücut MR ile direk grafinin karşılaştırıldığı bir çalışmada fokal ve multifokal miyelom lezyonlarının %21'ini, diffüz lezyonların %75'ini, fokal- diffüz lezyonların ise %84'ünün MR ile saptandığı görülmüştür. Özellikle erken evre MM ve MGUS hastalarında MR ile fokal infiltrasyonlar görülebilir [137]. Bir çalışmada otolog nakil öncesi ve sonrası çekilen MR karşılaştırılması sonrası; >10 fokal lezyonu tespit edilen ve otolog sonrası kalıcı kemik lezyonu olan hastalarda 2 yıllık sağkalım %64 saptanmış, fokal lezyonu olmayanlarda ise 2 yıllık sağkalım %100 tespit edilmiş [138]. Çalışmamızda hastalarımızın %37 sinde MR çekilmiş olup; 10 hastada herhangi bir tutulum izlenmemiş (%13,7), 27 hastada <5 alan kemik tutulumu (%37), 22 hastada 5-10 alan arasında kemik tutulumu (%30), 14 hastada ise >10 alanda kemik tutulumu olduğu gösterilmiştir (%19,3).

Kemik surveyi ve MR ın kemik tutulumunu göstermede oldukça duyarlı olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Kemik survey ve MR ile kemik tutulumu açısından yapılan korelasyonda MR lehine istatistiksel anlam tespit edilmiştir (p=0.002). Ayrıca kemik survey ile BT nin kemik lezyon tespitinde benzer oranda değerli olduğu saptanmıştır.

Nani ve ark. FDG-PET BT'nin kemik surveyinden üstün olduğunu ancak MR ile benzer duyarlılığa sahip olduğunu bildirmişlerdir [8]. Haznedar ve ark. ilik dışı hastalığı olan ve PET pozitif hastalarda 5 yıllık genel sağkalımın daha düşük olduğunu göstermişlerdir [12]. Son yıllarda çıkan yayınlarda ise PET BT'nin tedavi sırasındaki aktif lezyonun kaybolmasının tedaviye sonucu öngörebilmemizi sağlayabileceği, prognostik değeri olabileceği ve hastaların izleminde kullanılabileceği bildirilmektedir [13].

Çalışmamızda 39 hastada PET-BT çekildiği ve PET-BT çekilen hastaların %87 sinde kemik tutulumu saptandığı, hastalardan %61,5 otolog kök hücre nakli yapıldığı görüldü. 10 hastanın da otolog kök hücre nakli sonrası 100. günde PET-BT kontrolü mevcuttu. 5 tanesinde >10 alandan kemik tutulumu, 2 tanesinde <8 alan kemik tutulumu, 1 tanesinde 8-10 arası alanda kemik tutulumu ve 2 tanesinde kemik tutulumu yoktu. Bu hastaların otolog öncesi PET-BT leri ile karşılaştırıldığında sadece 1 hastada kemik tutulum alanının <8 altına gerilediği görülmüş olup diğer 9 hastada ise PET-BT bulguları aynı kalmıştı. Otolog nakil

öncesi ve sonrası yanıtları da benzerdi. Otolog sonrası PET-BT çekilmiş olan vaka sayımızın kısıtlı olması nedeni ile verilerimiz yetersiz ve prognostik açıdan değerlendirmemiz sınırlı kalmıştır.

Zamagni ve ark. Yaptığı bir çalışmada PET-BT de 3 fokal lezyondan daha fazla ve suv max 4,2 nin üstünde ise kötü prognozu olduğu ve 4 yıllık sağkalımın düşük olduğu saptanmıştır [139]. Bizim çalışmamızda da hastalarımızda PET-BT suv max ortanca 3.97 olup, suv max değeri <4 ve >4 olarak ayrılıp değerlendirme yapıldığında sağkalımlar bakımından istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0.38).

Nanni ve ark. Tanı anında PET BT pozitif olan 17 hastanın indüksiyon sonrası ve tamamlanmış tedavi sonrası PET BT karşılaştırması yapmışlar ve sonuç olarak PET-BT 'nin miyelom kriterlerinde kullanımını önermişlerdir [140].

Sistemik review da 18 çalışmanın 800 miyelom hastasının kemik lezyonlarının tespitinde pet sensitivitesi %80-90, spesifitesi %80-100 tespit edilmiştir. PET BT ve MR double pozitiflik %30, double negatiflik %22 tespit edilmiştir [141]. Bizim hastalarımızda PET-BT çekilmiş olan hastaların 17 tanesinde aynı zamanda MR da çekildiği tespit edildi. Bu hastalardan 14 tanesinde double pozitiflik varken 1 tanesinde hiçbir radyolojik tetkikle tutulum gözlenmedi. PET-BT ile MR ile saptanamayan 2 hastada tutulum saptandı. PET-BT ve MR tetkikleri arasında kemik tutulumu açısından istatistiksel fark gözlenmedi (p=0.24).

Zamagni ve ark. çalışmasında miyelomda vertebra ve pelvis kemik lezyonlarını göstermede PET-BT ve MR karşılaştırılmıştır. MR in sensitivitesi daha yüksek saptanmış. (MR in sensitivitesi %92, PET-BT nin sensitivitesi %59) Dikkatli analiz ile %30 hastada yalancı neg PET BT ve pozitif MR bulgusu görülmüştür [142].

Son zamanlarda miyelom hastalarında Durie Salmon evreleme sistemi Durie-Salmon plus evrelemesi şeklinde önerilmekte olup bu yeni sistemde ise MR ve PET-BT sonuçlarının da evreleme sistemine dahil edilmesi önerilmektedir. Durie Salmon evre 1A da MR ya da PET-BT de tek bir alanda plazmasitom ya da sınırlı alanda hastalık, evre 1B kemikte <5 fokal lezyon, hafif dereceli diffüz tutulum, evre 2 de 5-20 fokal lezyon, orta dereceli diffüz tutulum, evre 3 de ise >20 fokal lezyon, ağır diffüz tutulum olarak düzenlenmiştir [143].

Günümüzde miyelom hastarındaki kemik lezyonlarının tespitinde PET/MR'ın performansını değerlendiren ve PET/BT ye eş değer düzeyde olduğunu gösteren birtakım veriler ortaya konmaya başlanmıştır [144].

Bunun yanında kemik tutulumu olan hastalarımızın almış olduğu bifosfonat tedavilerine bakıldığında ise; çalışmaya alınan 195 hastadan 93 hastanın (% 47,7) zoledronik asit, 45 hastanın (% 23,1) zoledronik asit 2 yıl kullanım sonrası klodronat, 22 hastanın

(%11,3) sadece klodronat, 2 hastanın %1 denosumab (klinik çalışma kapsamında) aldığı görüldü. 31 hastanın (%15,9) herhangi bir bifosfonat tedavisi almadığı görüldü. Zolendronik asit alan hastalarımızda ortalama sağkalım 33 ay, Klodronat sodium alan hastalarımızda ortalama sağkalım 55 ay ve zolendronik asit 2 yıl alıp klodronat sodium tedavisi devam eden hastalarımızın ortalama sağkalımı ise 66 ay olarak tespit edilmiştir. Meta-analizlerde bifosfonatların birbirine üstünlüğü gösterilememiş olmasına karşın Zolendronik asitin etidronat ve plaseboya göre genel sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir [145]. Bizim hastalarımızda da özellikle zolendronik asit 2 yıl kullanan ve sonrasında klodronat ile oral tedaviye devam eden olgularımızda sağkalım daha yüksek görülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nce izlenen multipl miyelom hastaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalarımızın tedavi yanıtları, kemik bulguları ve bunları tespit etmekte kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri gözden geçirilmiş ve bu konuda yapılmış çalışmalarla kıyaslanarak literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Hemminki, K., X. Li, and K. Czene, Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *International journal of cancer*, 2004. 108(1): p. 109-114.
2. Kyle, R.A., et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2003. Elsevier.
3. Kyle RA and R. SV, Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2004. 351: p. 1860-1873.
4. Lütje, S., et al., Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma. *Annals of hematology*, 2009. 88(12): p. 1161-1168.
5. Hur, J., et al., Efficacy of multidetector row computed tomography of the spine in patients with multiple myeloma: comparison with magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Journal of computer assisted tomography*, 2007. 31(3): p. 342-347.
6. L., K., PET- BT Görüntüleme: Lenfoma ve miyeloma hastalarının değerlendirilmesi, in *Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu*. 2006. p. 42-43.
7. Hanrahan, C.J., C.R. Christensen, and J.R. Crim, Current Concepts in the Evaluation of Multiple Myeloma with MR Imaging and FDG PET/CT 1. *Radiographics*, 2010. 30(1): p. 127-142.
8. Nanni, C., et al., Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2006. 33(5): p. 525-531.
9. Shortt, C.P., F. Carty, and J.G. Murray. The role of whole-body imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of multiple myeloma. in *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2010.
10. Bredella, M.A., et al., Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *American Journal of Roentgenology*, 2005. 184(4): p. 1199-1204.
11. Terpos, E. and M.-A. Dimopoulos, Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Annals of oncology*, 2005. 16(8): p. 1223-1231.
12. Haznedar, R., et al., Value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2011. 38(6): p. 1046-1053.

13. Regelink, J.C., et al., Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *British journal of haematology*, 2013. 162(1): p. 50-61.
14. MS, R., et al., Multiple myeloma. *lancet*, 2009. 374: p. 324-339.
15. Durie BGM: Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986; 13: 300-309
16. KYLE, R.A. Multiple myeloma: how did it begin? in *Mayo Clinic Proceedings*. 1994. Elsevier.
17. B, A., et al., *B Cells and Antibodies*
The Generation of Antibody Diversity, in *Molecular Biology of the Cell*. 2008, Garland Science Taylor & Francis Group: New York. p. 1551-1568.
18. Pfeifer S, P.-A.M., Ludwig H, Sahota SS, Zojer N. Evaluating the clonal hierarchy in light-chain multiple myeloma: implications against the myeloma stem cell hypothesis. *Leukemia* 2011;25:1213-1216. .
19. Perez-Andres, M., et al., Human peripheral blood B-cell compartments: A crossroad in B-cell traffic. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 2010. 78(S1): p. S47-S60.
20. Bergsagel, P.L. and W.M. Kuehl, Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(26): p. 6333-6338.
21. Kuehl, W.M. and P.L. Bergsagel, Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nature Reviews Cancer*, 2002. 2(3): p. 175-187.
22. Ocqueteau, M., et al., Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *The American journal of pathology*, 1998. 152(6): p. 1655.
23. O, S., et al., Differentiation of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma using flow cytometric characteristics of plasma cells. *Haematologica*, 2001: p. 837-843.
24. Hallek, M., P.L. Bergsagel, and K.C. Anderson, Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood*, 1998. 91(1): p. 3-21.
25. Nishimoto, N., et al., Myeloma biology and therapy: present status and future developments. *Hematology/oncology clinics of North America*, 1997. 11(1): p. 159-172.

26. Landgren, O., et al., Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 2009. 113(22): p. 5412-5417.
27. Weiss, B.M., et al., A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*, 2009. 113(22): p. 5418-5422.
28. González, D., et al., Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*, 2007. 110(9): p. 3112-3121.
29. Paiva, B., et al., Competition between clonal plasma cells and normal cells for potentially overlapping bone marrow niches is associated with a progressively altered cellular distribution in MGUS vs myeloma. *Leukemia*, 2011. 25(4): p. 697-706.
30. Egan, J.B., et al., Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood*, 2012. 120(5): p. 1060-1066.
31. Keats, J.J., et al., Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*, 2012. 120(5): p. 1067-1076.
32. Durie, B., et al., International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006. 20(9): p. 1467-1473.
33. Durie, B.G., et al., Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal*, 2003. 4(6): p. 379-398.
34. Eleutherakis-Papaiakovou, V., et al., Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leukemia & lymphoma*, 2007. 48(2): p. 337-341.
35. Dimopoulos, M., et al., Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 2008. 22(8): p. 1485-1493.
36. Birgegård, G., P. Gascón, and H. Ludwig, Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *European journal of haematology*, 2006. 77(5): p. 378-386.
37. Nucci, M. and E. Anaissie, Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clinical infectious diseases*, 2009. 49(8): p. 1211-1225.
38. Fonseca, R., et al., International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 2009. 23(12): p. 2210-2221.
39. Dimopoulos, M., et al., International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*, 2009. 23(9): p. 1545-1556.

40. San Miguel JF and G.-S. R., Prognostic features of multiple myeloma. . Best Pract Res Clin Haematol., 2005. 18(4): p. 569-83.
41. Ludwig, H., et al., 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. 111(8): p. 4039-4047.
42. Roccaro, A.M., et al., MicroRNAs 15a and 16 regulate tumor proliferation in multiple myeloma. Blood, 2009. 113(26): p. 6669-6680.
43. JD, C. and C. PI, Multiple Myeloma, in Multiple Myeloma Bone disease, R. PG and A. KC, Editors. 2004: London-Chicago. p. 121-146.
44. Ali R. Miyelomda kemik hastalığına ve ağrıya yaklaşım. Multipl Myelom Alt komitesi Myelom günleri, Konuşma özetleri, 24-25 Haziran 2006, İzmir; 23-25.
45. Delforge M. Treatment of disease complications and unusual forms of myeloma. Hematology education: The education programme for the annual congress of the European Hematology Association 2010;4:157-162.
46. Sezer, O., Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis, and treatment. The Oncologist, 2009. 14(3): p. 276-283.
47. Heider, U., et al., Expression of receptor activator of nuclear factor κ B ligand on bone marrow plasma cells correlates with osteolytic bone disease in patients with multiple myeloma. Clinical Cancer Research, 2003. 9(4): p. 1436-1440.
48. Hsu, H., et al., Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1999. 96(7): p. 3540-3545.
49. Dairaghi, D.J., et al., CCR1 blockade reduces tumor burden and osteolysis in vivo in a mouse model of myeloma bone disease. Blood, 2012. 120(7): p. 1449-1457.
50. Tian, E., et al., The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. New England Journal of Medicine, 2003. 349(26): p. 2483-2494.
51. Heath, D.J., et al., Inhibiting Dickkopf-1 (Dkk1) removes suppression of bone formation and prevents the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. Journal of Bone and Mineral Research, 2009. 24(3): p. 425-436.
52. Cohen, G. and W.H. Hörl. PROGRESS IN UREMIC TOXIN RESEARCH: Free Immunoglobulin Light Chains as a Risk Factor in Renal and Extrarenal Complications. in Seminars in dialysis. 2009. Wiley Online Library.

53. Knudsen, L.M., M. Hjorth, and E. Hippe, Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *European journal of haematology*, 2000. 65(3): p. 175-181.
54. Bladé, J., et al., Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Archives of Internal Medicine*, 1998. 158(17): p. 1889-1893.
55. Bernstein, S.P. and H.D. Humes, Reversible renal insufficiency in multiple myeloma. *Archives of internal medicine*, 1982. 142(12): p. 2083.
56. MacLennan, I., et al., Renal failure in myelomatosis. *European Journal of Haematology*, 1989. 43(S51): p. 60-65.
57. KAPADIA, S.B., Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine*, 1980. 59(5): p. 380.
58. D, A., R. A, and K. MD, Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Practice and Research Clinical Hematology*, 2005. 18(4): p. 553-568.
59. Zonder, J.A., Thrombotic complications of myeloma therapy. *ASH Education Program Book*, 2006. 2006(1): p. 348-355.
60. Oyajobi, B.O., Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis research and therapy*, 2007. 9: p. S4.
61. Kyle, R.A. Multiple myeloma: review of 869 cases. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1975.
62. SAVAGE, D.G., J. LINDENBAUM, and T. Garrett, Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Annals of Internal Medicine*, 1982. 96(1): p. 47-50.
63. Rajabally, Y., Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *European Journal of Neurology*, 2011. 18(11): p. 1291-1298.
64. Lackner, H. Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. in *Seminars in hematology*. 1973.
65. Colwell, N.S., D.M. Tollefsen, and M.A. Blinder, Identification of a monoclonal thrombin inhibitor associated with multiple myeloma and a severe bleeding disorder. *British journal of haematology*, 1997. 97(1): p. 219-226.
66. Khoory, M., et al., Circulating heparan sulfate proteoglycan anticoagulant from a patient with a plasma cell disorder. *Journal of Clinical Investigation*, 1980. 65(3): p. 666.
67. Catovsky, D., et al., Thromboembolic complications in myelomatosis. *BMJ*, 1970. 3(5720): p. 438-439.

68. Sirohi, B., 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. *British journal of haematology*, 1999. 107(3): p. 656-666.
69. Davies, F.E., et al., The impact of attaining a minimal disease state after high-dose melphalan and autologous transplantation for multiple myeloma. *British journal of haematology*, 2001. 112(3): p. 814-819.
70. Kyle, R., et al., Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, 2010. 24(6): p. 1121-1127.
71. Anderson, K., et al., NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2009. 7(9): p. 908.
72. Palumbo, A., et al., International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, 2009. 23(10): p. 1716-1730.
73. Palumbo, A. and K. Anderson, Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011. 364: p. 1046- 1060.
74. Ludwig, H., et al., Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *The Oncologist*, 2011. 16(4): p. 388-403.
75. Cavo, M., 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). in *Blood*. 2007. AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA.
76. Attal, M., et al., A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 1996. 335(2): p. 91-97.
77. Kumar, A., et al., Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *The lancet oncology*, 2003. 4(5): p. 293-304.
78. Rajkumar, S., et al., Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone marrow transplantation*, 1999. 23(12).
79. Esteve, J.B., Jordi, Treatment approaches for relapsing and refractory multiple myeloma. *Acta Oncologica*, 2000. 39(7): p. 843-847.

80. Kumar, S.K., et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. in Mayo Clinic Proceedings. 2009. Elsevier.
81. Jagannath, S., et al., Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *British journal of haematology*, 2005. 129(6): p. 776-783.
82. Harousseau, J.-L., et al. VELCADE/Dexamethasone (Vel/Dex) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): An interim analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase III trial. in *Blood*. 2006. AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA.
83. Kropff, M., et al., DSMM XI study: dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. *Annals of hematology*, 2009. 88(11): p. 1125-1130.
84. Reeder, C., 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): p. 1337-1341.
85. Popat, R., et al., Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *British journal of haematology*, 2008. 141(4): p. 512-516.
86. Moreau, P., 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. in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2010.
87. Wu, P., 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. *Leukemia & lymphoma*, 2006. 47(11): p. 2335-2338.
88. Lokhorst, H.M., et al., Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica*, 2008. 93(1): p. 124-127.
89. Lokhorst, H., et al., A046 HOVON-50 Final Analysis of Thalidomide Combined with Adriamycin, Dexamethasone, and HDM. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 2009. 9: p. S8.

90. Alexanian, R., B. Barlogie, and S. Tucker, VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *American journal of hematology*, 1990. 33(2): p. 86-89.
91. Attal, M., et al., Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2003. 349(26): p. 2495-2502.
92. Cavo, M., et al., Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *Journal of clinical oncology*, 2007. 25(17): p. 2434-2441.
93. Attal, M., et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2010.
94. Jakubowiak, A.J., et al., Phase II trial of combination therapy with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in patients with newly diagnosed myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(30): p. 5015-5022.
95. Spencer, A., 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(11): p. 1788-1793.
96. Morgan, G.J., et al. Maintenance thalidomide may improve progression free but not overall survival; results from the Myeloma IX Maintenance Randomisation. in *Blood*. 2008. AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA.
97. Barlogie, B., 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): p. 3115-3121.
98. Palumbo, A., et al., Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *The Lancet*, 2006. 367(9513): p. 825-831.
99. Wijermans, P., et al., 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(19): p. 3160-3166.
100. Owen, R., et al., A546 MRC Myeloma IX: Preliminary Results from The Intensive Pathway Study. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 2009. 9: p. S84-S85.
101. Mateos, M.-V., et al., Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica*, 2008. 93(4): p. 560-565.

102. Stockerl-Goldstein, K., et al., NCCN Guidelines™ Version 1.2011 Multiple Myeloma-Panel Members.
103. Rajkumar, S.V., et al., 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. *The lancet oncology*, 2010. 11(1): p. 29-37.
104. Palumbo, A., et al., Melphalan, prednisone, and lenalidomide for newly diagnosed myeloma: kinetics of neutropenia and thrombocytopenia and time-to-event results. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 2009. 9(2): p. 145-150.
105. San Miguel, J.F., et al., Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2008. 359(9): p. 906-917.
106. Palumbo, A., 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(34): p. 5101-5109.
107. Dimopoulos, M.A., et al., Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *The Hematology Journal*, 2004. 5(2): p. 112-117.
108. Kyriakou, C., 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. *British journal of haematology*, 2005. 129(6): p. 763-770.
109. Lee, C.-K., et al., DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. 21(14): p. 2732-2739.
110. Richardson, P.G., et al., Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*, 2007. 110(10): p. 3557-3560.
111. Palumbo, A., et al., Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Annals of Oncology*, 2008: p. 1160-1165.
112. Mele, G., et al., 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. *Leukemia & lymphoma*, 2010. 51(5): p. 937-940.
113. Dimopoulos, M., et al., Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(21): p. 2123-2132.

114. Weber, D.M., et al., Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(21): p. 2133-2142.
115. Morgan, G.J., et al., Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *British journal of haematology*, 2007. 137(3): p. 268-269.
116. Pineda-Roman, M., et al., VTD combination therapy with bortezomib–thalidomide–dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 2008. 22(7): p. 1419-1427.
117. Richardson, P., et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: encouraging efficacy in high risk groups with updated results of a phase I/II study. in *Blood*. 2008. AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA.
118. Adam, Z., et al., Treatment of refractory multiple myeloma with vincristine, adriamycin, dexamethasone, and with repeated application of cyclophosphamide (C-VAD). *Acta medica Austriaca*, 1993. 21(4): p. 111-115.
119. Corso, A., et al., The VAD-DCEP sequence is an effective pre-transplant therapy in untreated multiple myeloma. *haematologica*, 2004. 89(9): p. 1124-1127.
120. Mikhael, J.R., et al. Second Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) as Salvage Therapy in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. in *Blood*. 2009. AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA.
121. 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
122. Lokhorst, H., et al., International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(29): p. 4521-4530.
123. Gahrton, G., 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. *British journal of haematology*, 2001. 113(1): p. 209-216.
124. Crawley, C., et al., Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood*, 2007. 109(8): p. 3588-3594.

125. Palumbo, A., et al., Prevention of thalidomide-and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 2008. 22(2): p. 414-423.
126. Barlogie, B., et al., Plasma cell myeloma. *Williams hematology*, 2001. 7: p. 1501-1533.
127. Mateo, G., et al., Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 26(16): p. 2737-2744.
128. Samson, D., et al., Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *The Lancet*, 1989. 334(8668): p. 882-885.
129. Richardson, P.G., et al., A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2003. 348(26): p. 2609-2617.
130. Jagannath, S., et al., A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *British journal of haematology*, 2004. 127(2): p. 165-172.
131. Dimopoulos, M., et al., Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia*, 2011. 25(5): p. 749-760.
132. Kortuem, K.M. and A.K. Stewart, Carfilzomib. *Blood*, 2013. 121(6): p. 893-897.
133. Tan, E., et al., Current and future imaging modalities for multiple myeloma and its precursor states. *Leukemia & lymphoma*, 2011. 52(9): p. 1630-1640.
134. Kröpil, P., et al., Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *European radiology*, 2008. 18(1): p. 51-58.
135. Baur-Melnyk, A., et al., Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *American Journal of Roentgenology*, 2008. 190(4): p. 1097-1104.
136. Gleeson, T., et al., Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal radiology*, 2009. 38(3): p. 225-236.
137. Dinter, D.J., et al., Comparison of whole-body MR imaging and conventional X-ray examination in patients with multiple myeloma and implications for therapy. *Annals of hematology*, 2009. 88(5): p. 457-464.
138. Cherry, B.M., et al., Modeling progression risk for smoldering multiple myeloma: results from a prospective clinical study. *Leukemia & lymphoma*, 2013. 54(10): p. 2215-2218.
139. Zamagni, E., et al., Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*, 2011. 118(23): p. 5989-5995.

140. Nanni, C., et al., Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET USE). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2015: p. 1-8.
141. Dammacco, F., et al., 18F-FDG PET/CT: a review of diagnostic and prognostic features in multiple myeloma and related disorders. *Clinical and experimental medicine*, 2015. 15(1): p. 1-18.
142. Zamagni, E., et al., A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*, 2007. 92(1): p. 50-55.
143. Walker, R.C., et al., Imaging of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Journal of Nuclear Medicine*, 2012. 53(7): p. 1091-1101.
144. Sachpekidis, C., et al., Comparison of 18F-FDG PET/CT and PET/MRI in patients with multiple myeloma. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2015. 5(5): p. 469.
145. Mhaskar, R., et al., Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 5(CD003188).