

T. C.
19 MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ ÜNİTESİ

**MULTİPLE MYELOM HASTALARININ
RETROSPEKTİF ANALİZİ
VE
LENALİDOMİD TEDAVİSİNİN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Hakkı Hamid DOĞRU

**SAMSUN
2012**

T. C.
19 MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ ÜNİTESİ

**MULTİPLE MYELOM HASTALARININ
RETROSPEKTİF ANALİZİ
VE
LENALİDOMİD TEDAVİSİNİN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Hakkı Hamid DOĞRU

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Düzgün ÖZATLI

SAMSUN

2012

TEŞEKKÜRLER

İç Hastalıkları uzmanlık eğitim süresi boyunca bilgi ve becerilerimi benimle paylaşan anabilim dalındaki tüm değerli hocalarıma ve tezimin yapım aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocama ve Hematoloji bilim dalındaki diğer tüm değerli hocalarıma,

Tezimin tüm aşamalarında benim için anahtar kilit rolü üstlenen Uzm.Dr Engin Kelkitli ve tüm diğer yandal araştırma görevlisi meslektaşlarıma,

Bu günlere gelebilmemde emekleri tartışılmaz değerli anneme, babama ve ablama,

Asistanlık sürecindeki zorlu yollarda desteğini hep hissettiğim sevgili eşime,

Uzmanlık sürecinde, zamanın hızlı ve neşeli geçmesinde rolü olan değerli asistan arkadaşlarıma,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Dr.Hakkı Hamid DOĞRU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
ÖZET-ABSTRACT.....	vi
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
1-PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİLERİ(MONOKLONAL GAMMOPATİLER).....	3
2-MULTİPL MYELOM.....	5
2.1-ETYOLOJİK FAKTÖRLER.....	5
2.2-PATOGENEZ.....	5
2.2.1-Kemik iliği mikroçevresinin myelomdaki rolü.....	6
2.2.2-Myelom kemik iliği hastalığının biyolojisi.....	6
2.2.3-Sitogenetiğin rolü.....	8
2.2.4-Sitokinlerin rolü.....	8
2.2.5-Tümör baskılayan ve uyaran genlerin rolü.....	12
2.3-KLİNİK BULGULAR.....	13
2.3.1-Kemik tutulumu.....	13
2.3.2-Renal tutulum.....	14
2.3.3-Hiperkalsemi.....	15
2.3.4-Enfeksiyonlar.....	15
2.3.5-Nörolojik semptomlar.....	15
2.3.6-Hiperviskozite.....	16
2.3.7-Amiloidoz.....	16
2.3.8-Ekstramedüller hastalık.....	17
2.3.9-Kanama ve anemi.....	17
2.3.10-Venöz tromboemboli.....	17
2.4-LABORATUAR.....	18
2.5-TANI.....	19
2.6-EVRELEME VE PROGNOZ.....	21
2.7-PROGNOZ.....	22
2.8-TEDAVİ.....	24
2.8.1-Yeni tanı myelomda tedavi.....	24
2.8.2-Transplant uygun olan hastalarda tedavi.....	24
2.8.3-Transplant uygun olmayan hastalarda tedavi.....	25
2.8.4-Nüks veya dirençli hastalarda tedavi.....	26
2.8.5-Allojenik transplantasyon.....	26
2.8.6-Tromboz profilaksisi.....	26
2.9-TEDAVİ STRATEJİSİ OLARAK LENALİDOMİD.....	27
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29

IV.	BULGULAR.....	33
V.	TARTIŞMA.....	39
VI.	KAYNAKLAR.....	43

TABLÖLAR

Tablo 1	Plazma Hücre Diskrazileri (PHD)' nin sınıflandırılması	
Tablo 2	MGUS, asemptomatik ve semptomatik myelom tanı kriterleri	
Tablo 3	Durie Salmon evreleme sistemi	
Tablo 4	ISS evreleme sistemi	
Tablo 5	Multiple myelomada prognostik faktörler	
Tablo 6	Multiple myelomada sitogenetik risk sınıflaması	
Tablo 7	Böbrek yetmezliğinde lenalidomid doz ayarı	
Tablo 8	IMWG tedaviye yanıt kriterleri	
Tablo 9	M protein tipleri	
Tablo 10	ISS ' ye göre hastaların tipleri	
Tablo 11	Lenalidomid alan hastaların tedavi rejimleri	
Tablo 12	Lenalidomid öncesi alınan tedavi rejimleri	
Tablo 13	ISS evrelerine göre yaşam süreleri	
Tablo 14	Lenalidomid alan hastalarda görülen yan etkiler	

ŞEKİLLER

Şekil 1	Multiple myelomada kemik hastalığının biyolojisi	
Şekil 2	Patogeneizde sitokinlerin rolü	
Şekil 3	Hastalarda alınan yanıt oranları	
Şekil 4	Tedavi modalitelerine göre yaşam süreleri	
Şekil 5	Lenalidomid alan hastaların toplam sağkalım eğrisi.	
Şekil 6	Lenalidomid alan hastaların progresyona kadar geçen süre eğrisi	

ÖZET

Multiple myelom, B hücrelerinden köken alan tek bir plazma hücre klonunun proliferasyonu sonucu gelişen malign bir hastalıktır. Tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturur. Myelomun biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanması hastalık patogenezinde kritik rol oynayan, myelom hücresi ve kemik iliği mikroçevresini hedef alan yeni tedavilerin geliştirilmesinin önünü açmıştır. Bu tedavilerden tümörosidal ve immünmodulator etki multiple myelomada çok önemli bir tedavi stratejisi olarak ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada, multiple myelom tanısı ile kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların, epidemiyolojik özelliklerine, tanı anındaki laboratuvar bulgularına, uluslararası evreleme sistemine göre evresine, radyolojik özelliklerine, lenalidomid içeren tedavi rejimlerine, görülen yan etkilere, verilen tedavilere alınan yanıtlara, progresyona kadar geçen sürelerine bakılması amaçlandı.

Çalışmaya Ocak 2002 ile Haziran 2012 tarihleri arasında uluslararası çalışma grubunun kriterlerine göre multiple myelom tanısı konup takip ve tedavi edilen relaps ve refrakter aktif hastalığı olan 21 hasta alındı. Hastaların 10' u kadın (%47,6), 11' i erkek (%52,4), ortalama yaş 62 (SS:10,1) olup hastaların yaşları 36-81 arasında değişmekteydi. Lenalidomid tedavisi alan hastalar tedavi rejimi sonrasında International Myeloma Working Group (IMWG) yanıt kriterlerine göre değerlendirildi.

Bu kriterlere göre hastaların 4' ünde tam yanıt-CR (%19), 7'sinde çok iyi parsiyel yanıt-VGPR (%33), 5' inde parsiyel yanıt-PR (%24), 5' inde progresif hastalık (%24) olduğu görüldü. Bu çalışmada lenalidomid tedavisi alan hastaların total sağkalım süresi 108 ay, ortanca progresyona kadar geçen süre (TTP) 64 ay idi. Hastaların aldıkları lenalidomid rejimine göre yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuç olarak; tek merkezli bu çalışmada lenalidomid, etkinliği ve yan etki özellikleri göz önüne alındığında relaps ve refrakter multiple myelom hastalarında etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır.

ABSTRACT

Multiple myeloma, is a malignant disease caused by proliferation of single plasma cell clone derived from B cells. It is 1 % of over all malignant tumors and 10 % of hematologic malignancies. Better understanding of the biology of myeloma paved the way for new treatments that target myeloma cells which are playing a critical role in the pathogenesis of the disease and microenvironments of the bone marrow. One of these treatments, the immunomodulatory and tumorocidal effect, has emerged as an important treatment strategy of multiple myeloma.

In this study our aim was to view the epidemiological characteristics, laboratory findings at the time of diagnosis, stage according to the international staging system, the radiological characteristics, common side effects of treatment regimens containing lenalidomide, responses to the treatments and time to progression of the patients that have been followed in our clinic with a diagnosis of multiple myeloma.

In this study we included 21 of multiple myeloma patients with relaps, refractory or the ones with an active disease between January 2002 and June 2012 according to the international working group. 10 patients were females (47,6%), 11 were males (52,4%), mean age was 62 between 36 and 81. 21 patients who received lenalidomide was evaluated after the treatment regimen according to IMWG criteria of response.

In this patients; complete response-CR in 4 (19%), VGPR in 7 (33%), partial response-PR in 5 (24%), and progressive disease in 5 (24%) were observed. In this study, overall survival time of patients who received lenalidomide was 108 months, the median time to progression (TTP) was 64 months. There was no difference in survival between patients according to lenalidomide regimen ($p>0,05$).

As a conclusion in this single centre study, lenalidomide with effectivity and side effects taken in consideration was found to be an effective and secure treatment modality in multiple myeloma patients with relaps and refractory disease.

I- GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom kemik iliğindeki tek bir klondan köken alan malign plazma hücrelerinin arttığı bir hastalıktır. Kemik iliği mikroçevresi ile tümör hücreleri arasındaki etkileşimler sıklıkla kemik yıkımıyla sonuçlanır. Tümörün kendisi, ürünleri ve konağın yanıtı myelom için karakteristik olan kemik ağrısı, renal yetmezlik, enfeksiyon yatkınlığı, anemi ve hiperkalsemi gibi semptom ve organ disfonksiyonlarına neden olur.

Myelomun biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanması hastalık patogeneğinde kritik rol oynayan, myelom hücresi ve kemik iliği mikroçevresini hedef alan talidomid, lenalidomid ve bortezomib gibi yeni tedavilerin geliştirilmesinin önünü açmıştır. Son 10 yılda myelomun tedavisinde büyük değişiklikler olmuş ve artık standart tedavi; destek tedavisinin yanı sıra infüzyonel kemoterapi kürlerini takiben genç hastalarda yüksek doz melfalan ve otolog transplantasyon olmuştur.

1980' lerin başına kadar ortalama yaşam süresi yaklaşık 2 sene iken kombine ilaç kemoterapileri, kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ve talidomid, lenalidomid ve bortezomib gibi yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasıyla 10 yılı aşan yaşam süreleri elde etmek mümkün olmuştur.

Lenalidomidin etki mekanizması, antineoplastik, antianjiyojenik, proeritropoetik ve immün modölatör özellikler içerir. Spesifik olarak, lenalidomid belirli tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. T hücresi ve Naturak Killer (NK) hücresinin düzenlediği bağışıklığı güçlendirir. Ve NK, T hücrelerinin sayısını artırır, endotel hücrelerinin göçünü ve adezyonunu, mikrodamarların oluşumunu engelleyerek anjiyogenezi inhibe eder, CD34+ hematopoetik kök hücreleri yoluyla fetal hemoglobin üretimini artırır ve monositler tarafından pro-inflamatuar sitokinlerin (örneğin, TNF-alfa (tümör nekroz faktör) ve IL-6 (interlökin)) üretimini inhibe eder. Lenalidomid en az 2 kür standart multipl myelom tedavisi VAD (vinkristin, doksorubisin, deksametazon), MP (melfalan, prednizolon) veya diğer standart antimyelom rejimler kullanım sonrası hastalık progresyonu gelişmiş ve sonrasında yeterli doz ve sürede talidomid veya bortezomib kürlerine dirençli veya transplantasyon sonrasında dirençli hastalığı olan multipl myelom hastalarının tedavisinde endikedir.

İmmün modölatör özellikler içeren lenalidomidin deksametazon kombinasyonu ile relaps veya refrakter myelom hastalarında faz 3 çalışmalarda %15' i CR (tam yanıt), %17,3' ü *near* CR olmak üzere %60,6 'lık toplam yanıt oranına ulaşmıştır. Yine bu hastalarda hastalık progresyonuna kadar geçen süre daha uzun bulunmuştur. Ortanca total sağkalım 38 ay bulunmuştur.

Bu retrospektif çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Hematoloji Ünitesi'nde 2002-2012 yılları arasında izlenen multipl myelom hastalarının genel özellikleri yanı sıra tedavide kullanılan ajanlardan lenalidomid' in tedaviye yanıt oranları ve sağkalım üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

II- GENEL BİLGİLER

1-PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİLERİ (MONOKLONAL GAMMOPATİLER)

Plazma hücre diskrazileri (PHD), aşırı immunglobulin (= antikor) yapımı ile karakterize malignitelerdir (1). Bu hastalıklardaki malign hücreler plazma hücreleri ve plazmositoid lenfositler olup B lenfoid dizinin en olgunlaşmış hücreleridir. Normalde bu hücrelerin olgunlaşması sürecinde immunglobulin (Ig) molekülünü kodlayan genlerdeki DNA'nın yapısında bazı değişiklikler olur. Bu değişim ile doğada mevcut çok sayıdaki antijenden sadece birine karşı özgül antikor yapabilme yeteneğine sahip, çok sayıda plazma hücre klonu oluşur. PHD'de tek bir plazma hücresinin klonal çoğalması söz konusudur. Kontrolsüz çoğalma aşırı miktarda aynı tip antikorun yapılmasına yol açar. Bu antikorlar orjinal antikora göre genellikle hatalı üretilirler ve serumda ve/veya idrarda monoklonal M proteini olarak saptanırlar (1,2). Her monoklonal M proteini (miyelom proteini, paraprotein) aynı sınıf ve alt sınıftan iki ağır polipeptid zincirine ve aynı tipte iki hafif polipeptid zincirine sahiptir. Ağır polipeptid zincirleri yunan harfleri ile gösterilmekte olup; IgG'de gamma, IgA'da alfa, IgM'de mü, IgD'de delta, IgE'de epsilon'nu gösterir. IgG'nin tesbit edilmiş dört alt sınıfı (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA'nın tesbit edilmiş iki alt sınıfı (IgA1, IgA2) varken, diğerlerinin tespit edilmiş alt sınıfları yoktur, hafif zincir tipleri ise kappa ve lambda'dır (1). PHD sınıflaması sıklık sırasına göre MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance = önemi bilinmeyen monoklonal gammopati) %55, multipl myelom (MM) %16.5, amiloidoz %11.5, smoldering miyelom %3, lenfoproliferatif hastalıklar %4, Waldenström Makroglobulinemisi (WM) %2, soliter veya ekstramedüller plazmositomlar %2, diğer nedenler %6 oranında görülür (2). PHD'lerinin sınıflandırılması Tablo- 1'de gösterilmiştir (2).

Tablo-1. PHD'lerinin (= Monoklonal gammopatilerin) sınıflandırılması

I. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS)

- A. Benign (IgG, IgA, IgD, IgM ve nadiren serbest hafif zincirler)
- B. İlişkili maligniteler veya monoklonal protein ürettikleri bilinmeyen diğer hastalıklar
- C. Biklonal gammopatiler
- D. İdyopatik Bence-Jones proteinürisi

II. Malign monoklonal gammopatiler

- A. Multipl Myelom (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM ve hafif zincirler)
 - 1. Aşkar Multipl myelom
 - 2. "Smoldering" myelom
 - 3. Plazma hücreli lösemi
 - 4. Nonsekretuar myelom
 - 5. IgD Myelomu
- B. POEMS sendromu: polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein, deri değişiklikleri (osteosklerotik myelom)
- C. Plazmositom
 - Ekstamedüller plazmositom
 - Kemiğin soliter plazmositomu
- D. Malign lenfoproliferatif bozukluklar
- E. Waldenström makroglobulinemisi
- F. Kronik lenfositik lösemi veya lenfoproliferatif bozukluklar
- G. Ağır zincir hastalıkları
 - Gamma-ağır zincir hastalığı
 - Alfa- ağır zincir hastalığı
 - Mü- ağır zincir hastalığı
- H. Primer Amiloidoz

* **Kaynak:** Wintrobe's Clinical Hematology eleventh edition. p2353'dan modifiye edilerek alınmıştır.

2-MULTİPLE MYELOM

MM, B hücrelerinden köken alan tek bir plazma hücre klonunun proliferasyonu sonucu gelişen malign bir hastalıktır (2,3,4). Tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturur. Genellikle ileri yaşlarda; ortalama yaş erkeklerde 69, kadınlarda 71 olup 40 yaş altında görülme sıklığı; tüm vakaların %5'inden azını oluşturur (3). Ülkemizde hala geniş bir insidans çalışması bulunmamaktadır. Avrupa ve Amerika'da genel toplumda görülme sıklığı 4/100.000 olup erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülmektedir. Yine siyahi toplumda görülme sıklığı beyazlara göre iki kat daha fazladır (3,4).

2.1. ETYOLOJİK FAKTÖRLER

MM'un etyolojisi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Çevresel faktörlerin içinde; iyonizan radyasyona maruz kalmak, tarımla uğraşma, metal işlerinde çalışma, pestisidlere, benzene, aflotoksine, saç boyalarına maruziyet, bazı ilaçlar (fenitoin, propoksifen, fenobarbital, diazepam, propranolol, ibuprofen, diet ilaçları, stimulan ve laksatifler) bilinmektedir. Sigara ve alkol kullanımı ile myelom arasında ilişki saptanmamıştır (3,5). Yine kötü sosyo-ekonomik durumlar, obezitenin varlığı da myelom gelişim riskini artırmaktadır (5). Kronik antijenik stimülasyona yol açan infeksiyöz ve inflamatuvar durumların (HIV, HCV, HHV8, otoimmün hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, alerjik hastalıklar), MGUS'un etyolojisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (5).

2.2. PATOGENEZ

Günümüzde multiple myelomun patogenezi tamamını açıklayan tek bir anormallik saptanmamıştır. Habis plazma hücreleri uzun yaşam süreli, ve düşük üreme indeksli (plasma cell labeling index) hücrelerdir. MM' da neoplazik transformasyonun B hücresi farklılaşmasının hangi aşamasında olduğu bilinmemekle birlikte B hücre gelişiminin geç aşamasında, muhtemelen germinal merkezde plazmoblast veya hafıza B hücresi aşamasında olduğu düşünülmektedir. Postgerminal hücre orijinli oldukları yapılan sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar ile ortaya konmuştur. Multiple myelomun patogenezi sitokin salınımı, sitogenetik ve moleküler genetik özellikleri, kemik iliği mikroçevresi, ve hücre siklusu üzerine yapılan çalışmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır (3,5,6,7,8,9).

2.2.1. Kemik iliği mikroçevresinin myelomdaki rolü

Myelom hücreleri bir çok adezyon molekülleri sayesinde kemik iliği stromal hücreleri ile etkileşim içindedir. Bunlar CD56/CD56; Syndecan-1 (CD138) / kollajen; intersellüler adezyon molekülü (ICAM) -1/lökosit ile ilişkili antijen (LFA) -1; CD49d/vasküler hücresel adezyon molekülü (VCAM) -1 veya fibronektin ve CD38/CD31 moleküllerini içerir. CD49d/VCAM-1 büyük bir olasılıkla, kemik iliği içinde myelom hücrelerinin etkili olmasını sağlayabilen en önemli yoldur (10). Bu adezyon moleküllerinin yanında myelom hücreleri tarafından salgılanan CCL1, myelom hücrelerinin bir araya toplanmasına neden olur. Stromal hücreleri ile myelom hücrelerinin etkileşimi kemik yıkımı, myelom hücrelerinin yaşam, proliferasyon, ilaç direnci ve genetik instabiliteye yol açar (3).

2.2.2. Myelom kemik hastalığının biyolojisi

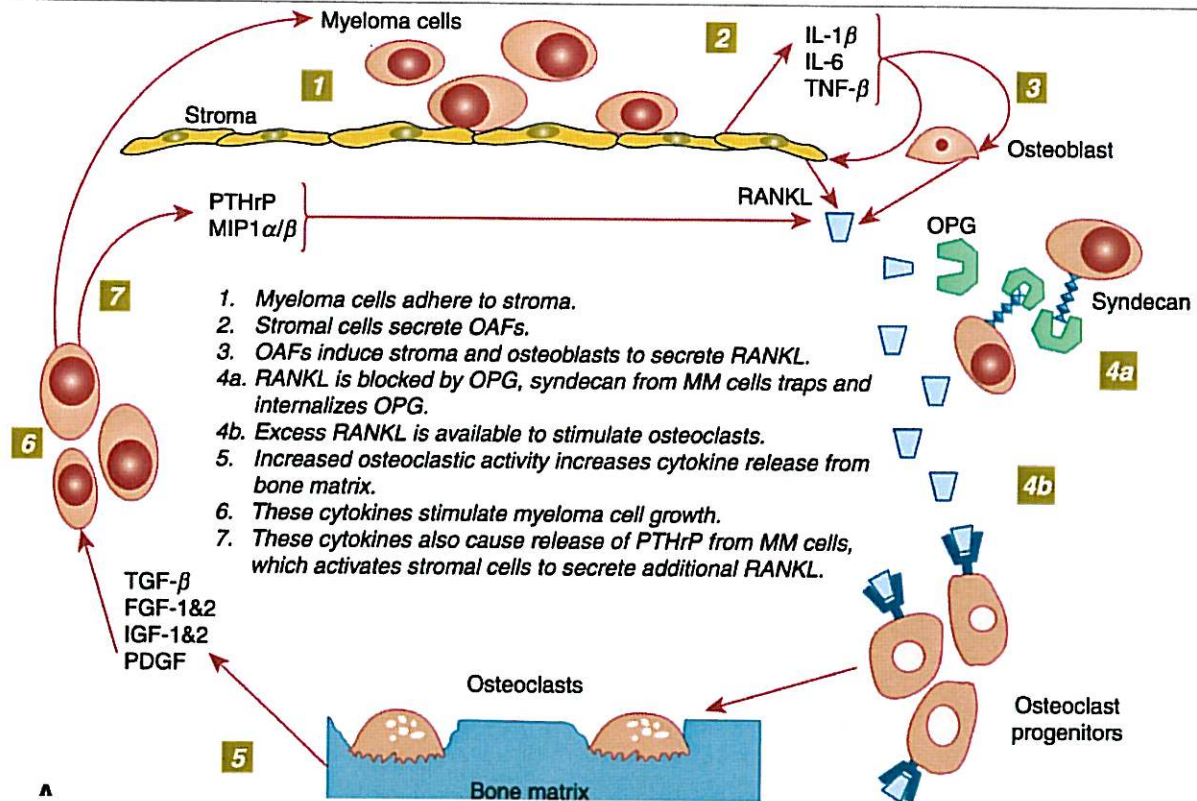
Kemik iliğinin mikroçevresini; hücresel matriks proteinleri, kemik iliği stroma hücreleri, vasküler endotelial hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar ve lenfositler oluşturur (4,6). Kemik iliği mikroçevresini oluşturan hücreler ve myelom hücreleri arasında patolojik sinerjik bir ilişki vardır. MM'da kemik yıkımına, artan osteoklastik kemik rezorpsiyonuna yakın seviyede bir kemik oluşumunun olmaması neden olur (11).

Osteoklast aktivasyon faktörleri (OAFs), nükleer faktör kappa B (RANK), ligand reseptör aktivatörü (RANKL), osteoprotegerin (OPG) sisteminin tanınması myelom kemik hastalığının moleküler seviyede daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Kemik iliği mikroçevresi ile myelom hücrelerinin etkileşimi, stroma hücreleri tarafından OAFs salınmasına neden olur. OAFs, stroma hücre yüzeyinde RANKL ekspresyonunu artırır. RANKL, osteoklast prekürsörlerinin üzerindeki NF-kB (RANK) reseptör aktivatör reseptörüne bağlanarak osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu tetikler. Kemik iliği mikroçevresinde aktif osteoklastlar, stroma hücreleri ve OAFs arasındaki etkileşim sırayla, MM hücre büyümesini uyarır ve bir kemik yıkımı siklusunu sürdürür (3,5,6).

Osteoklastogenezis üzerinde RANKL'nin güçlü uyarıcı etkileri çoğunlukla, kemik yıkımı için bir koruyucu mekanizma görevi yapan, osteoprotegerin (OPG) tarafından etkisiz hale getirilir. Myelom plazma hücreleri yüzeylerinde bulunan CD 56 adezyon molekülü ile osteoblastları etkileyerek bu hücrelerin apoptozuna yol açarlar. MM'da, OPG mRNA ekspresyonu önemli ölçüde azalır. Osteoblastların baskılanması sonucunda yeni kemik oluşumu gerçekleşemez ve osteopeni ortaya çıkar (3).

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

özetlenmiştir(3).



Şekil 1: MM' da kemik hastalığının biyolojisi

* **Kaynak:** Williams Hematology Eight edition. P 1648'den alınmıştır.

2.2.3. Sitogenetiğin Rolü

MM gelişiminde birçok DNA bozukluklarından dolayı genetik yatkınlık önemlidir. Myelom hastalarında sabit bir kromozomal değişiklik gösterilmemiştir. Hastaların %75'inde Ig ağır zincir lokusunun bulunduğu 14q³² ile ilgili translokasyonlar, %25'nde 17. kromozomdaki P53 (=tümör süpresor gen) geninin yapısal bozuklukları görülür (4). Plazma hücrelerinin proliferasyon hızı düşüktür. Bununla ilişkili PCLI (= Proliferatif aktivitenin veya akım sitometresinde hücre siklusunda S- fazı analizi) düşük saptanır. O nedenle karyogram ile (Giemsa veya G-banding) kromozom değişikliklerinin saptanması vakaların ancak %30-50'sinde mümkün olur (3,4). Buna karşılık metafazda hücre gereksinimi olmayan yöntemler FISH (=Flourescent in-situ hybridisation) ve çok renkli spektral karyotipleme yöntemi ile vakaların %90'nından fazlasında kromozom anomalisi tesbit edilir (3,4). MM hastalarının %65'inde hiperdiploidi, %15'inde psödodiploidi, %20'sinde hipodiploidi görülür (3). En yaygın görülen kromozom anormalikleri 3., 5., 7., 9., 11., 15. ve 19.cu kromozomların hiperdiploidisi, 8,13,14 ve X kromozomlarının hipodiploidisidir (3).

2.2.4. Sitokinlerin Rolü

MM'da plazma hücreleri membran yüzeyinde bulunan reseptörlerle mikro çevreye bağlıdır. Bu reseptörler; IL-6, IL-15, IGF, β 1 integrinler (VLA-4 ve VLA-5), CD38 ve CD40 dır. β 1 integrinler reseptörleri, fibronektini ve VCAM'ı, CD38 ise CD31'i bağlar (3,7). Bu reseptörlerin aktivasyonu dört önemli hücre içi ileti yolunu aktive eder; STAT3 (Signal transducer and activator of transcription), Ras-MAPK (Ras-Mitogen activated protein kinase), Akt ve NF-Kb (Nuclear factor kb)'dir (3,4,10). STAT3; IL-6 ve IL-15 tarafından aktive edilir. STAT3 aktivasyonu hücre siklus düzenleyici protein P²¹ ve Bcl-xl, Mcl-1 anti-apoptotik proteinlerin yapımını düzenler ayrıca cMyc gen transkripsiyonunu artırır (3). Ras-MAPK; IL-6, IGF (Insulin like growth factor), IL-15 tarafından aktiflenir. Ras-MAPK aktivasyonu myc, siklin D yapımını ve NF-kB sinyal yolunu aktive eder. Akt yolu IGF, IL-6 tarafından aktiflenir. Akt yolu aktivasyonu halinde PI-3k (phosphotidil inisitol-3 kinase) yolu ile BAD fosforillenerek azalır, Fas-ligand artar. Bu yolun aktivasyonu plazma hücrelerinde ilaç direncini sağlar, plazma hücrelerinin apoptozunu önler (3,7,10). NF-kB yolu; CD38, CD40, Ras ve Akt yolu ile aktive olur. NF-kB aktivasyonu artmış telomeraz aktivitesine yol açarak proanjiojenik faktörlerden bFGF, VEGF, HGF ve IL-8 salınımını düzenler. Ayrıca anti-apoptotik faktörlerden A1, Bcl-2, Bcl-xl, IAP-1,2 (inhibitors of apoptosis-1, 2), Iex-1

yapımını düzenleyerek plazma hücrelerini apoptozdan korur, c-myc ve siklinD1 protoonkogenlerine direkt olarak bağlanır (3).

Sonuç olarak dört sinyal yolunun aktivasyonu plazma hücrelerinde artmış proliferasyon, artmış anti-apoptotik aktivite ve artmış anjiojenik aktiviteye yol açar (3,4).

a)İnterlökin-6 (IL-6): IL-6, 21-28 kD ağırlığında tek bir protein zincirinden oluşan, 212 aminoasit içeren O- ve N- glikolizasyon ve fosforilasyon bölgeleri içeren bir polipeptiddir. Çok yönlü işleve sahip bir sitokin olarak hematopoezi, akut faz reaktanlarını, immun yanıtı düzenler ve konağın savunma mekanizmasında merkezi bir rol oynar. İnsan IL-6 geni 7.P²¹ kromozomunda bulunur. IL-6; T ve B lenfositleri, monosit, fibroblast, keratinosit, endotelyal, mezengial, kemik iliği stroma hücreleri, astrositler ve çeşitli tümör hücreleri tarafından üretilir. Normal koşullar altında hücrelerden salgılanmaz. Viral enfeksiyonlar, lipopolisakkaritler ve çeşitli sitokinlerin uyarısı ile salgılanır. Travma, enflamasyon, otoimmun hastalıklar ve çeşitli malignitelerde serum düzeyleri artar (11,12,13,14). IL-6, B hücrelerinin büyüme faktörü veya hibridoma faktörü olarak da bilinir ve MM'de en önemli büyüme, çoğalma ve plazma hücre apoptozunu önleyen faktördür (3,4,5,13). MM'de büyük miktarda kemik iliği stroma hücreleri tarafından üretilir.

IL-6 hedef hücre yüzeyindeki özgül reseptörüne (IL-6R) bağlanır. IL-6 protein ailesinden IL-11, LIF (Leukemia inhibitory factor), oncostatin M, Cardiotrophin-1 ve Ciliary neurothrophic factor sinyal taşıyıcı molekül olarak gp130'a bağlanırlar (13,14). Gp130'u sinyal taşıyıcı olarak kullanan bu sitokinler plazma hücrelerinin büyümesinde anahtar rol oynarlar (3,13). IL-6, IL-6R bağlanarak hücre içine sinyal taşıyıcı protein gp130 ile mesajları iletir, bunun sonucunda ras/MAP kinase ve JAK/STAT sinyal yollarını uyarır, aktive STAT ve ras-MAPK yolları plazma hücre proliferasyonu için gereklidir (3,4,5,13). JAK/STAT sinyal yollarından aktive olan Jak2 ve STAT3 ise Mcl-1, Bcl-xl, cMyc, siklinD1 gibi anti-apoptotik proteinlerin yapımını düzenler (4,5,13). IL-6, Ras-NF-kB ile birlikte anti-apoptotik proteinlerden Bcl2, Bcl-xl yapımını düzenler (5). IL-6, PI3k/AKT sinyal yolu ile plazma hücrelerini doksametazona karşı korur (3,5).

IL-6 plazma hücrelerinden VEGF, IL-1 β , MIP1 α , üretimini düzenler. Dendritik hücrelerin antijen sunumunu önler ve immun yetmezliğe yol açar (4). MM'de serum IL-6 yüksekliği ile tümör yükü, kemik lezyonları ve myelom böbreğinin gelişimi arasında yakın ilişkisi olduğu bildirilmiştir (13). IL-6 yoluyla aktive olan STAT3 serum CRP seviyelerinin artmasından sorumludur (3).

b) İnterlökin 1-β (IL-1beta): MM hücreleri tarafından üretildiği gösterilememiştir. MM ve MGUS'ta %25 olguda anormal olarak eksprese edildiği bildirilmiştir. Başlıca kemik iliği stroma hücreleri tarafından üretilir. IL-1β; ICAM-1, VCAM-1 gibi çeşitli adhezyon moleküllerinin sellüler sistemde ekspresyonunu artırır. MM hücrelerinin kemik iliğine yerleşmesini (homing) yönlendirir, MM hücrelerinde IL-6 salınımını uyarır, hücre büyümesini, osteoklastları ve kemik yıkımını aktive eder. IL-1β'nın upregülasyonu hastalığın patogenezinde önemli rol oynar (4,15,16,17).

c) Tümör nekroz faktörü-α (TNFα): MM'de TNFα malign plazma hücreleri ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından üretilir. TNFα NF-kB aktivasyonunu sağlar. NF-kB, MM hücreleri ve kemik iliği stroma hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve sitokin yapımını düzenler. NF-kB aktivitesi artışı MM hücrelerinin sağ kalımı artışı ile ilişkilidir (3,4). Böylelikle TNFα aracılığı ile MM hücreleri üzerindeki CD49d (VLA-4), CD11a (LFA-1) gibi adezyon molekülleri ekspresyonu düzenlenir. MM hücrelerinin kemik iliği stroma hücrelerine bağlanmasını sağlayan CD106 (VCAM-1) ve CD54 (ICAM-1) salınımını düzenlenir (3,18,19). TNFα, IL-6 salınımını artırır, MM hücrelerinin sağ kalımını artırır, hücreleri apoptotik uyarılara karşı korur. TNFα ile OAF salınımı artar, ağrılı litik kemik lezyonları, osteoporoz ve hiperkalsemi gelişir. Kemik lezyonları olan hastalarda kemik lezyonu olmayan hastalara nazaran serum TNFα düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18,19).

d) Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF): Solid tümörler ve hematolojik malignitelerde; tümör hücrelerinin büyümesi ve yayılması ile neovaskülarizasyon ilişkili bulunmuştur. VEGF; MM'daki neovaskülarizasyonda önemli rol oynamakla olmakla birlikte; plazma hücrelerinin büyümesinde, yaşamasında, migrasyonunda da düzenleyici bir rol oynamaktadır (3,20).

e) Hepatosit büyüme faktörü (HGF): HGF ve reseptörü, MM hücreleri tarafından eş zamanlı eksprese edilirler. Kemik iliği angiogenezinde artış malign plazma hücrelerinin çoğalmasına, invazyonuna, tümör yükünün artmasına neden olur. Bu durum hastalık progresyonu ve prognozla ilişkilidir (3,21).

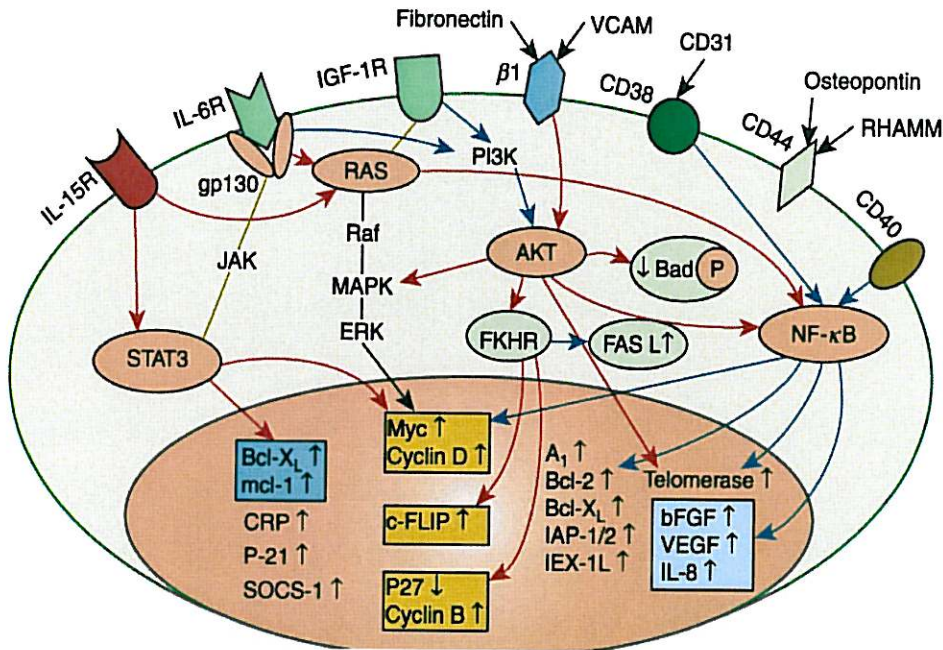
f) İnterlökin 10 (IL10): IL-10 plazma hücre farklılaşması ve immunoglobulin üretiminde önemli bir sitokindir. Monosit ve T hücre aktivasyonunun göreceli olarak geç aşamasında üretilir. Fitohemaglutinin ya da anti-CD 3 antikoru ile IFN-gama, TNF-alfa, GM-CSF ve lenfotoksin üretimini yanı sıra monosit/makrofaja bağlı T hücre çoğalması ve sitokin üretimini önler (22,23).

g) **İnsulin benzeri büyüme faktörleri (IGFs)** : IGFs bir çok hücre yanıtında rol almasının yanında hücre büyüme ve çoğalmasında etkili bir peptiddir (29). Malign hücrelerden IGF1 ve IGF2 olarak salınır. IGF1 myelom hücreleri için bir büyüme ve çoğalma faktörü olduğu gösterilmiştir. IGF-1 reseptörünün aktivasyonunu Akt yolu ile PI3K aktivasyonuna yol açar ve apoptozu inhibe eder. Aynı zamanda MAPK yolunu aktive ederek myelom hücrelerinin çoğalmasına neden olur (30,31). IGF1 aynı zamanda myelom hücreleri için kemoatraktan olduğu gösterilmiştir (32).

h) **Dönüştürücü tip büyüme faktör β (TGF- β)** : TGF- β immün sistemi ve yara iyileşmesini baskılaması yanında stem cell faktörü inhibe ederek hematopoezi baskılar. Bu B hücre çoğalmasını ve Ig üretimini baskılar. TGF- β kemik iliği stroma hücrelerinden ve myelom hücrelerinden salgılanır. Bu iki hücrenin İL6 salgılanmasını sağlayarak indirekt bir etki gösterir. Aynı zamanda normal plazma hücrelerinin baskılanmasına neden olur (33).

i) **İnterlökin 15 (İL15)** : İL15 T, B, NK hücreleri ve nötrofillerin proliferasyonunu ve canlılığını devam ettirmelerini sağlar. İL15 Fas ile indüklenen apoptozisi inhibe eder. Ayrıca sitotoksik tedaviye direnç ile ilişkilidir (34).

Şekil-2 de patogeneizde sitokinlerin rolü gösterilmiştir.



Şekil-2: Patogeneizde sitokinlerin rolü

* **Kaynak:** Williams Hematology Eight edition. P 1648'den alınmıştır.

2.2.5. Tümör baskılayan ve uyaran genlerin Rolü

a) RB proteini :

Myeloma hücrelerinde IL-6 retinoblastoma proteinini (pRB) defosforile formundan (aktif), fosforile formuna (inaktif) çevirir (26). G1 fazından S fazına geçişi defosforile formunda iken önleyen pRB fosforile olunca inaktif halde kalır, G1 fazından S fazına geçişi önleyemez. Bu geçiş sikline bağlı kinazların (CDK) katalitik aktivitesince ayarlanır. Büyüme faktörü gibi büyüme uyarıcı sinyaller de siklinlerin çoğalmasını uyarır. CDK' ları iki tip önleyici gen ürünü bulunmaktadır; Inks (p15, p16) ve cips/kips (p21, p27, p57). p15 ve p16 genleri 9. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. Lenfoid tümörler özellikle de B hücre lenfoid tümörlerde p15 ve p16 delesyonu görülmektedir MM' da ise p16 %75, p15 anormalliği %67'nde genlerin hipermetilasyonla inaktivasyonu gözlemlenir. Bu yüksek sıklık MM' da en yaygın genetik anormalliktir. Her iki genin de etkilendiği hastaların 2/3'de plazma hücreli lösemi ve ekstramedüller plazmasitoma ile seyir görülmektedir (24).

b) P53 :

P53 tümör baskılayıcı geni insanlarda görülen habis hastalıklarda en yaygın görülen mutasyon olmasına rağmen, MM' da daha nadir (%10) rastlanmaktadır. Terminal dönemde ise bu rakam artmaktadır (25).

c) P21/Ras :

P21/Ras hücre çoğalma ve farklılaşmasında kritik bir rol oynar. Bu GTP taşıyan protein GTP bağlı iken aktif, GDP halinde iken inaktiftir. Kodon 12,13 ve 61'deki nokta mutasyonları çok yaygındır (26).

d) bcl-2 ailesi :

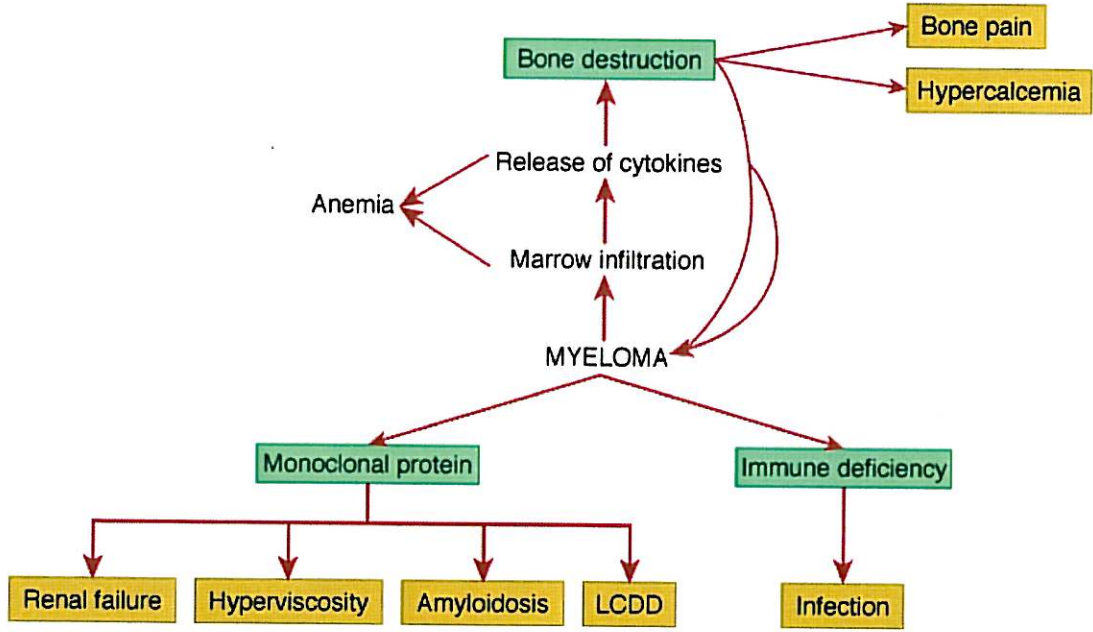
Protoonkogen olarak bcl-2 birtakım uyaranlarla ortaya çıkan apoptozisi önlemektedir. Antiapoptoik üyelerden bcl-2 ve BCL-XL ile proapoptoik genlerden BAD, BCL-XS ve bax oranı önemlidir. MM' da bcl-2 gen mutasyonuna %2 gibi düşük sıklıkta rastlanmaktadır. Ancak hastalığın erken dönemde olası yüksek miktarda olması sözkonusudur. Taze myeloma hücrelerinde daha yüksek sıklıkta bulunması bu genin düşük hipometilasyonu ile ilgili olabilir. bcl-2 düzeyi ile IFN-a'ya yanıt arasında ilişki varken kemoterapiye yanıt veya sağkalım ile bcl düzeyi arasında ilişki yoktur (27).

c-myc :

c-myc çoğalan hücrelerde eksprese edilir. Hücre siklusu ilerlemesi ile ilişkilidir. Ancak büyüme uyarısı olmaması durumunda c-myc hücre ölümüne yol açmaktadır. Myeloma hastalarında nadiren c-myc düzensizliğine rastlanmaktadır. Transkripsiyonel ve translasyonel ayarlayıcı mekanizmaların her ikisi de myelomada bu bozuk c-myc artışı için neden oluşturabilmektedir (28).

2.3. KLİNİK BULGULAR

MM da plazma hücrelerinin kemik iliği ve organ infiltrasyonu, kan veya idrarda monoklonal protein üretimi, malign plazma hücrelerinin salgıladığı paraproteinlerin fonksiyon bozukluğunun neden olduğu immün yetmezliğe bağlı semptomlar görülür. Bu bulgular şekil 3 de özetlenmiştir (3).



Source: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT: Williams Hematology, 8th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Disease manifestations in myeloma. LCDD, light-chain deposition disease.

Şekil 3: MM da klinik bulgular

* **Kaynak:** Williams Hematology Eight edition. P 1651'den alınmıştır.

2.3.1. Kemik Tutulumu

MM en sık belirtisi osteolizise bağlı kemik kaybı ile ilişkilidir. Tanı anında hastaların yaklaşık %75'de yaygın osteoporoz veya tümöral tutulum nedeni ile patolojik durumlar görülür (35). Kemik ağrıları en sık bulunan semptomdur ve olguların yaklaşık %75'inde görülür. Ağrı daha sık olarak, sırt, bel ve göğüs bölgelerinde olup ve hareketle şiddeti artar.

Ani başlayan bel ağrısı, parestezi ve parapleji bir vertebral çökme kırığı belirtisi olabilir. Osteoklastik aktivite artışı lokal osteolitik alanlar oluşturur. Bu osteolitik lezyonlar daha sık olarak kafa, pelvis, kostalar ve vertebralar gibi yassı kemiklerde görülür (36). Bu lezyonlar radyolojik olarak kemik lezyonları çok tipik olarak; kenarları düzgün, yuvarlak zımba ile delinmiş gibi (= punched-out) litik lezyonlar olabileceği gibi, diffüz osteoporoz, osteopeni veya fraktür şeklinde görülebilir (5,37). MM'da osteoklastik aktivite artışı plazma hücreleri ve stromal hücrelerden açığa çıkan birçok sitokin neticesinde meydana gelmektedir. Bu sitokinlerden özellikle NF- κ B preosteoklastların farklılaşmasına, oluşmasına ve yaşam sürelerinin uzamasına neden olarak kemik yıkımını arttırmaktadırlar (3,6). Kemik lezyonlarını göstermede direkt grafiler, kemik sintigrafisi, MR ve BT ve PET-CT kullanılır, Yeni oluşan litik lezyonları göstermede PET-CT, MR ve BT direkt grafilerden daha üstündür (38,39). En yaygın görülen kemik lezyonu diffüz osteopenidir (3,5,6,37).

2.3.2. Renal Tutulum

MM hastalarının yaklaşık %25 inde tanı anında kreatin değeri 2 mg/dl nin üzerindedir. (7). Diyaliz ihtiyacı gösteren ciddi böbrek yetersizliği tüm vakaların %2-10'unda görülür (40). MM da renal yetmezliğin iki majör nedeni myelom böbreği ve hiperkalsemidir. Myeloma böbreği distal ve toplayıcı tübüllerde geniş, mumsu silendirlerin bulunmasıyla karakterizedir. Bu silendirler başlıca presipite monoklonal hafif zincirler ve etrafını kuşatan multinükleer epitelial hücreler tarafından oluşturulur. Silendirler renal tübüllerin atrofi ve dilatasyonunda oluşur. Sonunda tüm nefron nonfonksiyone olur ve intersitisyel fibrozis oluşabilir (41). Cast formasyonunun derecesi direkt olarak serbest üriner hafif zincir miktarı ile doğru orantılıdır ama Bence jones proteinüriden kaynaklanan nefrotoksisitenin gerçek mekanizması bilinmemektedir. Bununla birlikte dehidratasyon, hiperkalsemi, radyografik kontrastlı çalışmalar myelom böbreğine katkıda bulunabilir. Lambda hafif zincir myelomu ile ilişkili renal hasar daha sık görülür. Renal yetmezliğin ikinci en yaygın sebebi olan hiperkalsemi hiperkalsiüri ve osmotik diürez ile sonuçlanır ve hipovolemi nedeni ile prerenal böbrek yetmezliğine neden olur. Hiperkalsemi interstisyel nefrite neden olan kalsiyum depositlerine neden olur. Hiperürisemi ve non steroidall antiinflatuvar ilaçlar glomerül kan akımını azaltarak renal yetmezliğin gelişimine katkıda bulunur. MM hastalar aminoglikozidler, sisplatin, amfoterisin B ve siklosporin A gibi nefrotoksik ilaçlara oldukça duyarlıdır (3,7). Böbrek fonksiyon bozuklukları enfeksiyonlardan sonraki en önemli mortalite nedenidir (42).

2.3.3. Hiperkalsemi

Myelom hastalarında hiperkalsemi genel olarak tümörün indüklediği kemik destrüksiyonudur. Bu primer olarak malign plazma hücreleri ve stromal hücrelerce salgılanan potent sitokinlere bağlı oluşan osteoklastik kemik rezorbsiyonu sonucu oluşur ve bu sitokinlerden en önemlileri RANKL, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 α ve tümör nekrozis faktör (TNF)'dür (3,7,43). Hiperkalsemi, %18-30 oranında gözlenmektedir. Hiperkalsemik hastalarda yorgunluk, konstipasyon, letarji, poliüri, polidipsi, bulantı ve konfüzyon yakınmaları gelişebilmektedir (7).

2.3.4. Enfeksiyonlar

Multiple myelomlu hastalarda bakteriyel enfeksiyonların ve bunların yol açtığı ciddi bakteriyemi nedeniyle ölüm riski artmıştır. Toplam enfeksiyon insidansı hasta yılı başına 0.8-1.4 arasında değişmektedir. Özellikle tanıdan sonraki ilk 2 ayda bu insidans hasta yılı başına 4.68'e kadar yükselmektedir (5). Myelomlu hastaların primer immün cevabı ve antijenlere sekonder antikor cevabı bozulmuştur. MM' lu hastalarda %70'e varan bir mortalite nedenidir. Enfeksiyona predispozan faktörler olarak normal immünglobulinde seviyesinde ve fonksiyonlarında azalmaya, hastalığa ve verilen kemoterapilere bağlı oluşan kemik iliği rezervinde azalmaya, nötrofil opsonizasyonunun ve fagositozunun bozulmasına, ayrıca kemik hastalığına ve ağrıya bağlı immobilizasyonuna neden olarak sayılabilir (44). En sık görülen patojenler *diplococcus pnömoni*, *stafilokokus aureus*'tur. Son yıllarda Gr(-) organizmalar da enfeksiyon nedeni olarak görülmektedir (6,37).

2.3.5. Nörolojik semptomlar

Nörolojik semptomlar genel olarak, metabolik nedenler, sinir basısına bağlı sorunlar, tedavide kullanılan ilaçlara ve hastalığa bağlı periferik nöropatiye bağlı oluşurlar. Nörolojik bulgular içerisinde en sık plazmositom dokusunun ya da kemik kırıklarının omurilik basısı ile ilişkili güç kaybına rastlanır. Tanı MR veya BT ile konulur. Tedavide bası bulgularının şiddetine göre cerrahi dekompresyon ve/veya steroid ile beraber basının bulunduğu bölgeye radyoterapi kullanılır (3,5,40). Myeloma bağlı hiperviskozite durumlarında vertigo, işitme kaybı, ataksi, parestezi, konfüzyon gibi semptomlar görülebilir (45). Vertebral plazmositomun direkt yayılımı ile, osteoporoz veya litik lezyonlara bağlı spinal kord basısına bağlı olarak gelişen sırt ağrısı genel olarak ilk semptom olup hastalığın ilerlemesi ile nörolojik defisitler oluşabilir (46). Multipl myelomada periferik nöropati patogenezi net olmamakla beraber neden olarak, tümöre bağlı hümmoral nedenler, hafif zincire bağlı etkiler, plazma hücre ve amiloid infiltrasyonu sonucu olabilir. Hastalarda daha çok progressif, simetrik, sensorimotor distal tipte nöropati görülür (47). Myelom tedavisinde kullanılan bir çok ilaç nöropatiye yol

açar. Vinka alkaloidleri sinirlerde mikrotübüllerde kırılmalara neden olarak polinöropatiye sebep olur (46). Talidomid'in nöropati yapma mekanizması net olarak belli olmamakla beraber doz ile ilişkisi tartışmalıdır (48,49). Bortezomib tedavisine bağlı doza bağlı olarak %35 oranlarında polinöropati görülmektedir (50).

2.3.6. Hiperviskozite

Hiperviskozite sendromu paraprotein artışı nedeni ile gelişen kapiller kan akışkanlığının bozulması ve ortaya çıkan klinik tabloyu kapsar. MM'da hiperviskozite sendromu vakaların %2-6'sından görülür (51). İmmunglobulin konsantrasyonunun 5g/dl'nin üzerine çıkmasıyla kendini gösteren yorgunluk, konfüzyon, baş ağrısı, baş dönmesi, diplopi, geçici görme bozuklukları ve kanama eğilimine neden olan bir durumdur. IgG 'nin IgG3 tipi ve IgA tipi myelomda daha sık görülür. Normal serum viskozitesi 1.4-1.8 U iken, multipl myelomda bu semptom ve bulgular serum viskozitesi 4 U'in üzerindeyken görülebilir. Sendromun tüm bulgularının ortaya çıkması için serum viskozitesinin 5-6 U'in üzerinde olması gerekmektedir. Kan viskozitesini azaltmak, hiperviskozite sendromu gelişen hastalarda semptomları azaltmaya yönelik acil tedavidir (3,51). Hiperviskozite sendromu gelişen hastalarda tedavi plazmaferezdir. Hidrasyon, hiperkalsemiye yönelik diürez, anemiye yönelik kan transfüzyonları, altta yatan maligniteye yönelik kemoterapi de diğer tedavi seçenekleridir (52).

2.3.7. Amiloidoz

Amiloidoz insolubl fibriler proteinin ekstrasmedüller dokularda birikimi nedeniyle ortaya çıkan bir bozukluktur. AL amiloidozlu hastaların yaklaşık %20'sinde MM tespit edilir. MM hastaların yaklaşık %3 ünde semptomatik amiloidoz tespit edilirken subkutanöz yağ aspirasyonu, rektal ve kemik iliği biopsilerinin daha sık yapılması ile asemptomatik amiloid oranı %35'lere varmaktadır. En yaygın klinik bulgu karpal tünel sendromu ve nefrotik sendroma bağlı jeneralize ödemdir. Daha az görülen belirtiler kardiyomyopati, makroglossi ve göz kapakları çevresinde görülen morarmalardır. MM hastalarda semptomatik amiloidozun varlığı sağkalım üzerine olumsuz etki yapar. Konvansiyonel kemoterapi ile MM ve semptomatik amiloidozu olan hastaların ortalama yaşam süresi 12 aydır (53,54,55).

2.3.8. Ekstramedüller Hastalık

Ekstramedüller plazmositomlar lenf nodu, deri, karaciğer ve dalakta bazen de testis, meme, böbrek ve meninkslerde görülür. Ekstramedüller tutulum yüksek LDH seviyesi ve plazmoblastik morfoloji ile ilişkilidir. Daha agresif tedavi yaklaşımlarıyla bile bu hastalarda kötü sonuçlar alınır (3).

2.3.9. Kanama ve Anemi

Kanama IgG myelomda % 15 ve IgA myelomda % 30 görülebilmesine rağmen ciddi kanama bulguları, myelomlu hastalarda nadirdir (3). Ancak, terminal dönem hastalarda artmış kemik iliği plazma hücresi infiltrasyonuna bağlı olarak ağır trombositopeni ve aşırı yüksek M proteinine bağlı hiperviskosite sonucu mukozal kanamalar gelişebilmektedir. Amiloidozla seyreden myelomlu hastalarda, vasküler hasara bağlı olarak kanamalar ortaya çıkabilmektedir. Kanama platelet disfonksiyonu veya kazanılmış koagülopatiye bağlı olarakta görülebilir. Trombositopeni, hastalığın erken döneminde kemik iliğinin şiddetli tutulumunda bile nadirdir (56).

Anemi genellikle normokrom normositik olup bazen makrositik anemi de görülür. Anemi; hematopoez azalması, kemik iliğinin plazma hücreleri ile infiltrasyonu, kemik iliği mikroçevre stroma hücreleri ve plazma hücrelerinden salınan sitokinlerin eritropoezi baskılaması veya eritroid apoptoza bağlı olarak gelişmektedir. Ayrıca MM ile ilişkili gelişen böbrek yetersizliği nedeniyle anemi, paraprotein artışı ile ilişkili plazma hacmi artışına bağlı dilüsyonel anemi, paraprotein olumsuz etkileri ile trombosit işlev kusuru ya da pıhtılaşma faktör inhibisyonu nedeniyle gelişen kanamaya eğilim yoluyla kan kaybı anemisi de MM'daki anemiye katkıda bulunur (3,5,6,37).

2.3.10. Venöz tromboemboli

MM da venöz tromboembolizm (VTE)'e belirgin bir yatkınlık bulunmaktadır. Bu yatkınlığın nedenleri yüksek immünglobulin düzeyleri fibrinojen yapısında değişikliklere neden olur ve fibrinolizi azaltabilir. MM'da gerek immünglobulinlerin kendisinin gerekse hafif zincirlerin lupus antikoagulan etki gösterdikleri bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda koagülasyon sisteminde oluşan defektlerinde MM'da VTE riskini arttırdığı belirtilmektedir. MM'da tedaviye bağlı VTE'de görülebilir, Thalidomid gibi immünmodülatör ilaçların tek başına kullanımına nazaran kombine kemoterapilerde VTE riskini belirgin bir şekilde arttırmaktadır (57,58).

2.4. LABORATUVAR

Normokrom normositer bir anemi ($Hb < 12 \text{ gr/dl}$) tanıda hastaların %78'inde varken hastalık seyrinde herhangi bir zamanda %97 hastada görülür. M-proteinlerinin eritrosit yüzeylerini kaplaması sonucu eritrositlerin birbirlerinin üstüne yığılarak oluşturdukları "rulo formasyonu" periferik yaymanın tipik bulgusudur ve hastaların yarısından fazlasında bulunurken eritrosit sedimentasyon hızı %84 hastada $> 20 \text{ mm/saat}$, üçte birinde $> 100 \text{ mm/saat}$ 'tir. Lökopeni (beyaz küre sayısı $< 4000/\text{mm}^3$) %29, trombositopeni (trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$) %5 hastada görülür (59). β_2 mikroglobulin tanısı açısından bir öneme sahip olmamasına rağmen, düzeyi hastalığın prognozu ve uygulanan tedaviye alınan cevabın takibi için önemli bir kriterdir. Hastalarda artmış hücre yapım ve yıkımına bağlı hiperürisemi görülebilir. Serum LDH düzeyinde artma tespit edilebilir.

Multipl myelomda en önemli tanısal bulgu monoklonal bir M proteininin serum ve idrarda gösterilmesidir (%97 hastada). Bir seride serum protein elektroforezinde lokalize band veya pik %82 hastada, idrar immünfiksasyonda M proteini yaklaşık %75 hastada gözlenmiştir (5). Yine aynı seride serumda M proteinleri %51 Ig G, %21 IgA, %16 hafif zincir, %2 IgD, %2 biklonal, %0,5 IgM ve %7 nonsekretuar olarak saptanmıştır. Myelomda kappa hafif zincir lambda'ya göre 2 kat daha sık görülür. İlgili olmayan immünglobulinlerin (örneğin IgG myelom için A ve M) düzeylerinde düşme %91 hastada görülür. Renal yetmezlik insidansı yalnızca hafif zincir sekrete eden myelomda diğer alt gruplara göre artmış iken nonsekretuar myelomda hafif zincir olmadığı için myelom böbreği de görülmez (59).

Multipl myelom tanısı tipik olarak kemik iliği incelemesiyle doğrulanır. Kemik iliği tutulumu diffüzen ziyade fokal de olabilir ve bu nedenle bazı hastalara tekrar veya multiple alanlardan kemik iliği aspirasyon ve biopsisi gerekebilir. Myelomadaki plazma hücreleri üç morfolojik tipe ayrılabilir; matür, immatür veya plazmoblastik. Matür tipteki plazma hücreleri eksantrik nükleuslu, yoğun nükleer kromatinli, nükleolusu belirsiz veya bulunmayan, iyi şekillenmiş bir Hof'a sahip küçük hücrelerdir. İmmatur tipteki plazma hücreleri daha büyük, eksantrik nükleusa, daha az kondanse bir kromatin yapısına, belirgin nükleoluslara ve geniş sitoplazmaya sahip olurlar. Plazmablastların nükleositoplazmik oranları nispeten yüksektir, nükleusları merkezi yerleşimli, nükleer kromatinleri dağınık, nükleolusları belirgin olur. Sıklıkla birden fazla hücre tipi bulunur. Genellikle hakim olan hücre tipi prognozu belirler; plazmoblastik tip genellikle saldırgan bir seyrin göstergesidir.

Kemik iliği biyopsilerinde myelomatöz infiltrasyon diffüz, fokal, interstisiyel veya bu şekillerin kombinasyonu şeklinde görülebilir. Kemik iliği tutulumu yama tarzında olabilir ve değişen derecelerde fibrozis bulunabilir (3,5,6,59).

2.5. TANI

Hastalardan alınan öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri tanı için gereklidir. MM tanısında laboratuvar çalışmaları temeli oluşturmaktadır. Multipl myelom ile ilgili tanı kriterleri yıllar boyunca süren araştırmalar ve tecrübe neticesinde değişikliğe uğramıştır. Günümüzde myelomlu hastalarda ana yaklaşım önemi bilinmeyen monoklonal gamapati (MGUS), asemptomatik ve semptomatik myelom arasında ayırım yapılmasına dayanmaktadır. Myelomlu hastaların tanısı İskandinav Myelom Çalışma Grubu ve İngiliz Hematolojide Standart Cemiyetinin önerdiği kriterler baz alınmaktadır. Tablo 2’de tanı kriterleri özetlenmiştir (60).

Tablo 2. MGUS, asemptomatik ve semptomatik myelom tanı kriteri (60)

<u>MGUS</u> •M protein <3 gr/dl •Kemik iliği plazma hücre <%10 •Trefin biyopside düşük oranda plazma hücresi •Myelom ilişkili organ ve doku hasarının olmaması (kemik dahil) •Diğer B hücre proliferatif hastalıkları veya hafif ya da ağır zincir hastalığı veya immünglobulin ilişkili doku hasarı olmaması
<u>Asemptomatik Myelom</u> •M potein >3 gr/dl •Kemik iliği plazma hücre >%10 •Myelom ile ilişkili organ ve doku hasarının olmaması (kemik dahil)
<u>Semptomatik Myelom</u> •İdrar/serumda M protein* •Kemik iliğinde klonal plazma hücresi varlığı •Biyopsi ile plazmositoma •Myelom ilişkili organ ve doku hasarı varlığı (kemik dahil)** *Tanı için bir düzey gerekli değildir. Nadiren hastalarda idrar veya serumda M protein saptanamayabilir ancak myelom ilişkili organ-doku hasarı mevcuttur ve kemik iliğinde plazma hücre oranı artmıştır (non sekretuar myelom)**Myelom ilişkili organ/doku hasarı Serum Ca artışı: Düzeltilmiş Ca artışının normal düzeyden >0.25 mmol/L veya Ca >2.75 mmol/L. Myelom ile ilişkili böbrek yetmezliği. Anemi: Hb <10 gr/dl veya alt limit değerlerinden <2 gr/dl olması. Kemik lezyonları: Litik lezyonlar veya CT ya da MR ile ispatlanmış kompresyon fraktürü. Diğer: Semptomatik hiperviskozite, amiloidoz, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon (2 kez > yıl).

2.6. EVRELEME VE PROGNOZ

Evrelendirme prognoz, uzun dönem sağkalımı özellikle tedaviye yaklaşımı belirlemede temel oluşturmaktadır. Prognozu belirlemede uzun yıllar Durie-Salmon evreleme sistemi kullanılmıştır (5). Bu sistem MM hücre kütesinin ve böbrek işlevlerinin belirlenmesine dayanır (5,6,61). Kolay uygulanabilir olmasına rağmen, kemik lezyonlarının belirlenmesinde görülebilen farklılıklar pratikte zorluklar doğurur. Ayrıca; plazma hücrelerinin çoğalma hızı, hastanın yaşı, performans durumu, kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu oranı, serum $\beta 2$ mikroglobulin, CRP (C-reaktif protein), serum albumin düzeyi, Ig tipi, kromozom anormalliği varlığı ve tedaviye alınan yanıt gibi prognozda önemi olan bazı özellikler değerlendirilmeye alınmamıştır (5). Durie-Salmon evreleme sistemine göre düşük tümör yükü ve serum kreatin düzeyi 2mg/dl nin altında olan hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi 5.5 yıl (3.5-10) iken, tümör yükü yüksek olan ve böbrek yetersizliği olan hastaların beklenen yaşam süresi ortalama 15 ay (6ay-2yıl) olarak bildirilmektedir (62).

Tablo 3: Durie Salmon Evreleme Sistemi (62)

Evre	Parametre
Evre I Düşük tümör kütleşi (plazma hücre sayısı < $0.6 \times 10^{12} / m^2$)	- o Hemoglobin > 10 gr/dl - o Serum kalsiyum < 12 mg/dl - o Kemik lezyonu yok veya soliter kemik plazmositomu - o IgG < 5 gr/dl, IgA < 3 gr/dl - o İdrar hafif zincir < 4 gr/24 saat
Evre II	Evre I ve III dışında kalanlar
Evre III Yüksek tümör kütleşi (plazma hücre sayısı > $1.2 \times 10^{12} / m^2$)	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası mevcut: - o Hemoglobin < 8.5 gr/dl - o Serum kalsiyum > 12 mg/dl - o Litik kemik lezyonlar - o IgG > 7 gr/dl, IgA > 5 gr/dl - o Elektroforezde idrar hafif zincir M komponenti > 12gr/dl/24 h Alt grup - o A. Serum kreatinin < 2 mg/dl - o B. Serum kreatinin > 2 mg/dl

Durie Salmon evreleme sistemine ek olarak MM hastalarının beta2 mikroglobulin ve albümin düzeylerine göre yapılmış uluslar arası evreleme sistemi (International staging system-ISS=International prognostic index-IPI) de kullanılmaktadır. ISS evreleme sistemi tablo 4 de gösterilmiştir (63).

Tablo 4: ISS evreleme sistemi (63)

Evre I	Beta2 mikroglobulin < 3.5 mg/L ve serum albumini $\geq$ 3.5 g/dL
Evre II	Evre I veya III'e uymayanlar
Evre III	Beta2 mikroglobulin $\geq$ 5.5 mg/L olanlar

Bu evreleme sistemine göre; ISS, MGUS ve SMM'u multiple myelomdan ayırt etmeye yaramaz. Bu nedenle MGUS veya SMM'da değeri yoktur. Durie-Salmon evrelemesinin aksine ISS tümör yükünün güvenilir bir göstergesi değildir. Fakat ISS'in de prognostik önemi vardır. ISS evre I için median sağkalım 62, II için 44, III için 29 aydır.

2.7. PROGNOZ

Multipl myelom için belirlenmiş prognostik faktörler; Evre II ve III hastalık, beta2 MG $\geq$ 3 mg/dl, CRP $\geq$ 6 mg/dl, artmış LDH değeri, kemik iliğinde plazma hücre sayısı ve immatür plazma hücreleri ve plazmoblastların bulunması, plazma hücre labeling indeksin $\geq$ %1 oluşu ve sitogenetik özellikler olarak sıralanabilir. Tablo 5'de prognostik faktörler özetlenmiştir (64).

Tablo 5: Multipl myelomda prognostik faktörler (64)

Prognostik Faktörler	
Evre	Evre II ve III hastalık
Laboratuvar Bulgular	Beta2 MG: ≥ 3 -8 mg/dl CRP: ≥ 6 mg/dl LDH: Olguların % 7-11'inde artış
Plazma Hücre Bulgular	İmmatür plazma hücreleri ve plazmoblastlar Plazma hücre labeling indeks: ≥ 1
Sitogenetik Bulgular	Sitogenetik: del 13q ve t(4;14)

Myelomlu hastaların % 18-30'unda delesyon (Del), anaploidi ve translokasyon şeklinde sitogenetik anomaliler bulunur. Del 13q ve t(4; 14) tüm tedavi seçenekleri ile kötü prognoz gösterir. p53 gen kaybı da kötü prognostik bir sitogenetik anomalidir. Del 13q varlığı beta2 MG miktarı ve plazma hücre "labelling indeks" artışı ile korelasyon göstermektedir (65). Sitogenetik risk sınıflaması Tablo 6' da gösterilmiştir (66).

Tablo 6: Sitogenetik risk sınıflaması (66)

Standard-risk	Intermediate-risk	High-risk
Hiperdiploidi	t (4;14)	17p delesyon
t (11;14)	Delesyon 13	t (14;16)
t (6;14)	hipodiploidi	t (14;20)

2.8. TEDAVİ

2.8.1. Yeni Tanı Myelomda Tedavi

Günümüzde asemptomatik (smoldering) multiple myelomun erken tedavisinin sağkalımı arttırdığı yönünde de herhangi bir bulgu yoktur. Buna karşılık semptomatik myelom tedavi edilmelidir. Her yeni tanı myelom hastası otolog kök hücre nakli (OKHN) için değerlendirilmelidir. Bazı merkezlerde bir yaş sınırı (genellikle 60-65 yaş) kullanmasına rağmen, bir hastanın OKHN için uygun olup olmadığına karar verirken, yaştan ziyade performans durumu, organ fonksiyonları ve komorbid bir durum varlığının dikkatli değerlendirilmesi gerekir. MM son yıllarda yeni ajanların (talidomid, lenalidomid, bortezomib) tedavi seçenekleri arasına girmesiyle tedavide büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (3,5,6).

2.8.2. Transplant Uygun Olan 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 olma özelliğini korumaktadır. Son 10 yıl içinde transplanta uygun hastaların başlangıç (indüksiyon) tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. İmmünmodülatuar ilaçların (IMiDs) ve bortezomibin kullanıma girmesinden önce en sık kullanılan yaklaşımlar tek ajan deksametazon ve VAD (vinkristin, doksorubisin ve deksametazon) idi. IMiDs ve bortezomib kombinasyonlarının, önce deksametazon ile sonra VAD ile karşılaştırıldıkları çalışmalar daha yüksek yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım süreleri ortaya koymuştur. Yine yapılan ilk çalışmalar IMiD ve bortezomib tabanlı başlangıç tedavilerinin idare edilebilir bir toksisite ile kök hücre toplama kabiliyetini koruyarak erken mortaliteyi azalttığını göstermiştir (6,67,68). Otolog kök hücre nakli tam yanıt oranlarını artırmakta ve myelomda medyan tüm sağkalımı 12 ay uzatmaktadır (69,70,71). İndüksiyon tedavisine refrakter hastalar otolog transplanttan en çok faydalananlardır (72). IMiD ve bortezomib içeren indüksiyon tedavileri ile yeni tanı myelom hastalarında daha önce öngörülemeyen VGPR(çok iyi parsiyel yanıt) veya daha iyi yanıt oranları elde edilmekle birlikte, yüksek doz melfalan yanıt oranlarında artan bir iyileşme sağlamaya devam etmektedir (73).

VAD rejimi diğer indüksiyon rejimlerine göre daha az etkili olup günümüzde tercih edilmemesine rağmen SGK geri ödeme talimatlarına göre ülkemizde zorunlu olarak kullanılmaktadır. İki-üç indüksiyon küründen sonra yanıt değerlendirilerek kök hücre mobilizasyonuna geçilebilir. Hasta veya klinik koşullarının uygun olmaması nedeniyle

mobilizasyon daha sonraki kürlerden sonra da yapılabilir. Zorunlu nedenlerle veya transplant öncesi en iyi yanıt elde etmek amacı ile indüksiyon tedavisi 6 küre kadar uzatılabilir. Post transplant 3. ayda yapılan değerlendirmede VGPR gösteremeyen hastaların 2. bir transplanttan fayda görebilecekleri görülmüştür. 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. VGPR veya tam yanıt 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. Yine de yüksek riskli hastalarda tedavisiz izlem yerine idame tedavi önerilebilir (74).

2.8.3. Transplant Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi

2000 yılından önce transplantasyona uygun olmayan hastalar için tedavi seçeneği melphalan + prednizolon (MP) ile sınırlı idi. Esas olarak 1990'lı yıllarda kök hücre nakline giden hastalarda standart indüksiyon rejimi olarak kullanılan VAD rejimi de % 55-60'lık yanıt oranları ile az sayıda hastada tam yanıt sağlamaktadır (75). Talidomid ve deksametazon kombinasyonu (TD) tüm sağkalım yönünden VAD'a üstün bulunmuştur, bununla birlikte tam yanıt oranı % 4-10 oranında kalmaktadır (76). MP rejimine talidomid eklenmesi (MPT), daha fazla yanıt oranı, daha fazla progresyonsuz sağ kalım oranları sağlamıştır. Bu çalışmalarda talidomid farklı doz (100-400 mg) ve sürelerde kullanılmıştır (77,78).

Bortezomib ile MP kombinasyonu geniş bir faz III çalışmada (VISTA) MP'ye karşı tam yanıt, progresyonsuz sağ kalım ve tüm sağ kalım dahil bütün karşılaştırmalarda üstün bulunmuştur (79). MPV rejimi ile tedavinin orijinal çalışmada olduğu gibi 54 hafta ile sınırlandırılması önerilmektedir (73). Randomize çalışmalarda görülen toksiteler dikkate alınarak çok yaşlı ve düşkün hastalarda tedaviye MP ile başlanarak, klinik gidişe göre talidomid ve bortezomib sonradan eklenebilir (74).

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 (80). Lenalidomidin Türkiye'de şu andaki ruhsatı talidomid ve bortezomibe dirençli vakalarda kullanımını mümkün kılmaktadır. İlk basamak kullanımı ancak EMG ile kanıtlanmış polinöropatisi olan hastalarda mümkündür. Renal yetmezliği olan hastalarda bortezomibin eliminasyonu renal klerensden bağımsız olduğu için tavsiye edilir (74). Talidomid de bu hastalarda kullanılabilir. Ancak lenalidomid dozu renal

klerense göre ayarlanmalıdır. Yüksek venöz tromboz riski olan hastalarda da bortezomib tercih edilebilir (74). Yüksek risk sitogenetiği olan hastalarda bortezomib etkin bir tedavi ajanı olarak kabul edilmektedir (79). Polinöropatisi olan hastalarda lenalidomid ilk tedavi tercihi olabilir. Polinöropatisi olan ve bortezomibli rejim alan hastalarda bortezomib uygulaması haftada iki yerine haftada bir olarak değiştirilebilir (74).

2.8.4. Nüks veya Dirençli Hastalarda Tedavi

İlk indüksiyon tedavisinin tamamlanmasından 6 ay sonra nüks oluyorsa hastalar aynı indüksiyon tedavisi ile tedavi edilebilirler. Kısa süreli bir remisyon elde edildiye farklı bir tedavi önerilmelidir. Ayrıca toksisitelerin varlığı da tedavi seçimini etkileyebilir. Örneğin ilk tedaviden kalan bir periferik nöropati varsa lenalidomid bazlı bir tedavi kombinasyonu tercih edilebilir. Tromboembolik olay öyküsü varsa veya hasta kardiovasküler olaylar için yüksek risk taşıyorsa bortezomib bazlı bir rejim tercih edilebilir. Renal yetmezlik durumunda bortezomib için doz ayarlaması gerekmezken lenalidomid dozu kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır. Ayrıca hastalığın agresifliğini ifade edecek sitogenetik bulgular varlığında bortezomib veya lenalidomid bazlı tedaviler tercih edilebilir (74).

2.8.5. Allojenik Transplantasyon

Allojenik transplantasyonun myelomdaki yeri, sağkalım avantajı konusunda yeterli kanıt olmaması ve yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle tartışmalıdır (81). Miyeloablatif tedavilerde mortalite % 30'un altında değildir (82). Düşük intensiteli allograftlarda transplantla ilişkili mortalite daha düşük olmasına rağmen progresyonsuz sağ kalım (nüks oranının miyeloablatiflere göre iki misli olması nedeniyle) daha düşüktür. Allo transplant öncesi hastalığın kemosenitif olması, erken hastalık döneminde transplantasyon ve hastanın genç yaşta olması daha iyi hastalıklı ve tüm sağkalım sağlamaktadır (74).

2.8.6. Tromboz Profilaksisi

Talidomid ve lenalidomid temelli rejimlerde tromboemboli riski nedeniyle antikoagülan profilaksi gerekebilir. Yaş, VTE öyküsü, santral venöz kateter, komorbiditeler (enfeksiyon, diyabet, kardiyak hastalık), immobilizasyon, cerrahi ve kalıtsal trombofili kişisel risk faktörleridir. Hiperviskosite, myelom ile ilişkili bir risk faktörüdür. Bu ilaçların herhangi biri ile kombine olarak yüksek doz steroid, doksorubisin veya çok ajanlı kemoterapi uygulanması ise tedavi ile ilişkili risk faktörleridir. Hiç risk faktörü taşımayan veya bir risk faktörü taşıyan hastalar için aspirin (80-325mg) önerilir. İki veya daha fazla risk faktörü taşıyan hastalar için ise düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) (enoxaparin 40 mg/gün) önerilir. INR 2-3 olacak şekilde kumadin de heparine alternatif olabilir ancak bu tedavi stratejisi ile ilgili yayın azdır (74).

2.9 TEDAVİ STRATEJİSİ OLARAK LENALİDOMİD

Lenalidomidin etki mekanizması, antineoplastik, antianjiyojenik, proeritropoetik ve immünmodülatör özellikler içerir. Spesifik olarak, lenalidomid belirli tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. T hücresi ve Naturak Killer (NK) hücresinin düzenlediği bağışıklığı güçlendirir ve NK, T hücrelerinin sayısını artırır, endotel hücrelerinin göçünü ve adezyonunu, mikrodamarların oluşumunu engelleyerek anjiyogenezi inhibe eder, CD34+ hematopoetik kök hücreleri yoluyla fetal hemoglobin üretimini artırır ve monositler tarafından proinflamatuar sitokinlerin (örneğin, TNF-alfa ve IL-6) üretimini inhibe eder (83,84).

Lenalidomid en az 2 kür standart multipl myelom tedavisi (VAD, MP veya diğer standart antimyelom rejimler) kullanım sonrası hastalık progresyonu gelişmiş ve sonrasında yeterli doz ve sürede talidomid veya bortezomib kürlerine dirençli veya transplantasyon sonrasında dirençli hastalığı olan multipl myelom hastalarının tedavisinde endikedir.

Önerilen başlangıç dozu tekrarlanan 28 günlük sikluslar halinde 1-21 günlerde, günde bir defa, ağızdan 25 mg'dır. Önerilen deksametazon dozu, tedavinin ilk 4 siklusu için 28 günlük her bir siklusun 1-4, 9-12, 17-20 arası günlerinde günde bir defa ağızdan 40 mg ve ardından her 28 günde bir 1-4 arası günlerde, günde bir defa, ağızdan 40 mg'dır. Klinik veya labaratuvar bulgularına göre doza devam edilebilir veya değiştirilebilir.

Lenalidomid esas olarak böbreklerde atılır ve böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilir. Hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta ya da ağır derecede böbrek fonksiyon bozukluğu veya son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavinin başlangıcında doz ayarlaması yapılmalıdır (85).

Tablo 7. Böbrek yetmezliğinde lenalidomid doz ayarı (85)

Böbrek fonksiyonu (ClCr)	Doz ayarlaması
Hafif böbrek yetmezliği ClCr>50 mL/dakika	Günde bir defa 25 mg(tam doz)
Orta derece böbrek yetmezliğinde (30<ClCr<50 mL/dakika)	Günde bir defa 10 mg
Ağır ve son dönem böbrek yetmezliği ClCr<30 mL/dakika , veya diyaliz ihtiyacı	Gün aşırı 15 mg (diyalize girmeyen) Günde bir defa 5 mg(diyalize giren)

Lenalidomid alan hastalarda özellikle bilinen risk faktörü olanlarda, miyokard infarktüsü bildirilmiştir. Bilinen risk faktörleri olan hastalar (önceden geçirilmiş tromboz hali

de dahil edilerek) yakından izlenmeli ve tüm değiştirilebilir risk faktörlerinin minimum düzeye indirilmesi için önlemler alınmalıdır. Multipl myelom hastalarında, deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu artmış venöz tromboembolizm ve arteriyel tromboembolizm riski ile ilişkilendirilmektedir. Tromboembolizm için bilinen risk faktörleri olan hastalar yakından izlenmelidir. Hasta tromboembolik olay yaşarsa tedavi bırakılmalı ve standart antikoagülasyon tedavisi başlatılmalıdır. Hasta stabil hale geldiğinde lenalidomid tedavisi risk yarar değerlendirilmesine bağlı olarak orijinal dozda, antikoagülasyon tedavisi sürerken tekrar başlatılabilir (85).

Deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu, multipl myelom hastalarında yüksek 3. ve 4.derece nötropeni ve trombositopeni insidansı ile de ilişkilidir. Lenalidomidin en çok doz sınırlayıcı toksisiteleri bu komplikasyonlar olduğundan diğer myelosupresif ajanlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır (85).

Lenalidomid, talidomidin daha fazla in vitro etkinliğe sahip, hemen hiç sedatif etkisi olmayan ve seyrek nörotoksik yan etkilere sahip bir türevidir (86). Faz I doz belirleme çalışmasında maksimum tolere edilebilir dozu 25 mg/gün olarak saptanmıştır (87). Faz II çalışmalarında relaps ve/veya refrakter multipl myelom hastalarında paraproteinde >%50 azalmaya %24-40 hastada ulaşıldığı bildirilmiştir (88) ve ilginç olarak daha düşük dozlar (25 mg) ile yüksek (50 mg) doza göre daha iyi yanıtlar elde edilmiştir.

İki büyük uluslararası faz III çalışmada relaps refrakter multipl myelomlu hastalarda lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu yüksek doz deksametazonla karşılaştırılmıştır (89). Bu çalışmaların analizlerinde lenalidomid ve deksametazon alan hastalarda plasebo ve deksametazon alanlardaki %23 ve %22'lik toplam yanıt oranına karşılık %61 ve %58'lik toplam yanıt oranlarına ulaşılmıştır. Tam yanıt lenalidomid ve deksametazon alanlarda %27 ve %14 hastada ulaşılmıştır.

Bu çalışmaların sonucunda lenalidomid Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından daha önce bir tedavi almış multipl myelom hastaları için deksametazonla birlikte kombine kullanım için onaylanmıştır. Lenalidomid deksametazon kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda artmış tromboembolizm insidansı (%8,5'a karşılık yalnızca deksametazon alanlarda %4,5) nedeniyle profilaktik antitrombotik tedavi düşünülmelidir.

III- GEREÇ VE YÖNTEM

1. Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji ünitesinde Ocak 2002 ile Haziran 2012 tarihleri arasında uluslararası çalışma grubunun kriterlerine göre (60) multiple myelom tanısı konup takip ve tedavi edilen relaps ve refrakter aktif hastalığı olan ve lenalidomid tedavisi başlanan multiple myelom hastaları dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu tarih aralığından lenalidomid tedavisi başlanan 21 adet hasta dosyası incelendi.

Hastaların dosyalarından tanı ve tedavileri sırasındaki yaşları, cinsiyetleri, M protein tipi, hastalığın evresi, tanı tarihi, daha önce aldıkları tedaviler, kaç kür aldığı, kür protokolleri, tedavi sırasındaki yan etkileri, tam kan sayımı değerleri, serum protein elektroforezleri, total protein, albumin, beta-2 mikroglobulin, kreatinin, kalsiyum, nefelometrik kantitatif immunglobulin ve serbest hafif zincir düzeyleri, immunfiksasyon elektroforezleri ve kemik iliği aspirasyon ve biyopsi bulguları, kemiklerinde litik lezyon ve plasmositomlarının olup olmadığı açısından incelendi.

Hastaların tedaviye verdikleri yanıt değerlendirmesinde International Myeloma Working Grup (IMWG) yanıt kriterleri kullanıldı (61).

Tablo 8: IMWG tedaviye yanıt kriterleri (61)

Mükemmel Tam Yanıt	Tam remisyon kriterlerine ek olarak ; • Normal serbest hafif zincir oranı • Kemik iliğinde immünohistokimya veya immünofloresan yöntemi ile klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi*
Tam Yanıt (TR) (CR)	• Serumda ve idrarda immünfiksasyon negatif • Kemik iliğinde plazma hücreleri <% 5 • Yumuşak doku plazmositomları yok
Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR)	• Serum ve idrar M proteini elektroforezde yok fakat immünofiksasyonda saptanabiliyor veya • Serum M proteininde % 90 veya daha fazla azalma ve idrar M proteinin <100mg/24saat olması
Kısmi Yanıt (PR)	• Serum M proteininde % 50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin % 90 azalması veya 200mg /24sa altına inmesi • Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa, M protein kriteri yerine serbest hafif zincirleri arasındaki farkta % 50 azalma olması. Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa ve serum hafif zincirde ölçülemiyorsa M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az % 30 olması kaydı ile plazma hücre oranında % 50 azalma olması • Yukardakilere ilaveten başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarında 50% azalma
Stabil hastalık	• Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayanlar.

Progresif Hastalık	Aşağıdakilerden herhangi birini veya fazlasını gerektirir; Bazale göre % 25 artış: Serum M-komponenti (mutlak artış 0,5 g/dl) ve/veya idrar M-komponenti (mutlak artış 200 mg/24 sa) Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için: serbest hafif zincirleri arasındaki fark: mutlak artış 10 mg/ dl.üzerinde olmalı Kemik iliği plazma hücre yüzdesi: mutlak > %10 olmalıdır Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında artış olması Sadece proliferatif plazma hücre hastalığına bağlanabilen hiperkalsemi gelişmesi (düzeltilmiş serum kalsiyumu > 11,5 mg/dl veya 2,65 mmol/l)
Klinik Nüks	Bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir: Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı 1. Yeni yumuşak doku plazmositoları veya kemik lezyonlarının gelişmesi 2. Var olan plazmositom veya kemik lezyonlarında belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları toplamında en az % 50 (ve en az 1cm) artış olarak tanımlanır 3. Hiperkalsemi (>11,5 mg/dl) [2,65 mmol/l] 4. Hemoglobinde 2g/dl azalma 5. Serum kreatininde 2mg/dl veya fazla artış
Tam remisyondan nüks	Kemik iliğinde % 5 plazma hücresinin saptanması Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (örnek : yeni plazmositom, litik kemik lezyonu, veya hiperkalsemi) görülmesi

Hastalarda tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapılırken verilen lenalidomid tedavi rejimi, kür sayısı, takip süresi varsa kemik iliği aspirasyon bulguları, relapsa kadar geçen süre dikkate alındı.

Yan etki değerlendirmesinde Ulusal kanser enstitüsünün ortak toksisite kriterleri versiyon 3.0 kullanıldı. Bu açıdan nöropati, enfeksiyon, gastrointestinal semptomlar değerlendirildi. Ayrıca tromboz sıklığı belirlendi. İlaveten hastaların tam kan sayımları gözden geçirilerek hematolojik yan etkiler değerlendirildi.

2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı elemanları ile birlikte yapıldı. Tedaviye yanıt, yan etki varlığı gibi özel alt kategorilerin yine bazı başka kategorik özellikler açısından kıyaslanmasında *kikare* ve *fisher* testleri kullanıldı. Yine 2 kategoriden oluşan değişkenlerin sayı veya süre gibi niceliksel başka özellikler açısından kıyaslanması ise *Mann Whitney U testi* ve Ducan analizi yapıldı. Ayrıca belli bir özelliğin belli bir sürede ortaya çıkma zamanı yani izlemede ortaya çıkma riskleri *Kaplan Meier* yöntemi ile değerlendirilirken bu olasılıkların bazı başka alt gruplarda kıyası da *Log Rank ki kare* testi ile yapıldı. Tüm değerlendirmelerde ortalama standart sapma ve yüzde cinsinden tanımlayıcı istatistikler verilirken anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS V15 programı kullanılarak yapıldı.

IV- BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2002 ile Haziran 2012 tarihleri arasında uluslararası çalışma grubunun kriterlerine göre multipl myelom tanısı konup takip ve tedavi edilen nüks aktif hastalığı olan lenalidomid tedavisi başlanan 21 hasta alındı.

Hastaların 10' u kadın (%47,6), 11' i erkek (%52.4), ortalama yaş 61,52 ($\pm$ SS:10,12 ; min:36 maks:81) olup hastaların yaşları 36-81 arasında değişmekteydi. M protein tiplerine göre hastalar tablo 9'da gösterilmiştir. Hastalarımızın hiç birinde lambda hafif zincir, IgD, IgE ve non sekretuar myelom tespit edilmemişti.

Tablo 9: M protein tipleri

M protein	Sayı (n)	Yüzde (%)
IgG Kappa	6	28,6
IgG Lambda	7	33,3
IgA Kappa	5	23,8
Kappa Hafif Zincir	1	4,8
IgA Lambda	2	9,5
Lamda Hafif Zincir	0	0
IgD, IgM, Non sekretuar	0	0
Toplam	21	100

Hastalar tanıdan itibaren değerlendirildiğinde %100 'ünde (n=21) kemiklerde litik lezyon olduğu ve hepsinde bifosfonat kullanım öyküsü olduğu saptanmıştır.

Hastalar ISS' ye göre evrelendi. Tanı anında hastaların ISS evrelemesinde, evre I %14,3 (n=3), evre II %71,4 (n=15), evre3 III %14,3 (n=3) olarak saptanmıştır. Tablo 10' da lenalidomid tedavisi öncesi ISS'ye göre hastaların evreleri gösterilmiştir.

Tablo 10: ISS 'ye göre hastaların evreleri

ISS	(n)=	%
Evre I	2	9,5
Evre II	13	61,9
Evre III	6	28,6
Toplam	21	100

Üzerinde çalışılan lenalidomid içeren rejimle tedavi edilen hasta grubu değerlendirildiğinde hastaların 16'sı (%76,2) lenalidomid+dexametazone, 5'i (%23,8) lenalidomid+melfalan+prednisolone şeklinde idi. Hastaların aldıkları lenalidomide rejimine göre oranları tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Lenalidomid alan hastalardaki tedavi rejimleri

	n =	%	
RD	16	76,2	Lenalidomid 25 mg/gün D(1-21) Dexametazone 40 mg D(1-4,9-12,17-20)
RMP	5	23,8	Lenalidomid 25 mg/gün D(1-21) Melfalan 9mg/m ² D(1-4) Prednisolon 60mg/m ² D(1-4)
Toplam	21	100	

Hastalardan RMP protokolü alanlardan 3'ü kadın (%60), 2'si erkek (%40) idi. RD protokolü alanlardan 7'si kadın (%43,7), 9'ü erkek (56,3) idi.

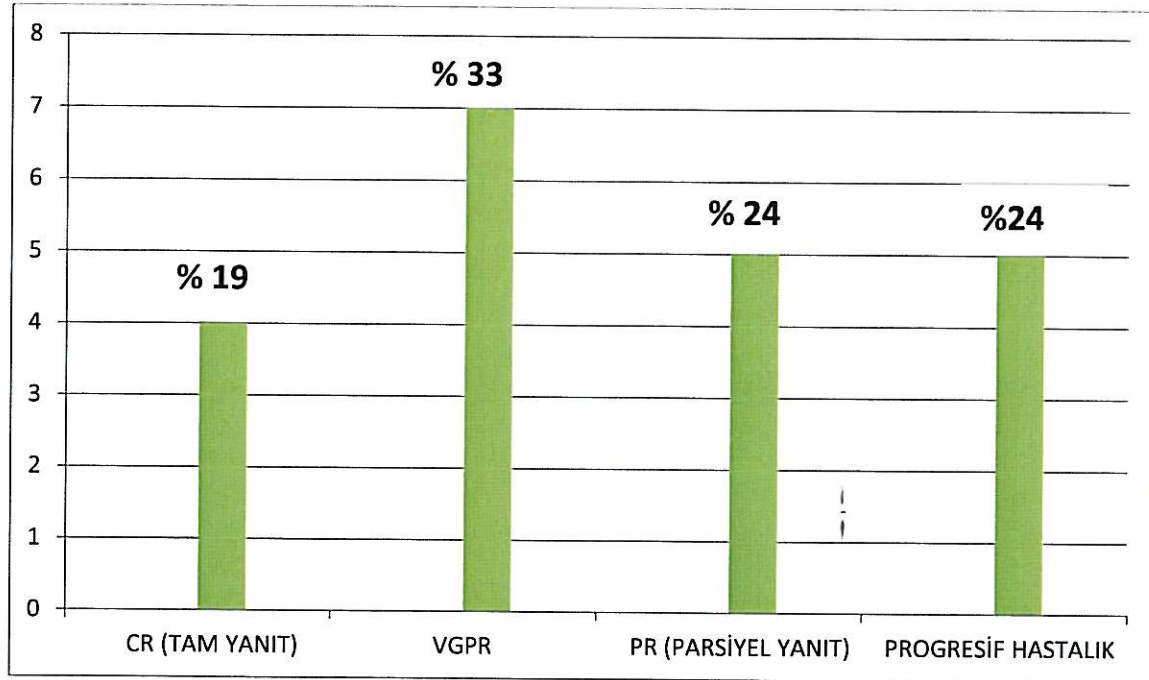
Hastaların hepsi lenalidomid tedavisi öncesi en az bir ve daha çok farklı ilaç rejimleri almış bulunmaktaydı. Tablo 12 ' de hastaların önceki ilaç rejimleri gösterilmiştir.

Tablo 12 : Lenalidomid öncesi alınan tedavi rejimleri

	n=	%
VAD	16	76,2
MP	4	19
VMP	6	28,6
TD	9	42,9
VD	13	61,9
VDTPACE	3	14,3
MPT	1	4,8
Toplam	52	247,6

Çalışmaya alınan 21 hasta verilen tedavi rejimi sonrasında IMWG yanıt kriterlerine göre değerlendirildi. Bu kriterlere göre 4'ünde tam yanıt-CR (%19), 7'sinde VGPR (%33), 5'inde parsiyel yanıt-PR (%24), 5'inde progresif hastalık (%24) olduğu görüldü. Alınan yanıt oranları aşağıda şekil 3'de gösterilmiştir.

Şekil 3: Hastalarda alınan yanıt oranları



Tam yanıtı alınan hastaların tamamı (n=4) RD tedavi protokolü almakta idi. RMP protokolü alan hastaların hiçbirinde tam yanıt elde edilememiştir. Ancak RMP protokolü alan hastaların azlığından dolayı istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilememiştir (p=0,108).

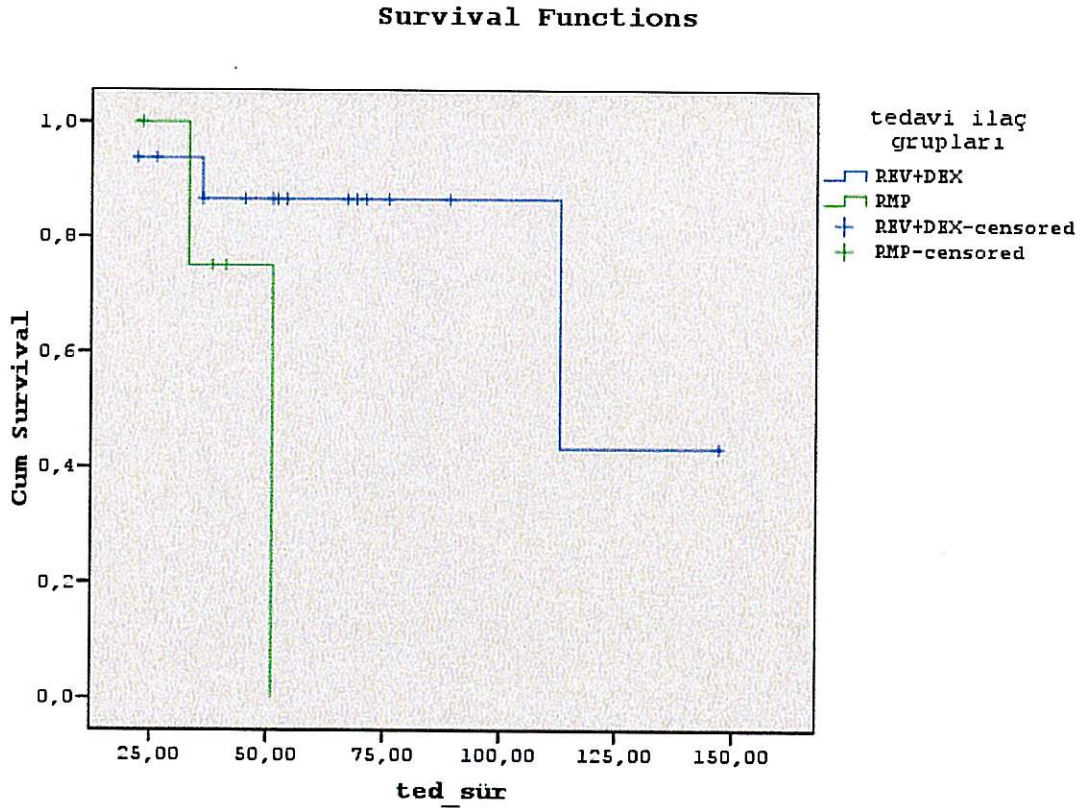
Genel yanıt oranlarına (CR+VGPR) bakıldığında tedavi protokollerine göre istatistiksel anlamda fark yoktu (p=0,206). Genel yanıt oranlarına göre hastaların 4'ünde RMP protokolü saptanırken 7'sinde RD protokolü aldığı görülmüştür.

Toplam yanıt oranlarına (CR+VGPR+PR) bakıldığında hastaların %75 'inde (n=12) RD saptanırken, % 25' inde (n=4) RMP protokolü saptanmıştır. Yüzde oran anlamında farklılık görünmüş olsa bile tüm RMP protokolü alan hasta sayısı (n=5) açısından protokoller arası karşılaştırma yapıldığında istatistiksel anlamlılık elde edilemedi (p=0,198).

Hastaların cinsiyet açısından tedaviye yanıtları karşılaştırıldığında kadın hastaların hiçbirini yani % 0 'ı tam yanıtı ulaşırken erkek hastalarda bu oranın % 27,5 olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Genel yanıt oranlarında (CR+VGPR) hastaların cinsiyetleri karşılaştırıldığında kadın hastaların %45,5'i, erkek hastaların %54,5'i saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,412$).

Takip süresi boyunca 21 hastanın 5 (%23,8)'nin öldüğü görüldü. 3 hasta sepsis, 1 hasta pnömöni, 1 hasta intrakraniyal kanamadan kaybedilmişti.

Hastaların aldıkları lenalidomid rejimine göre yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Ancak RD rejiminde ortalama yaşam süresi daha yüksekti (113 ay) ($\pm$ SD:13,73 ; min:89 maks:143). RMP protokolünde ise 46,5 ay ($\pm$ SD:5,51 ; min:36 maks:57) idi. Tedavi modalitelerine göre yaşam süreleri eğrisi aşağıda şekil 4'de gösterilmiştir.

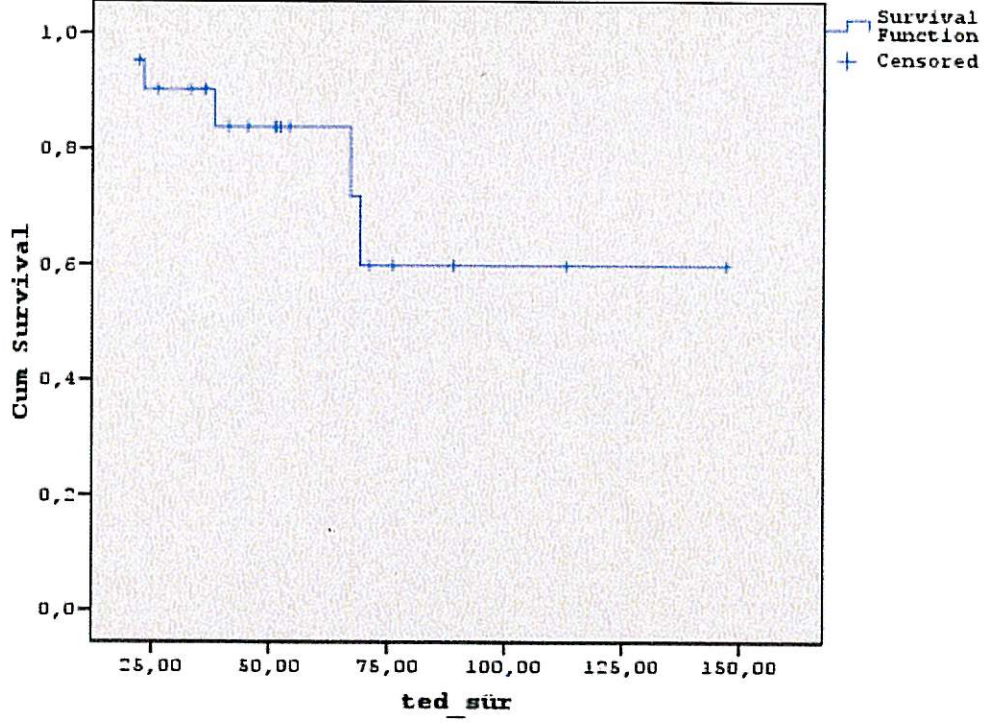


Şekil 4: Tedavi modalitelerine göre yaşam süreleri

Bu çalışmada lenalidomid tedavisi alan hastaların total sağkalım süresi 108 ay ($\pm$ SD:14,02 ; min:81 maks:136), ortalama progresyona kadar geçen süre (TTP) 64,1 ay ($\pm$ SD:8,79 ; min:47 maks:81) idi.

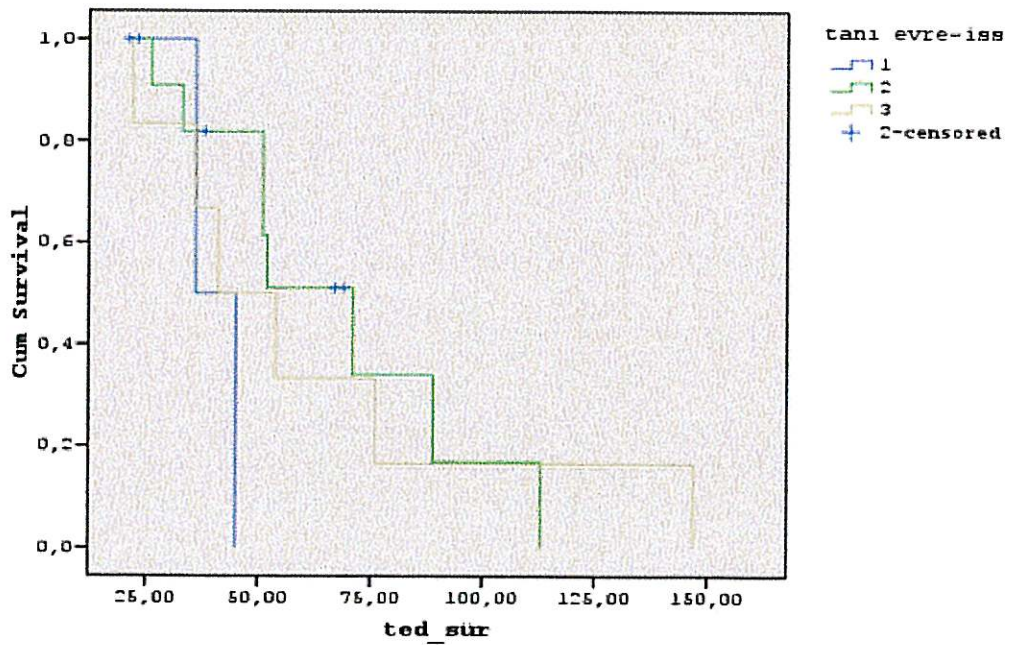
Şekil 5'de lenalidomid alan hastaların toplam sağkalım eğrisi şekil 6'da ISS evrelerine göre progresyona kadar geçen süreleri görülmektedir.

Survival Function



Şekil 5: Lenalidomid alan hastaların toplam sağkalım eğrisi.

Survival Functions



Şekil 6: Lenalidomid alan hastaların progresyona kadar geçen süre eğrisi

Daha önce aldığı tedavi ve ISS evresi ile TTP ve OS (overall survive) karşılaştırıldığında ikisi arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$). ISS evrelerine göre yaşam süreleri tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo13: ISS evrelerine göre yaşam süreleri

ISS	OS (ay)
Evre I	40,5
Evre II	67,6
Evre III	62,6

Hastaların ilaca bağlı yan etki değerlendirmesinde Ulusal Kanser Enstitüsünün ortak toksisite kriterleri versiyon 3.0 kullanıldı. Hastaların yan etki özellikleri tablo 14’ de gösterilmiştir.

Tablo 14: Lenalidomid alan hastalarda görülen yan etkiler

<i>Yan Etki</i>	<i>Toplam</i>	<i>Grade 3</i>	<i>Grade 4</i>
Hematolojik Yan Etki			
Trombositopeni	21 (100)	6 (28,6)	4 (19)
Nötropeni	21 (100)	2 (9,5)	1 (4,8)
Anemi	21 (100)	4 (19)	0 (0)
Gastrointestinal Yan Etki			
Kabızlık	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Enfeksiyöz			
Pnömoni	2 (9,5)	1 (4,8)	0 (0)
Sinir sistemi			
Periferik nöropati	2 (9,5)	1 (4,8)	1 (4,8)

V- TARTIŞMA

Multiple myelom son yıllardaki yeni tedavi seçeneklerine rağmen şifa sağlanamayan ancak tedavide başarılı sonuçlar alınan bir hastalıktır.

Multiple myelom erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülür. Bir seride ortalama yaş 66 (20-92 arası) olarak saptanmıştır. Literatürde Kyle ve arkadaşlarının çalışmasına göre MM' un görülme insidansı yaşla birlikte artmakta ve tanı anındaki ortalama yaş 67 olarak bulunmuştur. Ayrıca E/K oranı 1.3 olacak şekilde erkeklerde kadınlardan hafif derece daha yüksektir (59). Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama yaşı 62 idi ve erkeklerin oranı bir miktar daha yüksekti (E/K: 1.1). Bulgularımız literatürle benzerlik göstermekteydi.

21 MM'lu hastanın 13'ü (%61,9) Ig G tipi, 7'si (%33,3) Ig A tipi, 1'i (%4,8) hafif zincir tipinde idi. Literatürde 1027 yeni tanı myelom hastanın değerlendirildiği çalışmada Ig G %52, IgA %20, hafif zincir %16, Ig D %2 oranında saptanmıştır (36). Bizim çalışmamızda da paraprotein tiplerine göre MM sıklığını literatürle uyumlu tespit ettik.

Çalışmamızda 21 myelomlu hastanın %100'ünde direkt grafi ile litik lezyon saptandı. Bu litik lezyonlar tanıdan sonraki tedavi sürecinde saptanan lezyonlardı. Tanı sırasında saptanan litik lezyonlar hastalarımızın %90'ında saptandı. Literatürde hastaların yaklaşık %75'inde konvansiyonel radyografi ile hastalığa bağlı litik lezyonlar saptanmaktadır. Direkt grafi tanı standart metod olmasına ve iskelet sisteminde geniş çaplı değerlendirme yapılmasına izin vermesine rağmen düşük sensitiviteye sahiptir ve trabeküler kemikte en az %30'luk kayıp olduğunda litik lezyon tespit edilir (36,37). Bizim bulgularımızda literatürle benzerlik göstermekteydi.

Literatürde MM'da en sık kullanılan prognostik sistem 1975 yılında ortaya konmuş olan Durie-Salmon evreleme sistemidir. Myelomlu olgularda hastaları sınıflandıran ve onları risk gruplarına göre tabakalandıran, uluslararası olarak her hastada uygulanabilecek basit ve güvenilir bir evreleme sisteminin gerekliliğinden doğan bu evreleme sistemi, uzun yıllar boyunca ihtiyacı karşılamış olsa da günümüzde uluslararası evreleme sistemi (ISS) daha çok kabul görmektedir. Greipp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ISS beta2 mikroglobulin ve serum albümin düzeyleri dikkate alınarak evreleme yapılan sağkalım ile ileri derecede istatistiksel anlamlılık gösteren bir evreleme sistemidir (63).

Greipp ve ark yaptığı çalışmada uluslararası evreleme sistemine göre Evre I hastaların %28.9'unu kapsar ve ortalama genel sağkalım 62 aydır. Evre 2, evre 1 ve 3' e girmeyen olguları kapsar ve bu olgular hastaların %37.5'unu kapsar ve ortalama genel sağkalım 44 aydır. Evre 3 hastaların %33.6'sını kapsar ve ortalama sağkalım 29 aydır (63). Bizim çalışmamızda hastaların uluslararası evreleme sistemine göre ortalama yaşam süresine baktığımızda evre 1 de 40.5 ay, evre 2 de 67,6 ay ve evre 3 de 62,6 ay tespit ettik. Bizim bulgularımızda ISS evrelerinin tümünün dağılım oranı ve yalnız evre 1 hariç ortalama sağkalım süreleri literatürle uyumlu idi. Bunun nedeni çalışmamızda evre 1 hastaların sayısının (n=2 , % 9,5) düşük olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Lenalidomidin nüks ve refrakter hastalarda değerlendirildiği iki çalışmadan biri olan MM-009 (Weber) çalışmasında 177 nüks etmiş refrakter multiple myelom hastasında lenalidomidin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada ortalama yanıt oranı %61 ve sırasıyla %14,1 tam yanıt, %10,2 çok iyi parsiyel yanıt, %36,7 parsiyel yanıt alındığı görülmüştü. Ortalama sağ kalım süresi 30 ay, ortalama yanıt süresi 16 ay idi (84).

Diğer önemli bir çalışma olan MM-010 (Dimopoulos) çalışmasında ise 176 nüks dirençli multiple myelom hastasında lenalidomid etkinliği araştırılmıştı. Bu çalışmada ortalama yanıt oranı %60,2 ve sırasıyla %15,9 tam yanıt, %8,5 çok iyi parsiyel yanıt, %35,8 parsiyel yanıt alındığı görülmüştü. Ortalama sağ kalım süresi 34 ay, ortalama yanıt süresi 17 aydı (83). Her iki çalışmada ortak özellik, lenalidomidin deksametazon ile kombine protokolün tek başına deksametazon ile karşılaştırılarak elde edilmesiyle alınan sonuçlar olması özelliği mevcuttur.

Bu iki çalışmanın birleştirilmiş analizi olan Dimopoulos 2009 çalışmasında ise 176 nüks dirençli multiple myelom hastasında lenalidomid etkinliği araştırılmıştı. Bu çalışmada sonuçlar benzer idi. Ortalama yanıt oranı %60,6 ve sırasıyla %15 tam yanıt, %17,3 çok iyi parsiyel yanıt, %28,3 parsiyel yanıt alındığı görülmüştü. Ortanca izlem süresinin 48 ay olduğu bu çalışmada, ortalama sağ kalım süresi 38 ay, ortalama yanıt süresi 16 aydı. Ayrıca bu çalışmada ortalama progresyona kadar geçen süre 14 ay idi (90). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu idi. Çalışmamızda ortalama yanıt oranı % 76 ve tam yanıt oranı % 19 ,çok iyi parsiyel yanıt % 33 ve parsiyel yanıt % 24 idi.

Çalışmamızda literatürden farklı olarak ortalama sağ kalım süresi 108 ay idi ve bu sağ kalım, lenalidomid+deksametazon protokolü kullanılan hastalarda 113 ay ile daha fazla idi. Buna paralel ortalama progresyona kadar geçen süre (TTP) çalışmamızda 64 ay idi. Çalışmamız göstermektedir ki lenalidomidin deksametazon ile kombinasyonu sağ kalım ve progresyona kadar geçen sürelerle etkin olarak katkı sağlamaktadır.

Bizde lenalidomid içeren rejimler arasında yaptığımız karşılaştırmada yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Bulgularımız literatür bilgisi ile uyumlu olmakla birlikte yanıtlar yönünden tedaviler arasında istatistiksel olarak fark olmaması, hasta sayılarının yeterli olmamasından kaynaklanabileceği gibi hastalardaki risk faktörleri gibi hastaya bağlı nedenlerden kaynaklanıyor olabilir.

Gay F ve ark çalışmasında iki grup olarak sırasıyla 51 ve 38 hasta RMP ve RD protokolleri olarak karşılaştırılmış ve progresyona kadar geçen süre RMP kolunda 24,7 ay iken RD kolunda 27,5 ay tespit edilmiştir ($P=0,926$). 2 yıllık OS %86,2 'e karşılık %89,1 tespit edilmiştir ($P=0,395$) (91). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasada RD kolunda yaşam süresi açısından daha yüksek sonuçlar tespit edilmiştir.

Palumbo A ve ark çalışmasında RMP protokolü verilen 54 hastadan alınan yanıt oranları izlenmiş ve hastaların %81' inde en az bir kez parsiyel yanıt alınmıştır ve sırasıyla %47,6 ve % 23,8 ile çok iyi parsiyel yanıt ve tam yanıt ulaşılmıştır. 1 yıllık OS %92 olarak saptanmıştır (92).

Yan etkiler özellikle lenalidomid tedavisi ile ilişkilendirilen anemi, trombositopeni, nötropeni, periferik nöropati ve gastrointestinal yan etkiler değerlendirildi. Daha önce yapılan çalışmalar göstermiştir ki MM hastalarda lenalidomid ile ilişkili sayılan yan etkilerde artış saptanmıştır (90). Nötropeni görülme oranı literatürde %35,4 civarında iken bizim çalışmamızda %14,3 civarında idi. Trombositopeni görülme oranı literatürde % 13 civarında iken çalışmamızda % 47 civarında ile daha yüksek bir oranda saptanmıştır. Bu yüksek oranın, ek problemleri olan hastaların çoğunda profilaktik antikoagulasyon kullanımına bağlı olduğunu ve bunun da geçici ama seyrekte olsa trombositopeniyi artırdığını düşünmekteyiz.

Periferik nöropati görülen hasta oranımıza bakıldığında literatürden daha yüksek oranlarda nöropati ile karşılaştığımız görülmektedir. Yapılan çalışmalarda %2-3 iken (90,93) bizim çalışmamızda %9,6 olarak bulundu. Bunun sebebi olarak hastalarımızın büyük bir

kısmında diabetes mellitus gibi sekonder hastalıkların bulunmasına ve hastaların büyük çoğunluğunun nöropati tanısının elektrofizyolojik çalışma yapılmadan klinik olarak konulmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı 2002-2012 yılları arasında izlenen multiple myelom hastalarını kapsayan tek merkezli bu çalışmada da lenalidomid, etkinliği ve yan etki özellikleri göz önüne alındığında relaps refrakter multiple myelom hastalarında etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır.

VI- KAYNAKLAR

1. Greipp PR, Fonseca R. Plasma cell Dyscrasias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B editors. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2004; 2555-2564
2. Kyle RA, Rajkumar SV, Lust JA. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B editors. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2004; 2565-2581
- 3- Tricot G, Fassas A. Multiple Myeloma and other plasma cell disorders. In Hoffman R, Benz JR EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, Mcglave P editors. Hematology Basic Principles and Practice. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, USA. 2008; 1501- 1535.
- 4- Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. The Lancet. 2004 Mar 13; 363:875-887.
- 5- Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. Multiple Myeloma. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B editors. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2009; 2372-2439
- 6- Bart Barlogie, M.D., Ph.D., Ralph D. Sanderson, Ph.D, John Shaughnessy, Jr., Ph.D., Ronald Walker, M.D., Joshua Epstein, DSc. Plasma Cell Myeloma. In: Marshall A. Lichtman, M.D., Ernest Beutler, M.D., Thomas J. Kipps, M.D., Ph.D., Uri Seligsohn, M.D., Kenneth Kaushansky, M.D., Josef T. Prchal, M.D. eds. William's Hematology 8th ed. Philadelphia, PA: McGraw-Hill Medical 2010
- 7- Shaughnessy J Jr, Zhan F, Barlogie B, Stewart AK. Gene expression profiling and multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol. 2005; 18(4):537-52.
- 8- W. J. Chng M.D., O. Glebov, Ph.D., P. L. Bergsagel, M.D., W. M. Kuehl, M.D., Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma Best Practice & Research Clinical Haematology Vol. 20, No. 4, pp. 571-596, 2007
- 9- Michaela J. Higgins Rafael Fonseca MD Genetics of multiple myeloma Best Practice research Clinical Haematology Vol. 18, No. 4, pp. 525-536, 2005
- 10- Papayannopoulou T, Priestley GV, Nakamoto B, et al: Molecular pathways in bone marrow homing: Dominant role of alpha(4)beta(1) over beta(2)-integrins and selectins. Blood 2001; 98:2403.

- 11- Guyton A C, Hall J E. Çev: Çavuşoğlu H, Yeğen B. Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı 2007; 980-988.
- 12-Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of Interleukin 6. *Immunol Today*. 1990 Dec; 11(12):443-449
- 13-Jelinek DF. Mechanisms of myeloma cell growth control. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999 Dec; 13(6):1145-1157
- 14-Trikha M, Corringham R, Klein B, Rossi JF. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. *Clin Cancer Res*. 2003 Oct 15; 9(13):4653-65
- 15- Donovan KA, Lacy MQ, Gertz MA, Lust JA. IL-1beta expression in IgM monoclonal gammopathy and its relationship to multiple myeloma. *Leukemia*. 2002 Mar; 16(3):382-5.
- 16- Lust JA, Donovan KA. The role of interleukin-1beta in the pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999 Dec; 13(6):1117-1125
- 17- Lacy MQ, Donovan KA, Heimbach JK, Ahmann GJ, Lust JA. Comparison of interleukin-1 beta expression by in situ hybridization in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood*. 1999 Jan 1; 93(1):300-305.
- 18- Li P, Sanz I, O'Keefe RJ, et al: NF-kappaB regulates VCAM-1 expression on fibroblast-like synoviocytes. *J Immunol* 2000; 164:5990
- 19- Hideshima T, Chauhan D, Schlossman R, Richardson P, Anderson KC. The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic applications. *Oncogene*. 2001 Jul 27; 20(33):4519-4527.
- 20- Podar K, Tai Y, Davies F, et al: Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood* 2001; 98:428.
- 21- Borset M, Hjorth-Hansen H, Seidel C, et al: Hepatocyte growth factor and its receptor c-met in multiple myeloma. *Blood* 1996; 88:3998.
- 22- Lu ZY, Zhang XG, Rodriguez C, et al: Interleukin-10 is a proliferation factor but not a differentiation factor for human myeloma cells. *Blood* 1995; 85:2521.
- 23- Gu ZJ, Costes V, Lu ZY, et al: Interleukin-10 is a growth factor for human myeloma cells by induction of an oncostatin M autocrine loop. *Blood* 1996; 88:3972.
- 24- Ng MH, Chung YF, Lo KW, et al: Frequent hypermethylation of p16 and p15 genes in multiple myeloma. *Blood* 1997; 89:2500
- 25- Portier M, Moles JP, Mazars GR, et al: p53 and RAS gene mutations in multiple myeloma. *Oncogene* 1992; 7:2539.

- 26- Liu P, Leong T, Quan L, et al: Activating mutations N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations. Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Phase III trial. *Blood* 88:2699, 1996
- 27- Sangfelt O, Osterborg A, Grander D, et al: Response to interferon therapy in patient with multiple myeloma correlates with expression of the bcl-2 oncoprotein. *Int J Cancer* 63:190, 1995
- 28- Paulin FEM, West MJ, Sullivan NF, et al: Abberant translational control of c-myc gene in multiple myeloma. *Oncogene* 13:505, 1996
- 29- Zumkeller W, Burdach S: The insulin-like growth factor system in normal and malignant hematopoietic cells. *Blood* 1999; 94:3653.
- 30- Georgii-Hemming P, Wiklund HJ, Ljunggren O, et al: Insulin-like growth factor I is a growth and survival factor in human multiple myeloma cell lines. *Blood* 1996; 88:2250.
- 31- Chesi M, Brents LA, Ely SA, et al: Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma. *Blood* 2001; 97:729.
- 32- Vanderkerken K, Asosingh K, Braet F, et al: Insulin-like growth factor-1 acts as a chemoattractant factor for 5T2 multiple myeloma cells. *Blood* 1999; 93:235.
- 33- Urashima M, Ogata A, Chauhan D, et al: Transforming growth factor-beta1: Differential effects on multiple myeloma versus normal B cells. *Blood* 1996; 87:1928.
- 34- Tinhofer I, Marschitz I, Henn T, et al: Expression of functional interleukin-15 receptor and autocrine production of interleukin-15 as mechanisms of tumor propagation in multiple myeloma. *Blood* 2000; 95:610.
- 35- Berenson JR, Myeloma bone disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:653-672.
- 36- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
- 37- Kyle RA. Multiple Myeloma: An Overview in 1996. *Oncologist*. 1996;1(5):315-23.
- 38- Mulligan ME. Myeloma update. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2007 Sep;11(3):231-9.
- 39-Ozaki S. Imaging techniques in multiple myeloma. *Nippon Rinsho*. 2007 Dec;65(12):2261-7.
- 40- San Miguel JF, Bladé Creixenti J, García-Sanz R. Treatment of multiple myeloma. *Haematologica*. 1999 Jan;84(1):36-58.
- 41-Buxbaum J: Mechanisms of disease: Monoclonal immunoglobulin deposition: Amyloidosis, light chain deposition disease, and light and heavy chain deposition disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:323.

- 42-Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United kingdom medical research council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005;23:9219–9226.
- 43- Oyajobi BO, Mundy GR. Pathophysiology of myeloma bone disease. In: Gahrton G, Durie BGM, Samson DS. editor. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. 2. London,UK: Arnold 2004:74–88.
- 44- Pratt G, Goodyear O, Moss P: Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 138:563, 2007.
- 45- Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract. Res Clin Haematol* 2005;18:673-688.
- 46- Pollard JD, Young GAR. Neurology and the bone marrow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1997;63:706-717.
- 47- Denier C, Lozeron P, Adams D, Decaudin D, Isnard-Grivaux F, Lacroix C, et al. Multifocal neuropathy due to plasma cell infiltration of peripheral nerves in multiple myeloma. *Neurology* 2006;66:917-918.
- 48- Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, et al. Thalidomide-induced peripheral neuropathy *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):1872-5.
- 49- Mileschkin L, Prince HM. The troublesome toxicity of peripheral neuropathy with thalidomide. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2276-2279.
- 50- Miguel JS, Blade J, Boccadoro M. Cavenagh J, Glasmacher A, Jagannath S, et al. A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. *Oncologist* 2006;11:51-61.
- 51- Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Oct;29(5):467-71.
- 52- Siami GA, Siami FS. Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenstrom's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher*.1999;3:8-19.
- 53- Buxbaum J: Mechanisms of disease: Monoclonal immunoglobulin deposition: Amyloidosis, light chain deposition disease, and light and heavy chain deposition disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:323.
- 54- Alexanian R, Fraschini G, Smith L. Amyloidosis in multpl myeloma or without apparent cause. *Arch Intern Med* 1984;144:2158-60.

- 55- Desikan KR, Dhodapkar MV, Hough A, et al: Incidence and impact of light chain associated (AL) amyloidosis on the prognosis of patients with multiple myeloma treated with autologous transplantation. *Leuk Lymphoma* 1997; 27:315.
- 56- Colwell NS, Tollefsen DM, Blinder MA. Identification of a monoclonal thrombin inhibitor associated with multiple myeloma and a severe bleeding disorder. *Br J Haematol* 1997;97:219-226.
- 57- Zangari M, Saghaififar F, Mehta P, Barlogie B, Fink L, Tricot G. The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:275-282.
- 58- Zonger JA, Thrombotic complications of myeloma therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:348-355.
- 59- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 :21-29
- 60- Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;132:410-455.
- 61-Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975 Sep;36(3):842-54.
- 62-Rajkumar SV, Greipp PR. Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999 Dec;13(6):1295-314.
- 63-Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2005;23(15):3412-20.
- 64-Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2007;21(5):1134.
- 65-Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 2009;23(1):3-9.
- 66-Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012 Jan;87(1):78-88.
- 67-Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Clinical Oncology*. 2012 Aug;8:479-91
- 68-Ludwig H, Beksac M, Bladé J et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist* 2010;15(1):6-25.
- 69-Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al; Intergroupe Francais du Myelome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335 (2):91-97.

- 70- Bladé J, Vesole DH, Gertz M. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? *Blood*. 2003;102(10):3469-347
- 71- Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol*. 2003;4(5):293-304.
- 72- Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone marrow Transplant*. 1999;23(12): 1267-1272.
- 73- Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted therapy (MSMART) Guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 1095-1110.
- 74- Türk Hematoloji Derneği Multiple Myelom Ulusal tedavi klavuzu Sürüm 1-Mart 2011.
- 75-Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990;33:86-89.
- 76-Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein Met al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:2171-2177.
- 77-Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825- 831.
- 78-Hulin C, Facon T, Rodon P et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664 -3670
- 79- San Miguel J, Schlag R, Khuageva N et al .Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906 -917.61 VISTA
- 80-Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):29-37
- 81-Lokhorst H, Einsele H, Vesole D et al International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma *J Clin Oncol* . 2010 ;28:4521-30.
- 82-Adams J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treat Rev*. 2003;29 Suppl 1(3-9).

- 83-Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007; 357:2123-2132.
- 84-Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007; 357:2133-2142.
- 85-Dimopoulos et al. *Cancer* 2010;116:3807-3814
- 86-Berenson J, Yang H, Swift R, et al. Bortezomib in combination with melphalan in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A phase I/II study (abstract 209). *Blood* 2004; 104:64a.
- 87-Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 3063-3067.
- 88-Zangari M, Barlogie B, Jacobson J, et al. Revimid 25 mg (REV 25) x 20 versus 50 mg (REV 50) x 10 q 28 days with bridging of 5 mg x 10 versus 10 mg x 5 as post-transplant salvage therapy for multiple myeloma (MM) (abstract 1642). *Blood* 2003; 102: 450a.
- 89-Dimopoulos M, Weber D, Chen C, et al. Evaluating oral lenalidomide (Revlimid) and dexamethasone versus placebo and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (abstract 0402). *Haematologica* 2005; 90(suppl 2): 160.
- 90-Dimopoulos MA, et al. *Leukemia*. 2009;23:2147-52.
- 91-Gay F, Vincent Rajkumar S, Falco P, Kumar S et al. Lenalidomide plus dexamethasone vs. lenalidomide plus melphalan and prednisone: a retrospective study in newly diagnosed elderly myeloma. *Eur J Haematol*. 2010 Sep;85(3):200-8. Epub 2010 May 8.
- 92- Antonio Palumbo, Patrizia Falco, Paolo Corradini, Antonietta Falcone et al. Melphalan, Prednisone, and Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Myeloma: A Report From the GIMEMA—Italian Multiple Myeloma Network. *JCO* October 1, 2007 vol. 25 no. 28 4459-4465
- 93-Chen C, et al. *Br J Haematol* 2009;146:164-70

