

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

**MÜLTİPL MYELOMLU HASTALARDA İLK SIRA
TEDAVİNİN İKİNCİ KÜRÜNDEN SONRA
DEĞERLENDİRİLEN SERBEST HAFİF ZİNCİR
ORANININ TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MUHAMMED FATİH KARAKAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MÜNÇİ YAĞCI**

**ANKARA
AĞUSTOS 2013**

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

**MÜLTİPL MYELOMLU HASTALARDA İLK SIRA
TEDAVİNİN İKİNCİ KÜRÜNDEN SONRA
DEĞERLENDİRİLEN SERBEST HAFİF ZİNCİR
ORANININ TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MUHAMMED FATİH KARAKAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MÜNCİ YAĞCI**

**ANKARA
AĞUSTOS 2013**

KABUL VE ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ TUTANAĞI

Adı Soyadı	M.FATİH KARAKAYA
Baba Adı	MUSTAFA
Doğum yeri/ Tarihi	ELAZIĞ 17/07/1984
Diploma tarihi/Diploma No	2008 / 27290/30758
Mezun Olduğu Fakülte	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/ Bilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI A.B
İhtisas Süresi	4 YIL
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNV.TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Mültipl myelomlu hastalarda ilk sıra tedavinin ikinci küründen sonra değerlendirilen serbest hafif zincir oranının tedavi sonuçlarına etkisi

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 16/07/2013

JÜRİ KARARI: Tezini başarı ile tamamlamıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Münci YAĞCI



ÜYE

Prof.Dr. Rauf HAZNEDAR



ÜYE

Doç. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT



TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimim boyunca yakın destek ve ilgisini gördüğüm tüm hocalarıma,

Gerek eğitim sürecimde gerekse tez çalışmalarımnda kıymetli rehberlik ve katkıları için Prof. Dr. Münci YAĞCI'ya,

Tez çalışmalarımnda yardım ve önerileri için Uzm. Dr. Elif Suyani'ye,

Tüm yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini her an hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Muhammed Fatih KARAKAYA

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mültipl Myelom.....	3
2.1.1. Mültipl Myelom'da Klinik.....	5
2.1.2. Mültipl Myelom'da Evreleme.....	8
2.1.3. Mültipl Myelom'da Prognoz	10
2.1.4. Mültipl Myelom Tedavisi	13
2.1.5. Mültipl Myelom'da Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	20
2.2. Mültipl Myelom ve Serbest Hafif Zincir	22
2.2.1. Mültipl Myelom Tanısında Serbest Hafif Zincir Ölçümünün Rolü.....	23
2.2.2. Mültipl Myelom Prognozunda Serbest Hafif Zincirin Önemi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hastalar	25
3.2. Serum İmmünglobulin ve Serbest Hafif Zincir Düzeylerinin Ölçümü	26

3.3. İstatistiksel Analiz	27
3.4. Etik Kurul ve Bütçe	27
4. BULGULAR	28
4.1. Hastaların Tanı Anı Genel Özellikleri.....	28
4.2. İki Kür Tedaviden Sonra Bulgular	33
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR.....	46
8. ÖZET.....	53
9. SUMMARY	55
10. ÖZGEÇMİŞ	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

Alb	: Albumin
β	: Beta
BLD	: Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon
BSD	: Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon
Ca ⁺⁺	: Kalsiyum
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
Hb	: Hemoglobin
Ig	: İmmunglobülin
IL	: İnterlökin
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi
İF	: İmmünfiksasyon
İSK	: İlerlemesiz sağ kalım
KY	: Kısmi yanıt
κ	: Kappa
λ	: Lamda
LD	: Lenalidomid-Düşük doz deksametazon
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MGUS	: Önemi belirsiz monoklonal gamopati
MM	: Mültipl myelom
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
OKHN	: Otolog kök hücre nakli

SHZ	: Serbest hafif zincir
SPE	: Serum protein elektroforezi
TSK	: Toplam sağ kalım
TY	: Tam yanıt
UMÇG	: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
VAD	: Vinkristin-Adriamisin-Deksametazon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. OKHN'ye uygun yeni tanı MM'lu hastalarda tedavi yaklaşımı	17
Şekil 2. OKHN'ye uygun olmayan yeni tanı MM'lu hastalarda tedavi yaklaşımı.....	18
Şekil 3. SHZ oranı düzelen ve düzelmeyen grupların TSK açısından karşılaştırılması	37

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Durie-Salmon Evreleme Sistemi	9
Tablo 2.	Uluslararası evreleme sistemi	10
Tablo 3.	FISH ve konvansiyonel sitogenetikle yapılan MM risk değerlendirilmesi	12
Tablo 4.	Yeni tedavi seçeneklerinin istenmeyen etkileri.....	15
Tablo 5.	Hastaların cinsiyet dağılımı.....	28
Tablo 6.	Hastaların yaş dağılımı.....	28
Tablo 7.	Hastaların M protein özellikleri	29
Tablo 8.	Durie-Salmon Evreleme sistemine göre hastaların evreleri.....	30
Tablo 9.	ISS evreleme sistemine göre hastaların evreleri	30
Tablo 10.	Tanı anı litik lezyon ve plazmositom varlığı.....	30
Tablo 11.	Tanı anı laboratuvar değerleri	31
Tablo 12.	Tanı anı monoklonal Ig ve SHZ düzeyleri.....	32
Tablo 13.	Tedavi seçenekleri.....	33
Tablo 14.	İki kür sonrası Ig ve SHZ düzeyleri	34
Tablo 15.	SHZ oranları ve tedaviye yanıtı göre hastaların sınıflandırılması.....	35
Tablo 16.	Toplam izlem süresi	36
Tablo 17.	Takip süresi boyunca yaşayan ve ölen hasta sayıları	36
Tablo 18.	Verilerin cox-regresyon analiz sonuçları	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom (MM), tek bir klondan köken alan plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize malin bir hastalıktır [1]. Multipl myelom, kötücül hematolojik hastalıkların %10-15'ini oluşturmaktadır [2, 3]. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre yıllık insidansı %1,6-1,8 arasında değişmektedir [4].

Hastalığın ortanca yaşı 70 olup hastaların sadece %15'i 60 yaş altındadır. Hemen hemen tüm hastalar önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) denilen premalin fazdan geçerek tanı alırlar [5]. Multipl myelom hastaları sıklıkla halsizlik, kemik ağrıları ve tekrarlayan enfeksiyonlar ile başvurmaktadır. Tanı anında hastalarda hiperkalsemi, böbrek fonksiyonlarında bozukluk, anemi ve litik kemik lezyonlarından bir veya daha fazlası bulunmaktadır [2, 6]. Multipl myelom tanısı klinik bulguların yanı sıra kemik iliğinde en az %10 klonal plazma hücresi ya da dokuda plazmasitom varlığı ile serum ve/veya idrarda monoklonal (M) proteinin gösterilmesi ile konmaktadır.

Serum immünfiksasyon elektroforezi monoklonal proteini saptamak ve ağır ya da hafif zincir tipini ayırt etmekte altın standarttır. Plazma hücre hastalığı olup protein elektroforezi normal bulunan ya da hipogamaglobulinemi saptanan sadece hafif zincir sekresyonunun olduğu durumlarda SHZ düzeylerinin ölçümü tanıda yararlı bir testtir [7]. Serbest hafif zincir (SHZ) ölçümlerinin MM'un tanı ve izleminde yerini alması ile bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Ancak SHZ düzeylerinin plazma hücre hastalıkları dışında da yüksek olabileceği görülmüştür.

Yüksek kappa (κ) veya lambda (λ) SHZ konsantrasyonlarının immünsüpresyon, immünstimülasyon gibi durumlarda da ortaya çıktığı görülmüş ancak bu durumlarda hem κ hem de λ SHZ'nin beraber yükseldiği ve κ/λ oranı değişmediği saptanmıştır. Plazma hücre hastalıklarında κ ya da λ SHZ türlerinden biri artacağı için κ/λ oranının değiştiği görülmüştür [8].

Önemi belirsiz monoklonal gamopati'de (MGUS) tanı anında ki SHZ oranlarının önemi ve hastalık seyrine olan etkilerini gösteren çalışmalar, SHZ oranlarının prognostik önemini ortaya koymuştur. Premalin fazda bulunan hastaların MM'a ilerlemesi tanı anındaki SHZ oranları ile ilişkili bulunmuştur [9-11].

Yeni tanı MM'lu hastalarının tanı anı SHZ oranlarının hem hastalığın agresif seyretmesi hem de sağkalım üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir [12].

Bu çalışma ile MM'lu hastalarda ilk sıra tedavinin erken döneminde, 2. kürden sonra SHZ düzey ve oranlarındaki değişikliklerin toplam sağkalım (TSK) üzerine etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mültipl Myelom

Mültipl myelom; tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik malinitelerin %10'unu oluşturmaktadır [13]. Ortalama olarak her 100.000 kişinin 4'ünde görülmektedir. Mültipl myelom erkeklerde kadınlara oranla biraz daha sık görülür [14, 15].

Mültipl myelom (MM), tek bir klondan köken alan plazma hücrelerinin aşırı proliferasyonu ile karakterizedir [1]. Hastalığın ortanca yaşı 70 olup hastaların sadece %15'i 60 yaş altındadır [16].

Tüm MM hastaları MGUS denilen asemptomatik premalin bir evreden geçer. Önemi belirsiz monoklonal gamopati 50 yaş üstü popülasyonda %3 oranında görülür ve bu hastaların her yıl %1'i MM'a ilerler [17, 18]. Bazı hastalarda premalin evreden daha ileri bir klinik evre görülür ki buna da smoldering mültipl myelom (SMM) denir. Tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde smoldering MM hastaların her yıl %10'u MM'a ilerler [19].

Mültipl myelom hastaları çok farklı yakınma ve belirtiler ile başvurabilirler. Bunların arasında;

- Kemik ağrıları
- Renal disfonksiyon
- Anemi
- Hiperkalsemi
- Tekrarlayan ya da inatçı bakteriyel enfeksiyonlar

- Hipervizkoziteye bağlı Őikayetler sayılabilir.

Diğer hastalar eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum protein ve globulin düzeylerindeki artışın saptanması ve araştırılması ile tanı alırlar.

Sıklıkla üretilen monoklonal protein, immünglobülin (Ig) G ve A'dır daha az sıklıkla immünglobülin hafif zincirler ve çok nadiren de diğer tip Ig'ler üretilir. Plazma hücreli lösemi (dolaşımında >%20 plazma hücresi olması), Ig D, E ve M tüm myelomların %7'sini oluşturmaktadır. [16] Non-sekretuar myelomda ise serumda M protein ve idrarda Bence-Jones proteini saptanamaz. Bu nedenle tanı zorlaşabilir. Serum SHZ düzeyleri hastaların yaklaşık üçte ikisinde tanıya yardımcı olur [20].

Müktipl myelomun patolojik seyri kısaca Őöyle özetlenebilir: Doğal B lenfositleri döngüsünde kemik iliğindeki immatür B lenfositler matürasyon sonrasında sekonder lenfoid dokulara göç eder ve burada dolaşımdaki plazma hücrelerinin kökeni olan plazmablastlara dönüşürler. Normalde dolaşımdaki plazma hücreleri kısa ömürlüdür. Bu hücreler genel olarak Ig M üretimi yaparlar. Ancak onkogen aktivasyonu (cyclin D gibi) ile plazmablastlar periferik dolaşıma geçince çoğunlukla kontrolsüz olarak Ig sentezi başlar [21].

İnterlökin-6 (IL-6) plazma hücrelerinin canlılığı için esas büyüme faktörüdür. İn vitro olarak anti IL-6 veya IL-6 reseptör antikorları ile MM hücre proliferasyonu durdurulabilmektedir. IL-6 plazma hücreleri ve kemik iliği stromasındaki diğer hücreler tarafından üretilir. IL-6 üretiminin artması hastalık Őiddetinin göstergesidir. IL-6 hem otokrin hem parakrin mekanizma ile etkilerini gösterir [22].

Multipl myelomda prognoz hastaya ait faktörlere (yaş, sitogenetik özellikler, performans durumu ve komorbiditeler), hastalığın evresine, seyrine ve tedaviye yanıtına bağlıdır [23]. Yeni tedavi seçeneklerine karşın MM'da allojenik kök hücre nakli dışında şifa mümkün değildir [3].

2.1.1. Multipl Myelom'da Klinik

Multipl myelom hastaları genellikle kemik ağrıları, renal yetmezlik, anemi ve hiperkalsemi ile başvururlar. 1027 MM hastasının tanı anındaki semptom ve bulgularının sıklığına bakılmış ve anemi: %73, kemik ağrısı: %51, kreatinin yüksekliği: %48, performans düşüklüğü yapacak kadar halsizlik: %32, hiperkalsemi: %28, kilo kaybı: %24 ve daha nadir saptanan bulgu ve semptomlar %5 parestezi, %4 hepatomegali, %2 splenomegali, %1 lenfadenopati ve %0.7 ateş olarak saptanmıştır [24].

MGUS tanısı için aşağıdaki her 3 ölçüt de karşılanmalıdır [25].

- 1- Monoklonal protein < 3g/dL
- 2- Kemik iliğinde %10'dan az klonal plazma hücresi
- 3- Uç-organ hasarının olmaması

Smoldering MM tanısı için aşağıdaki tanı ölçütlerinin 2'si de karşılanmalıdır [25].

- 1- Monoklonal protein >3 g/dL ve/veya kemik iliğinde klonal plazma hücresi >%10
- 2- Uç-organ hasarının olmaması

MM tanısı için aşağıdaki 3 kriter de karşılanmalıdır [2, 25].

- 1- Kemik iliğinde %10'dan fazla klonal plazma hücresi veya biyopsi ile gösterilmiş plazmositom
- 2- Serum ve/veya idrarda monoklonal protein
- 3- Uç-organ hasarı
 - * Hiperkalsemi: Serum kalsiyumu (Ca^{++}) $\geq 11,5$ mg/dL
 - * Renal hasar: Serum kreatinin 1,73 mmol/L ya da >2 mg/dL
 - * Anemi: Normokrom, normositer, Hemoglobin (Hb) < 10 g/dL veya normalin alt sınırının > 2 g/dL altında
 - * Kemik lezyonları: Litik lezyon, şiddetli osteopeni, patolojik kırık

Soliter Plazmasitom tanısı için aşağıdaki 4 kriter de karşılanmalıdır [1]

- 1- Kemik veya yumuşak dokuda biyopsi ile klonal plazma hücrelerinden oluşan soliter lezyonun gösterilmesi
- 2- Normal kemik iliği (klonal plazma hücrelerin olmadığı gösterilmesi)
- 3- Normal kemik taraması, spinal ve pelvik MRG (primer soliter lezyon dışında)
- 4- Uç organ hasarının olmaması

Uluslararası myelom çalışma grubu (IMWG) MM tanısında en az, tam kan sayımı, serum biyokimya testleri (serum elektrolitleri, Ca^{++} , albumin (alb), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri), serum protein elektroforezi (SPE), serum immunfiksasyon elektroforezi (SIF), nefelometrik olarak Ig G, M ve A düzeyleri, serum SHZ, idrar analizi, 24 saatlik idrarda protein miktarı, $\beta 2$ mikroglobulin,

LDH düzeylerine bakılmasını ve kemik iliği biyopsisi, kemik grafileri, torakolomber magnetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik iliğinden FISH ve konvansiyonel sitogenetik inceleme yapılmasını önermektedir [7].

Müльтиpl myelom tanısı klinik olarak konulduğunda M proteinin gösterilmesi için serum protein elektroforezi ve serum immunfiksasyon elektroforezi, serum hafif zincir ölçümü kullanılmalıdır [26]. Hafif zincir düzeylerinin ölçümü hem tanı hem de hastalığın takibinde önemlidir [27], ancak böbrek yetmezliği durumunda yarı ömrünün artmasına bağlı olarak SHZ düzeyleri ve κ/λ oranı on kata kadar artabilir [28]. MM hastalarının %2'sinde M proteini saptanamaz ve non-sekretuardır [24].

Müльтиpl myelomlu hastalarda tanı anında ivedi tedavi gerektiren tıbbi acil durumlar olabilmektedir. Kimi zaman hastalar bu klinik tablolar ile başvurup MM tanısı almaktadır. Bunlar;

-Hiperviskozite: Yüksek serum paraprotein düzeylerinde; özellikle de IgA ve IgG3 tiplerinde görülmektedir. Semptomları bulanık görme, baş ağrısı, mukozal kanama, dispne ve kalp yetmezliğidir. Semptomatik hastalarda plazma değişim tedavisi uygulanmalı ve MM tedavisi acil olarak başlanmalıdır [29].

-Hiperkalsemi: MM hastalarının %30'undan fazlası aktif hastalık döneminde hiperkalsemi ile başvurur. Akut hiperkalsemi santral sinir sistemi disfonksiyonu (konfüzyon, koma vs.), pankreatit, konstipasyon, poliüri, elektrokardiyogramda (EKG) Q-T aralığının kısalması ve akut böbrek yetmezliği tablosu ile kendini gösterebilir. Hidrasyon, steroid ve intravenöz bifosfonatlar ile hızla tedavi edilmelidir [16].

-Spinal kord basısı: Tüm myelomluların hastalık seyri boyunca %5'inde görülür. Genellikle his kaybı, parestezi, ekstremitelerde kuvvet kaybı ve sfinkter disfonksiyonu gibi klinik belirtiler ile kendini gösterir. Acil tanı ve tedavi gerektiren bir klinik durumdur. Mümkünse manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile klinik doğrulanmalı, günde 40 mg deksametazon şeklinde kortikosteroid tedavi başlanmalı ve acil olarak spinal dekompresyon cerrahisi planlanmalıdır [24].

-Erken enfeksiyonlar: Mültipl myelomda hastalıkla ilişkili olarak erken enfeksiyon sıklığı artmaktadır. Hastaların hüморal ve hücrel immünitelerinin bozulması ile enfeksiyon riski ortaya çıkmaktadır. Hastaların %10'unun tanıdan itibaren ilk 60 gün içinde enfeksiyonlara bağılı olarak öldüğü bildirilmiştir [30].

2.1.2. Mültipl Myelom'da Evreleme

Mültipl myelomda evreleme ve risk değerlendirilmesi tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemlidir. MM'da ortanca sağkalım 3 yıl iken son yıllarda yeni tedavi seçenekleri ile sağkalımda iyileşme sağlanmıştır [31]. 1975 yılından beri Durie-Salmon evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1) [32]. Durie-Salmon sınıflaması MM tümör yükünü daha doğru belirlemek için son 30 yılda gelişim göstermiştir [1]. Son yıllarda geliştirilmiş olan Uluslararası Evreleme Sistemi'nin (ISS) MM'da bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Tablo 2) [33].

Yaş, Hb, hiperkalsemi, serum alb düzeyi, renal yetmezlik, M protein alt grubu, kemik iliği plazma hücre oranı prognostik öneme sahip olsalar da bağımsız birer risk faktörü oldukları gösterilememiştir [2].

Tablo 1. Durie-Salmon Evreleme Sistemi [32]

Evre	Ölçütler
Evre I	Kemik lezyonu sayısı \leq 1 Hb> 10 g/dl Serum Ca ⁺⁺ < 12 mg/dl Düşük M proteini (serum IgG< 5 g/dl, IgA< 3 g/dl; idrar M proteini< 4000 mg/ 24 saat).
Evre II	Evre I ve III ölçütlerini karşılamayan
Evre III	Kemik lezyon sayısı> 3 Hb< 8,5 g/dl Serum Ca ⁺⁺ > 12mg/dl Yüksek M protein (serum IgG> 7 g/dl, IgA> 5 g/dl; idrar M proteini>12000 mg/ 24 saat).
Alt Grupları	
A	Serum kreatinin < 2 mg/dl
B	Serum kreatinin > 2 mg/dl

Tablo 2. Uluslararası evreleme sistemi [33]

Evre	Ölçütler	Ortanca Sağ Kalım (ay)
Evre I	Serum $\beta 2$ mikroglobulin < 3,5 mg/L ve Alb \geq 3,5 g/dl	62
Evre II	Evre I ve III ölçütlerini karşılamayan	44
Evre III	Serum $\beta 2$ mikroglobulin \geq 5,5 mg/L	29

2.1.3. Mültipl Myelom'da Prognoz

Mültipl myelomda prognostik faktörler tümör yükünü ve proliferasyon hızını yansıttıkları için TSK'da önem kazanmaktadırlar. Ayrıca prognostik faktörlerin ve risk sınıflamasının yapılması tedavi stratejilerinin belirlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Risk sınıflamasının amacı prognozu öngörmektir. Tedavi endikasyonu olmayan bir hastada risk sınıflaması ile tedavi başlama endikasyonu konamaz [34].

Risk sınıflaması için bakılması önerilen değişkenler; [34]

- ISS skorlaması için serum albumin ve β -2 mikroglobulin
- Kemik iliği örneğinde FISH ile t(4;14), t(14;16), del(17p) bakılması
- LDH
- Histoloji: Plazmoblastik morfoloji
- Sitogenetik
- Gen ifadenme profili

- İşaretleme indeksi

- MRG/PET

Tanı anında tüm hastalarda risk sınıflamasının yapılması önerilmektedir. Ancak tanı anında risk sınıflaması yapılmayan ya da nüksle gelen hastalarda risk sınıfı değişebilmektedir. Bu bağlamda hastaların nüksünde risk sınıflaması tekrar edilmelidir [34].

Müльтиpl myelom patogenezindeki kritik olay lenfoid germinal merkezde bulunan proliferative plazmoblastik hücrenin değişimidir. Daha sonra bu kök hücreden çoğalan hücreler Ig salgılayan olgun formlarına dönüşüm gösterdikleri yer olan kemik iliğine göç ederler [35]. Sitogenetik ve moleküler değişiklikler normal yolağın malin transformasyon ile bozulmasına sebep olur ve hücrelerin doğal davranış şekli değişir. Hiperdiploidi ve IGH gen değişimi siklin D disregülasyonuna ile hastalığın oluşumuna zemin hazırlar [35, 36]. İlk kez Dewald ve arkadaşları genetik incelemenin MM'daki önemini ortaya koymuşlardır. Karyotipi anormal MM'lu hastalarda karyotipi normal olanlara göre toplam sağkalımın daha kısa olduğu görülmüştür. Karyotipi anormal olan MM'lu hastalarda daha agresif çoğalan plazma hücrelerinin bulunduğu ve buna bağlı tümör yükünün daha fazla olduğu gösterilmiştir [37].

Son yıllarda, tanı sırasında kemik iliği örneğinden yapılan FISH ve konvansiyonel sitogenetik incelemeler hastanın risk değerlendirmesinde oldukça önemli bir hale gelmiştir [34, 38, 39].

Sitogenetik ve moleküler anomalilerin myelomda sonuçları değiştirdiği gösterilmiştir. Risk sınıflamasında hem sitogenetiğin hem de FISH'in yeri mevcuttur. Sitogenetik ile gösterilen 13q delesyonu, t(4;14), 17p delesyonunun ve FISH yöntemi ile gösterilen t(4;14), t(14;16) ve delesyon 17p'nin sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Bu genetik anomalilerin hastalığı 'yüksek risk' sınıfına sokması nedeni ile tanı anında tüm hastalarda araştırılması önerilmektedir [34, 40]. Kromozom 13 delesyonunun prognostik faktör olduğu kabul edilmekle beraber özellikle t(4;14) anomalisi kadar yüksek risk ile ilişkili olmadığı savunulmaktadır [40].

Mayo Klinik yeni tanı hastalarda FISH ve konvansiyonel sitogenetik bulgulara göre risk değerlendirmesi geliştirmiş (Tablo 3) bu doğrultuda riske uyarlanmış tedavi yaklaşımı planlamıştır [3].

Tablo 3. FISH ve konvansiyonel sitogenetikle yapılan MM risk değerlendirilmesi [3]

Standart risk <ul style="list-style-type: none">- Hiperdiploidi- t (11;14)- t (6;14)
Orta risk <ul style="list-style-type: none">- t (4;14)- Konvansiyonel sitogenetik ile 13q delesyonu veya hipodiploidi
Kötü risk <ul style="list-style-type: none">- 17p delesyonu- t (14;16)- t (14;20)- Yüksek riskli gen ifadenleme profili olması

Bu faktörlerin sağkalım üzerine olumsuz etkilerinden dolayı tedavi yaklaşımını değiştirebileceği ve bu nedenle de bahsedilen genetik anomalilerin araştırılması gerektiği savunulmaktadır [41].

2.1.4. Mültipl Myelom Tedavisi

Mültipl myelomda prognoz; hasta faktörlerine (yaş, performans durumu ve komorbiditeler), evreye, hastalığın seyrine ve tedavi yanıtına bağlıdır. Myelom sınıflamasında kullanılan Durie-Salmon evrelemesi ya da ISS prognostik açıdan yol gösterici olurken tedavi seçimine katkı sağlamamaktadır [3].

FISH yöntemi ile sitogenetik anomalilerin belirlenerek yeni tanı MM'da hastalar standart, orta ve yüksek risk şeklinde sınıflandırılabilir ve bu anlamda tedavi seçiminde yönlendirici olabilmektedir [42].

Mültipl myelom, hastaların yaklaşık %15'inde asemptomatik olup, bu hastaların tedavi edilmeksizin 3 ayda bir takipleri önerilmektedir [43].

Mültipl myelomda ilk tedavinin amacı, hızla ilerleyen hastalığı kontrol altına almak, hastalığa bağlı komplikasyonları (hiperkalsemi, renal yetmezlik ve anemi gibi) ortadan kaldırmak ve bunu yan etkisi en düşük, en iyi tolere edilebilen tedavi seçenekleri ile yapmaktır. Böylece erken ölümler engellenirken kök hücre toplanabilmesini de mümkün kılmaktır [44].

Son 10 yılda ortalama sağkalım talidomid, bortezomib ve lenalidomidin tedavide yerini alması ile uzamıştır [45-47]. Mültipl myelom tedavisinde, indüksiyonda VAD (vinkristin, adriyamisin ve deksametazon) yerine yeni kuşak

ilaçların yer aldığı rejimlerin kullanılması ve sonrasında OKHN yapılması standart tedavi yöntemi olarak önerilmektedir [3].

Tipik olarak otolog kök hücre naklinden (OKHN) önce hastalara 4 kürden oluşan indüksiyon tedavisi verilir. Ancak OKHN ilk nükse kadar ertelenebilir [3].

Otolog kök hücre nakli yapılamayan ileri yaş hastalarda hastanın genel durumu ve komorbiditeleri dikkate alınarak indüksiyon tedavisi seçimi ve doz ayarlaması yapılması gerekir [31].

Özellikle yeni ilaçların yüksek etkinlikleri tedavi yönlendirmelerini değiştirmiştir. Talidomid/deksametazon kombinasyon rejimi tek başına deksametazon tedavisinden üstün bulunmuştur [3, 48]. Lenalidomid'in düşük doz deksametazon ile kombinasyonu yüksek doz deksametazonla kombinasyonuna göre daha az toksiktir ve TSK üzerine etkisi daha iyidir [3, 49]. Vinkristin/adriyamisin/deksametazon (VAD) kombinasyonuna göre Bortezomib/deksametazon kombinasyonu ile daha iyi yanıt alındığı görülmüş ancak ilerlemesiz sağkalım (İSK) üzerinde anlamlı fark olmadığı saptanmıştır [3, 50]. Bortezomib/talidomid kombinasyonunun tek başına talidomid ya da bortezomib tabanlı tedavilere göre daha iyi İSK sağladığı gösterilmiştir [3, 51]. t(4;14) ve diğer sitogenetik anomalileri olan hastalarda bortezomib tabanlı rejimlerin diğer tedavi seçeneklerine oranla sağkalım üzerine daha etkin olduğu gösterilmiştir [3, 51].

Yeni tedavi ajanlarının etkinlikleri yanında istenmeyen etkileri de ortaya çıkmaktadır. Talidomid ve lenalidomid tabanlı tedavi alan hastalara derin ven trombozu profilaksisi için hastanın risk durumuna göre aspirin, düşük molekül

ağırlıklı heparin ya da kumadin gibi tedavi seçeneklerinin başlanması gereklidir [3, 52]. Bortezomib tabanlı rejimlerin en büyük dezavantajı olan nörotoksisitenin haftalık uygulamalar ile azaltılabileceği gösterilmiştir [3].

Tablo 4. Yeni tedavi seçeneklerinin istenmeyen etkileri

	Talidomid	Bortezomib	Lenalidomid
Nötropeni	YOK	YOK	VAR
Trombositopeni	YOK	VAR	VAR
Nöropati	VAR	VAR	YOK
Konstipasyon	VAR	DÜŞÜK RİSK	DÜŞÜK RİSK
Diare	YOK	VAR	YOK
Tromboz riski	VAR	YOK	VAR

Mayo Klinik MM hastalarda tedaviyi risk sınıflamasına göre uygulamaktadır. Öncelikle risk sınıflaması “standart”, “orta” ve “yüksek” şeklinde saptanır ve OKHN adayı olup olamayacağı da dikkate alınarak tedaviyi planlamaktadır [3].

Otolog kök hücre nakli adayları olan hastalar;

- *Standart riskli* ise 4 kür lenalidomid/düşük doz deksametazon(Ld) ardından OKHN uygulanır. Tam yanıt (TY) ya da çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) elde edilemezse lenalidomid idame tedavisi verilmektedir.

- *Orta riskli* ise 4 kür bortezomib/siklofosfamid/deksametazon (BSD) ardından OKHN yapılır ve 2 yıl bortezomib idame tedavisi uygulanır.

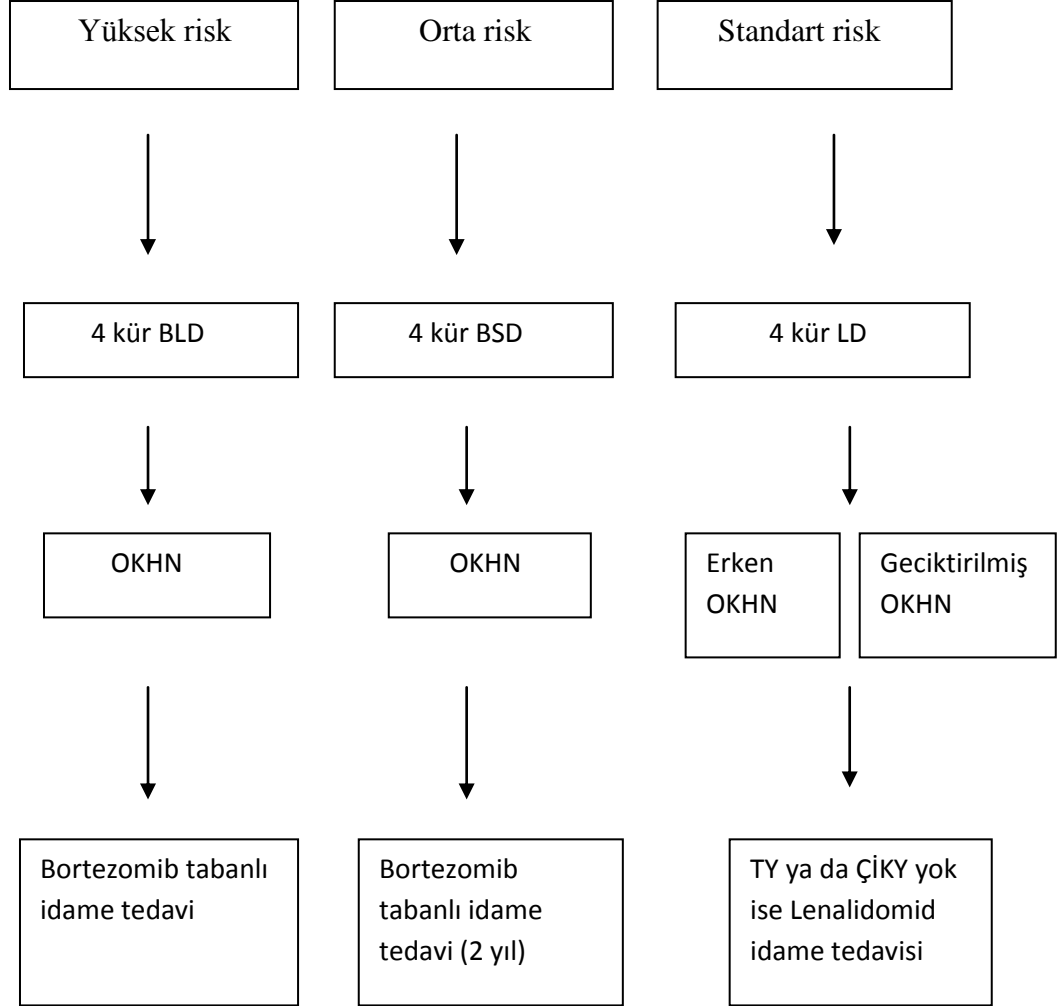
- *Yüksek riskli* ise 4 kür bortezomib/lenalidomid/deksametazon (BLD) ardından OKHN yapılır. Daha sonra bortezomib idame tedavisi önerilmektedir [3].

Otolog kök hücre nakli adayı olmayan hastalar;

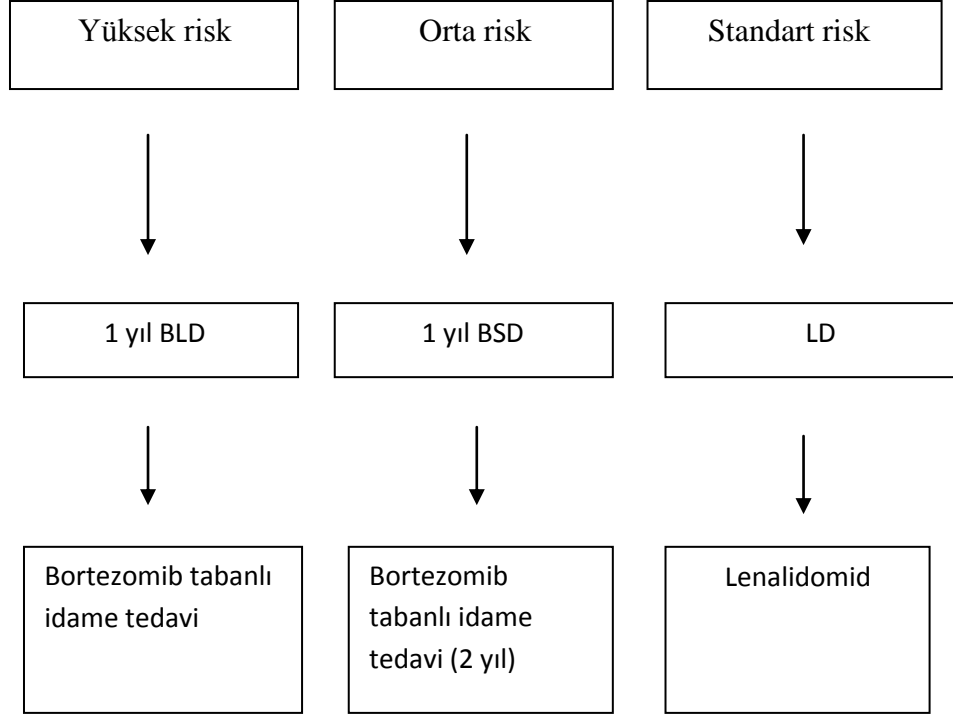
- *Standart riskli* ise 1 yıl lenalidomid/düşük doz deksametazon verilir, sonrasında deksametazon kesilerek hasta tolere edebildiği sürece lenalidomid ile devam edilmektedir.

- *Orta riskli* ise 1 yıl bortezomib/siklofosfamid/deksametazon verilip ardından 2 yıl bortezomib idamesi ile devam edilmektedir.

- *Yüksek riskli* ise 1 yıl bortezomib/lenalidomid/deksametazon verilip, sonrasında da bortezomib idamesi ile devam edilmesini önerilmektedir [3].



Şekil 1. OKHN'ye uygun yeni tanı MM'lu hastalarda tedavi yaklaşımı [3]



Şekil 2. OKHN'ye uygun olmayan yeni tanı MM'lu hastalarda tedavi yaklaşımı [3]

Çoklu ilaç kombinasyonları da MM tedavi seçeneklerindedir. VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid) özellikle plazma hücreli lösemi ve multipl ekstramedüller plazmositom gibi agresif hastalıklarda tercih edilmektedir [3].

Yaş ya da eşlik eden komorbiditeler nedeni ile OKHN yapılamayacak yeni tanı MM'lu hastalarda melfalan ya da lenalidomid tabanlı tedaviler verilmektedir [53]. Ayrıca OKHN yapılan MM'lu hastaların ortanca sağkalımı nakil yapılamayan hastalara göre yaklaşık 12 ay fazladır [3, 54].

MM ilişkili hastalık durumlarının tedavisi;

MM ilişkili kemik hastalığı; MM'da kemik hastalığı %80-90 oranında görülmektedir. Kemik hastalığının gelişimi ile bölgesel ya da yaygın ağrı, patolojik kemik kırıkları, spinal kord basısı ve hiperkalsemi görülebilir. Böylece hastaların hareketleri azalır ve yaşam kaliteleri bozulur [16, 55]. Yapılan 10 plasebo kontrollü bifosfonat çalışmasının metaanalizi bifosfonatların MM tedavisine eklenmesinin vertebral kırık sıklığını ve ağrıyı azalttığını ancak sağkalımı etkilemediğini göstermiştir. Pamidronat ve zolendronik asitin kemik lezyonlarına bağlı gelişen olayları azalttığı görülmüş [16].

MM ilişkili böbrek hastalığı; MM'lu hastaların %20-25'inde başvuru anında böbrek yetmezliği görülmektedir ve hastalık seyri boyunca bu oran %50'ye kadar çıkabilmektedir. Hastalığın seyri boyunca tüm hastaların %2-12'sinde renal replasman tedavisi gerekmektedir. Renal yetmezlik; serbest hafif zincirin renal tubullerde yaptığı birikim ve hasar sonucu olmaktadır (myelom böbreği). Bunun dışında hiperkalsemi, dehidratasyon, nefrotoksik ilaçlar ve enfeksiyonlar da katkıda bulunmaktadırlar. Tedavinin amaçlarından biri renal tubullere etki eden serbest hafif zincir düzeylerini düşürmektir. Eğer hiperkalsemi varsa uygun hidrasyon ve bifosfonatlarla tedavi edilmelidir [16]. Serbest hafif zincir düzeylerini düşürmenin en etkili yolu SHZ üreten plazma hücrelerinin sayısının azaltılmasıdır. 40 mg/gün deksametazonun SHZ düzeylerini 2 hafta içinde anlamlı düşürdüğü ve renal iyileşme ile ilişkili olduğu görülmüştür [28].

MM'da tedavinin amacı hastalığın kontrol altına alınması, hayat kalitesinin yükseltilmesi ve sağkalımın uzatılmasıdır. Yüksek doz tedavi alması gereken çoğu hasta ileri yaş, komorbidite ve performans durumları nedeni ile bu tedaviyi alamamaktadırlar [16].

2.1.5. Mültipl Myelom'da Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu MM tedavi yanıt ölçütlerini yeniden düzenlemiştir. Tedaviye yanıt çeşitleri ve ölçütleri aşağıda belirtilmiştir [56];

Sıkı tam yanıt:

- Tam yanıt ölçütleri ve ek olarak
- Serum SHZ oranının normal olması.
- İmmunhistokimyasal veya immunfloresan yöntemleri ile kemik iliğinde klonal plazma hücresi saptanamaması

Tam Yanıt:

- Serum ve idrar immunfiksasyonunda monoklonal gamopati olmaması.
- Plazmasitom mevcut ise kaybolması.
- Kemik iliğinde %5'den az plazma hücresi bulunması

Çok iyi kısmi yanıt:

- SPE ile serum veya idrarda M protein saptanamamsına karşın immunfiksasyon ile tespit edilebilmesi.

ya da

- Serum M proteininde \geq %90 azalma ve idrar M proteinin $<$ 100 mg/24 saat olması.

Kısmi Yanıt:

- Serum M proteinde %50 veya daha fazla azalma ve 24 saatlik idrarda M proteinde %90 veya daha fazla azalma veya 24 saatlik idrarda M proteinin 200 mg'dan az olması.

Eğer serum ve idrar M proteini ölçülemiyor ise

- Serum SHZ (hastalığa katılan ve katılmayan) düzeyleri arasındaki farkın %50 veya daha fazla azalması.

Eğer hem serum ve idrar M protein hem de SHZ düzeyi ölçülemiyor ise

- Kemik iliği plazma hücre oranının %50 veya daha fazla azalması (bazal plazma hücre oranı %30'dan fazla olmalıdır).
- Bu ölçütler dışında, plazmasitom varsa boyutu %50 veya daha fazla azalmalıdır.

Kararlı Hastalık:

Tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt veya ilerleyici hastalığa uymayan durumlar.

İlerleyici Hastalık:

Aşağıdakilerden herhangi 1 ölçüt veya daha fazlası olmalıdır

- Serum M proteinde %25 veya daha fazla artış (mutlak artış $\geq 0,5$ g/dl) olmadır.
- İdrar M komponentinde %25 veya daha fazla artış (mutlak artış ≥ 200 mg/24 saat) olması.
- Ölçülebilir hastalığı olmayanlarda hastalığa dâhil olan ve olmayan SHZ'ler arasındaki farkta %25 veya daha fazla artış olmalıdır.

- Serbest hafif zincir düzeylerinde %25 veya daha fazla artış olmalıdır.
- Kemik iliği plazma hücrelerinde %25 veya daha fazla artış olmalıdır.
- Yeni kemik lezyonu veya yeni plazmasitom veya kemik lezyonlarında artış veya plazmasitom boyutlarında artış olmalıdır.
- Plazma hücre hastalığına bağlı hiperkalsemi (düzeltilmiş $Ca^{++} >11,5$ mg/dL).

Tedavi değişikliği ya da yeni bir tedavi seçiminden önce kemik iliği biyopsisi hariç tüm değerlendirmeler tekrarlanmalıdır [56].

2.2. Mültipl Myelom ve Serbest Hafif Zincir

Dolaşan immünglobulinlerin ölçümü MGUS gibi daha iyi huylu formlardan hayatı tehdit eden MM'a kadar monoklonal plazma hücre hastalıklarının tanı, prognoz ve tedavisindeki başlıca dayanaklardan biridir. Monoklonal immünglobulin ölçümü 1990'lı yıllara kadar SPE, İF ve nefelometrik olarak serum immünglobulinlerinin ağır zincirlerinin ölçümüne içeriyordu. Bu yöntemlerin çoğu MGUS ve MM hastalar için yeterli olmasına karşın hafif zincir amiloidozu ve non-sekretuar ya da oligo-sekretuar MM için yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Buradan yola çıkarak 2000'li yılların başında serum SHZ düzeyi ölçümü geliştirilmiştir [57].

Serum serbest hafif zincir konsantrasyonu plazma hücre üretimi ile renal klirens arasındaki dengeye bağlıdır. Serum SHZ yarı ömrü ortalama 2-4 saattir. Günde yaklaşık 10-30 g SHZ böbrekler tarafından katabolize edilebilmektedir. Buna karşın normal plazma hücrelerinin günlük SHZ üretimi 0,5-1 g'dır [57].

Anormal κ ve λ SHZ düzeyleri immünsüpresyon, immünstimülasyon, renal klirenste azalma ya da plazma hücre hastalığına bağlı olabilir. Poliklonal hipergammaglobulinemi, renal yetmezlik gibi koşullarda hem κ hem de λ SHZ düzeyleri beraber yükseldiği için κ/λ oranı değişmemektedir. Plazma hücre hastalıklarında ise κ ya da λ SHZ türlerinden biri arttığı için κ/λ oranı değişmektedir [8].

Katzmann ve ark. sağlıklı donörlerin serumlarında yaptıkları κ ve λ SHZ değerlendirilmesinde κ/λ oranını 0,26-1,65 aralığında saptamışlardır. Oranın 1,65'den fazla olmasının klonal κ , 0,26'dan küçük olmasının klonal λ SHZ üretimini gösterdiğini savunmuşlardır [8].

Bu oranın güvenilirliğinin sorgulanabileceği durumlar arasında B lenfositlerin poliklonal aktivasyonu sayılabilir. Özellikle enfeksiyonu ya da aktif romatolojik hastalığı olan hastalarda test ileri bir tarihte tekrarlanmalıdır [57].

2.2.1. Mültipl Myelom Tanısında Serbest Hafif Zincir Ölçümünün Rolü

Neredeyse tüm plazma hücre hastalıklarında SHZ düzeyleri ya da SHZ oranları anormaldir. Mayo Klinik'te plazma hücre hastalığı olan 428 hastanın SPE, İF ve SHZ oranlarının ayrı ayrı veya kombinasyonlarının tanısız duyarlılıkları değerlendirilmiştir. SPE ve İF beraber kullanıldığında %6,5 hastaya tanı konulamamıştır. Sadece SHZ kullanıldığında ise %14 hastaya tanı konulamayacağı görülmüştür. Bu tanı yöntemlerinin kombinasyonu ile hastaların sadece %0,5'inde tanı konulamamıştır [26]. Bu anlamda MM tanısında SHZ

ölçümü, SPE, İF ve 24 saatlik idrarda protein testlerine eklendiğinde tanısal duyarlılığı artırmaktadır.

2.2.2. Mültipl Myelom Prognozunda Serbest Hafif Zincirin Önemi

Artmış SHZ değerleri artmış tümör yükü ile ilişkili olabilmektedir. MGUS'lu hastalarının 1/3'ünde SHZ oranları anormaldir. Bu grubun, SHZ oranları normal olan MGUS hastalara göre daha malin bir forma ilerleme riski daha yüksektir. Tanı anındaki SHZ değerleri ve özellikle anormal κ/λ oranı bu hastaların daha yakın izlemine işaret etmektedir [9, 10].

Aktif MM'lu hastalarda tanı anı SHZ düzeylerinin sağkalım için prognostik önemi olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bunlardan Kyrtonis ve ark. 94 MM'lu hastada yaptığı çalışma SHZ oranları daha yüksek olan hastaların serum kreatinin ve LDH değerlerinin daha yüksek ve kemik iliği infiltrasyonunun daha fazla olduğunu göstermiştir [12].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma ile MM'lu hastalarda ilk sıra tedavinin ikinci küründen sonra SHZ değişikliklerinin yanıt, İSK ve TSK üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalında 01.05.2002 – 31.01.2013 tarihleri arasında izlenen 176 MM hastasının dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu hastalardan; tanı anında SHZ düzeyleri olmayan 14 hasta, ilk tedavi 2. kürden sonra SHZ düzeyleri olmayan 59 hasta, tedavi başlanmadan ölen 3 hasta, tedavisiz izlenen 13 hasta ve sadece radyoterapi alan 4 hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

3.1. Hastalar

Çalışmaya alınan 83 hastanın MM tanısı anındaki yaş, cinsiyet, tanı tarihi, MM tipi, evresi, risk derecelendirmesi, 13q delesyon varlığı, tedavi tarihi, 1. tedavi seçeneği, radyoterapi alıp almadığı, OKHN yapılıp yapılmadığı, litik lezyon varlığı, plazmositom varlığı, kemik iliği aspirasyon/biyopsisinde plazma hücre oranı, fibrozis ve amiloid varlığı; tanı anı ve 2. kür tedaviden sonra olmak üzere β -2 mikroglobülin, albumin, Ig düzeyleri, SHZ düzeyleri ve oranları, Hb, beyaz küre, lenfosit, trombosit, kreatinin, Ca, LDH, ESH, globülin, 24 saatlik idrarda kantitatif protein miktarı kaydedildi. Hastaların tanı anı ve 2. kürden sonra kreatinin klirensleri MDRD yöntemi ile hesaplanarak kaydedildi.

Hastaların evrelemesi Durie-Salmon sistemine, risk değerlendirmesi ISS'ye göre yapılmıştır.

κ ve λ SHZ değerlendirilmesinde κ/λ oranı için 0,26-1,65 aralığı normal, oranın 1,65'den büyük olması klonal κ SHZ, 0,26'dan küçük olması klonal λ SHZ varlığının işareti olarak kabul edilmiştir [8]. Hastaların hem tanı anı hem de 2. kürden sonra SHZ oranları referans aralığa göre *normal* ya da *anormal* olarak değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Hastaların ilk tedavileri 3 ana grupta sınıflandırılmıştır.

- 1- Klasik tedavi grubu (VAD veya alkileyici temelli tedavi alan grup)
- 2- İMİD tabanlı tedavi alan grup (Talidomid veya lenalidomid)
- 3- Bortezomib tabanlı tedavi alan grup

Hastaların TSK değerleri; tanı tarihinden son vizit tarihine, hastane sistemindeki son giriş tarihine ya da ölüm tarihine göre hesaplanıp kaydedilmiştir. İSK değerleri ikinci bir tedavi başlanması ya da hastalık ilerlemesi dikkate alınarak hesaplanmıştır. Hastaların ilk tedaviye yanıtları UMÇG yanıt ölçütlerine göre değerlendirilmiştir.

3.2. Serum İmmünglobulin ve Serbest Hafif Zincir Düzeylerinin Ölçümü

Serum Ig düzeyleri ve serum SHZ düzeyleri Freelite nefelometri yöntemi ile BNII nefelometre kullanılarak ölçülmüştür. Ig ve SHZ düzeylerinin ölçümü için kullanılan kitler sırası ile Behring ve Binding Site kitleridir. Serum κ hafif zincir düzeyleri için normal referans aralığı 3,3-19,4 mg/dl, serum λ hafif zincir düzeyleri için normal referans aralığı 5,7-26,3 mg/dl olarak alındı.

Serum örneklerinin Beckman cihazında serum İFE yöntemi ile çalışılarak elde olunan mevcut bantların değerlendirilmesi ile monoklonal protein varlığı

belirlendi. Mevcut ölçümler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi/Hematoloji Laboratuvarında yapılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler, SPSS 15 istatistik programında değerlendirilmiştir. Hasta gruplarının karakteristikleri için tanımlayıcı istatistik yapılmıştır. Tanı anından son vizit tarihine kadar geçen süre izlem süresi olarak belirlendi. Toplam sağ kalım olasılığı Kaplan Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. Sağ kalım analizinde gruplar arası farkın belirlenmesi için log-rank analizi yapıldı. Serbest hafif zincirdeki değişikliklerin tedavinin 2. küründen sonra düzelmesinin sağ kalıma etkisi Cox-regresyon analizi ile araştırılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

3.4. Etik Kurul ve Bütçe

Bu çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 13.06.2012'de 4271 sayı ile onay alınmıştır. Bu çalışma geriye dönük verilerin analizlerinden oluşmakta olup her hangi bir bütçe kullanımı gerekmemiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Tanı Anı Genel Özellikleri

Çalışmaya plazma hücre hastalığı tanısı olan ve kemoterapi alan 42 erkek, 41 kadın toplam 83 hasta alındı (Tablo-5). Hastaların yaş aralığı 40 ile 81 arasında olup ortalama yaş 62'dir (Tablo-6).

Tablo 5. Hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	Yüzde
Erkek	42	%50,6
Kadın	41	%49,4
Toplam	83	%100,0

Tablo 6. Hastaların yaş dağılımı

En düşük	Ortanca	En yüksek
40	62	81

Çalışmaya alınan 83 hastadan 80'i (%96,4) MM, 2'si (%2,4) plazmositom, 1'i (%1,2) smoldering MM'du. Salgılanan M proteine göre 33 hasta (%39,8) IgG *kappa*, 24 hasta (%28,9) IgG *lambda*, 1 hasta (%1,2) IgM *lambda*, 10 hasta (%12) IgA *kappa*, 6 hasta (%7,2) IgA *lambda*, 2 hasta (2,4) IgD *lambda*, 3 hasta (%3,6) *kappa* hafif zincir ve 3 hasta (%3,6) *lambda* hafif zincir myelomu olarak değerlendirildi. Hastaların M protein özellikleri Tablo-7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların M protein özellikleri

Ig ağır ve hafif zincirlerine göre hastaların dağılımı	
IgG Kappa	33 (%39,8)
IgG Lambda	24 (%28,9)
IgA Kappa	10 (%12)
IgA Lambda	6 (%7,2)
IgM Lambda	1 (%1,2)
IgD Lambda	2 (%2,4)
Kappa hafif zincir	3 (%3,6)
Lambda hafif zincir	3 (%3,6)

Durie-Salmon evreleme sistemine göre tanı anında 5 hasta (%6) evre IA, 17 hasta (%20,5) evre IIA, 2 hasta (%2,4) evre IIB, 43 hasta (%51,8) evre IIIA ve 13 hasta (%15,7) evre IIIB idi (Tablo-8).

ISS evreleme sistemine göre ise 23 hasta (%27,7) evre I, 15 hasta (%18,1) evre II ve 31 hasta (%37,3) evre III olarak değerlendirildi. Tanı anında 14 hastanın (%16,9) β -2 mikroglobulin değerlerine ulaşamaması nedeni ile bu hastalarda ISS evrelemesi yapılamadı (Tablo-9).

Tablo 8. Durie-Salmon Evreleme sistemine göre hastaların evreleri

Durie-Salmon Evrelemesi	Hasta sayısı (%)
Evre IA	5 (%6)
Evre IIA	17 (%20,5)
Evre IIB	2 (%2,4)
Evre IIIA	43 (%51,8)
Evre IIIB	13 (%15,7)
Değerlendirilemeyen	3 (%3,6)

Tablo 9. ISS evreleme sistemine göre hastaların evreleri

ISS Evrelemesi	
Evre I	23 (%27,7)
Evre II	15 (%18,1)
Evre III	31 (%37,3)
Değerlendirilemeyen	14 (%16,9)

Tanı anında 46 hastanın litik lezyonu, 18 hastanın plazmasitomu (Tablo-10) ve 3 hastanın 13q delesyonu mevcuttu.

Tablo 10. Tanı anı litik lezyon ve plazmositom varlığı

	Litik lezyon	Plazmasitom
Var	46 (%55,4)	18 (%21,7)
Yok	37 (%44,6)	65 (%78,3)

Hastaların tanı anı laboratuvar değerlerinde; ortalama serum albümin düzeyi 3,6 mg/dL (aralık 1,6-6,7), ortalama β -2 mikroglobulin düzeyi 4,4 mg/dl (aralık 0,1-38,1), ortalama Hb düzeyi 10 g/dl (aralık 6,2-16,6), ortalama Ca^{++} düzeyi 9,3 mg/dl (aralık 6,9-13,9), ortalama serum kreatinin düzeyi 0,99 mg/dl (aralık 0,49-7,8), ortalama LDH düzeyi 169 IU aralık 55-583) olarak bulundu. Tanı anında hastaların 15'inin serum kreatinin değerleri 2 mg/dl'den yüksekti (Tablo-11).

Tablo 11. Tanı anı laboratuvar değerleri

Ortanca (aralık)	
β 2 mikroglobülin (mg/dl)	4,4 (0,1-38,1)
Albumin (mg/dl)	3,6 (1,6-6,7)
Hb (g/dl)	10 (6,2-16,6)
Hb \geq 10,5 g/dl	36 (%43,4)
Hb < 10,5 g/dl	47 (%56,6)
Kreatinin (mg/dl)	0,99 (0,49-7,8)
Kre \geq 2mg/dl	15 (%18,1)
Kre < 2 mg/dl	68 (%81,9)
Ca^{++} (mg/dl)	9,3 (6,9-13,9)
$Ca^{++} \geq$ 11,5 mg/dl	7 (%8,4)
$Ca^{++} <$ 11,5 mg/dl	76 (%91,6)
LDH (IU/dl)	169 (55-583)

Çalışmaya alınan 83 hastanın tanı anı monoklonal Ig değerleri ve serum SHZ düzeyleri; ortanca IgG düzeyi 2750 mg/dl (aralık 141-13800), ortanca IgA düzeyi 56,5 mg/dl (aralık 6,67-8230), ortanca IgM düzeyi 19,75 mg/dl (aralık 16-9150), ortanca serbest κ düzeyi 25 mg/L (aralık 5,3-25900), ortanca serbest λ düzeyi 17,3 mg/L (aralık 5-12300) olarak saptandı. Tanı anında 73 (%88) hastanın serbest hafif zincir oranı (serbest *kapa* / serbest *lambda*) anormal, 10 (%12) hastanın normal olarak bulundu. Monoklonal Ig ve SHZ düzeyleri Tablo-12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Tanı anı monoklonal Ig ve SHZ düzeyleri

Ortanca (aralık)	
Ig G (mg/dl)	2750 (141-13800)
Ig A (mg/dl)	56,5 (6,67-8230)
Ig M (mg/dl)	19,75 (16-9150)
Serbest κ (mg/L,)	25 (5,3-25900)
Serbest λ (mg/L))	17,3 (5-12300)
SHZ oranı anormal olan hasta sayısı ($<0,26 - >1,65$)	73 (%88)
SHZ oranı normal olan hasta sayısı ($0,26-1,65$)	10 (%12)

Çalışmaya alınan toplam 83 hastanın aldığı ilk tedaviler 3 ana grup olarak sınıflandırıldı. 83 hastanın 45’i (%54,2) Grup I tedavileri, 18’i (%21,7) Grup II tedavileri ve 20’si (%24,1) Grup III tedavileri ilk tedavi seçeneği olarak almıştır. Hastaların 22’si (%26,5) hastalık seyri boyunca radyoterapi almış ve 27’sine

(%32,5) hastalık seyri boyunca OKHN yapılmıştır. Tedavi seçenekleri Tablo-13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Tedavi seçenekleri

Tedavi grubu	Hasta sayısı	Yüzde
Grup I (VAD, alkilleyici tabanlı)	45	%54,2
Grup II (İMİD tabanlı)	18	%21,7
Grup III (bortezomib tabanlı)	20	%24,1

4.2. İki Kür Tedaviden Sonra Bulgular

Tanı anında olduğu gibi tedavinin 2. küründen sonra hasta bilgileri kaydedildi. Buna göre; 31 (%37) hastanın SHZ oranları düzelmiş olup 52 hastanın (%63) ise SHZ oranları anormal olarak saptandı. Hastaların 2 kür sonrası Ig ve SHZ düzeyleri; ortanca IgG düzeyi 1100 mg/dl (aralık 149-10900), ortanca IgA düzeyi 65 mg/dl (aralık 18-7590), ortanca IgM düzeyi 26,5 mg/dl (aralık 16,1-7170), ortanca serbest κ düzeyi 16,5 mg/L (aralık 5,3-5690), ortanca serbest λ düzeyi 18,1 mg/L (aralık 5-8900) olarak saptandı (Tablo-14).

Tablo 14. İki kür sonrası Ig ve SHZ düzeyleri

Ortanca (aralık)	
Ig G (mg/dl)	1100 (149-10900)
Ig A (mg/dl)	65 (18-7590)
Ig M (mg/dl)	26,5 (16,1-7170)
Serbest κ (mg/L)	16,5 (5,3-5690)
Serbest λ (mg/L))	18,1 (5-8900)
SHZ oranı anormal olan hasta sayısı (<0,26 - >1,65)	52 (%63)
SHZ oranı normal olan hasta sayısı (0,26-1,65)	31 (%37)

Tedavi yanıtının belirlenmesinde tek başına bile çok büyük önemi olan Ig düzeylerinde önemli düşüş saptandı. Ig G tipi MM'lu hastalarda ortanca Ig G düzeyi tanı anında 2750 mg/dl iken iki kür tedaviden sonra 1100 mg/dl saptandı. Ig ve SHZ düzeylerinde anlamlı düşüş olmayan hastaların kimilerinde tedavi sonunda yanıt elde edilmiştir. Bu nedenle çalışmada klonaliteyi daha belirgin gösteren SHZ oranları temel alınmış ve toplam sağkalıma etkisi araştırılmıştır.

Hastaların ilk tedaviye yanıtları 2 ana grupta toplandı;

- 1- Yanıt alınan (Tam yanıt ya da kısmi yanıt alınan hastalar)
- 2- Yanıtsız (Kararlı hastalık ya da ilerleyici hastalık)

İlk tedaviden sonra 37 hastada (%44,5) kısmi yanıt, 15 hastada (%18,1) tam yanıt alındı. 31 hastanın (%37,4) yanıtsız olduğu saptandı. Tam yanıt alınan 15 hastanın 12'si 2 kür sonrası SHZ oranı düzelen grupta olup 3'ü SHZ oranı anormal sebat eden gruptadır. Yukarıdaki yanıt gruplamasına göre 52 hastada

(%63) tedaviye yanıt alınmışken 31 hastada (%37) tedaviye yanıt alınamamıştır (Tablo-15).

Tablo 15. SHZ oranları ve tedaviye yanıtta göre hastaların sınıflandırılması

SHZ oranı / Tedaviye yanıt	Yanıt alınan (TY/KY)	Yanıtsız	Toplam
SHZ oranı düzelmiş	26 (12/14)	5	31
SHZ oranı düzelmemiş	26 (3/23)	26	52
Toplam	52	31	83

Tedavinin 2. küründen sonra serbest hafif zincir oranları normal olan 31 hastada; tedaviye yanıt alınanların sayısı 26 (%83), yanıtsız olanlar ise 5 (%17) idi. Aynı şekilde SHZ oranları 2 kürden sonra anormal olarak devam eden 52 hastada; tedaviye yanıt alınanların sayısı 26 (%50), tedaviye yanıtsız olanlar ise 26'si (%50). Çalışmamızda 2 kürden tedaviden sonra SHZ oranları düzelen grubun mevcut tedaviye yanıt şansı SHZ düzeyleri hala anormal olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%83 - %50) (p=0,01). Bunun yanı sıra SHZ oranı düzelen 31 hastanın 12'sinde TY elde edilmişken (%38), SHZ oranı halen anormal olan 52 hastanın 3'ünde TY elde edilebilmiştir (%5). Bu anlamda 2 kürden sonra SHZ oranı düzelen hastalarda TY elde edilmesi SHZ oranı anormal olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0,01).

Hastaların tanı anından ölüm ya da son vizit tarihlerine kadar geçen süre toplam sağkalım olarak alınmıştır. Buna göre hastaların toplam sağkalımı ortanca 25 ay, en az 4 en çok 79,5 ay olarak saptandı. (Tablo-16).

İzlem süresi içinde çalışmaya aldığımız 83 hastanın 10'u öldü. SHZ oranları düzelen ve düzelmeyen gruplara göre değerlendirilince SHZ oranı düzelen gruptaki 31 hastanın 1'inin öldüğü, SHZ oranı 2 kür kemoterapiden sonra anormal olan grupta 52 hastadan 9'unun öldüğü görülmüştür (Tablo-17).

Tablo 16. Toplam izlem süresi

En düşük	Ortanca	En yüksek
4 ay	25 ay	79,5 ay

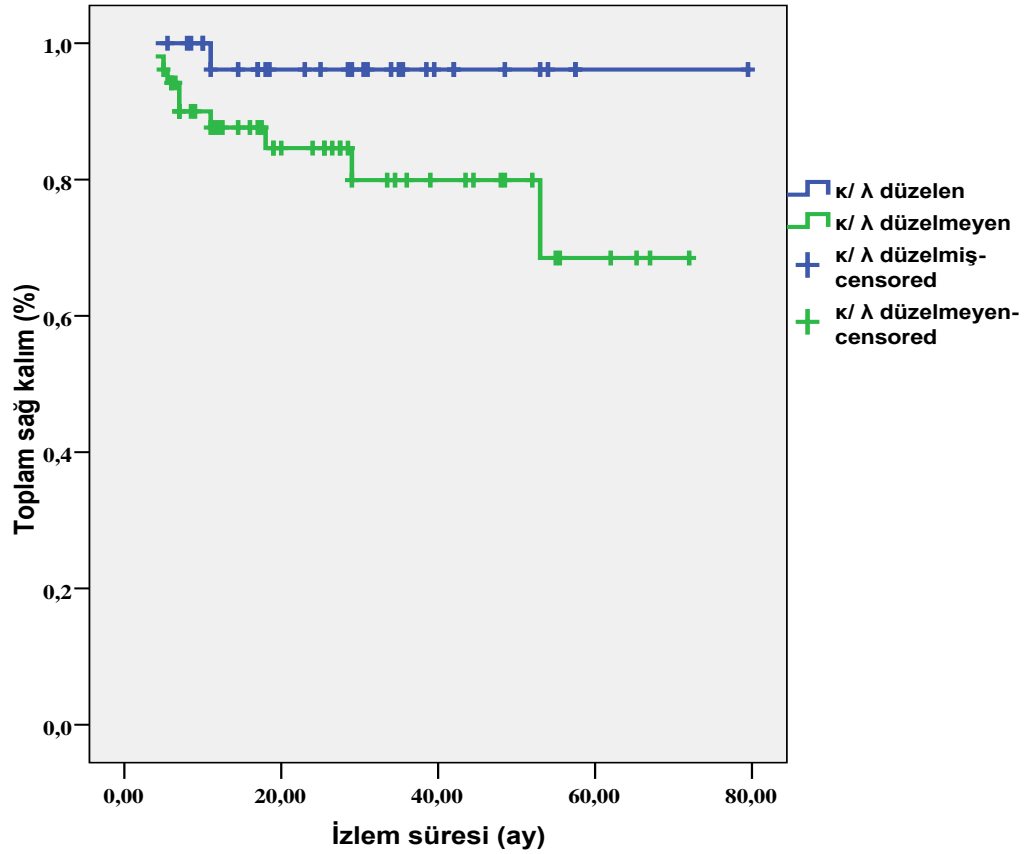
Tablo 17. Takip süresi boyunca yaşayan ve ölen hasta sayıları

	SHZ oranı düzelen	SHZ oranı düzelmeyen	Toplam
Yaşayan hasta sayısı	30	43	73
Ölen hasta sayısı	1	9	10
Toplam	31	52	83

Serbest hafif zincir oranı düzelen 31 ve düzelmeyen 52 hastanın ortanca 5 yıllık izlemine göre:

5 yıl sağkalım olasılığı SHZ oranı düzelen grubun %96,2 iken, SHZ oranı düzelmeyen grubun %68,5'dir. Ortanca 25 aylık izlemde (aralık 4-79,5 ay) SHZ

oranı düzelen ve düzelmeyen grupların toplam sağkalımı karşılaştırıldığında tedavinin 2. küründen sonra SHZ oranının düzelmesinin TSK'ı olumlu etkilediği ortaya çıkmıştır (p=0,048) (Şekil-3).



Şekil 3. SHZ oranı düzelen ve düzelmeyen grupların TSK açısından karşılaştırılması

Mevcut sonuç tek değişkenli analizde anlamlı iken cox-regresyon analizinde de anlamlılığını korumaktadır (p=0,084). Cox-regresyon analizine göre 25 aylık ortanca izlemde tedavinin 2. küründen sonra SHZ oranı düzelmeyen grubun ölüm riski düzelen gruba göre 6,17 kat fazla bulunmuştur. Cox-regresyon analizinin sonuçları tablo-18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. Verilerin cox-regresyon analiz sonuçları

	β	P	Zarar Oranı	Zarar Oranı %95 güven aralığı
<i>SHZ oranı</i>	1,82			
Düzelen		-	1	-
Düzelmeyen		0,084	6,17	0,78-48,76
<i>Yaş</i>	-0,03	0,34	0,96	0,90-1,03
<i>Cinsiyet</i>	0,051			
Kadın		-	1	-
Erkek		0,93	1,05	0,30-3,63
<i>ISS evresi</i>				
ISS evre I		-	1	-
ISS evre II	0,41	0,61	1,51	0,30-7,50
ISS evre III	0,19	0,79	1,22	0,26-5,57

5. TARTIŞMA

1990'lı yıllardan itibaren serum serbest hafif zincir düzeylerinin ölçümü rutin izlemde kullanılmaya başlanmıştır. Bu bağlamda plazma hücre hastalıklarının tanı ve izleminde son derece önemli bir yere sahiptir. Serum protein elektroforezi, İF ve SHZ düzeylerinin MM tanısındaki önemini araştırmak için yapılan çalışmada SHZ düzeylerinin hastaların %6'sında MM tanısı konmasına olanak sağladığı, diğer tanı yöntemleri ile birlikte kullanıldığında tanı duyarlılığını arttırdığı ve tek başına kullanıldığında dahi %86'lık bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir [26]. Anormal κ ve λ SHZ konsantrasyonlarının immünsüpresyon, immünoestimülasyon, renal klirenste azalma ya da plazma hücre hastalıklarında arttığı saptanması SHZ oranını daha önemli kılmıştır. Poliklonal SHZ artışlarında hem κ hem λ SHZ beraber yükseldiği için κ/λ oranı değişmemektedir. Plazma hücre hastalıklarında ise κ ya da λ SHZ türlerinden birisi artacağı için κ/λ oranı değişmektedir [8]. Doksan dört sağlıklı bireyde yapılan çalışma ile SHZ oranı 0,26-1,65 olarak belirlenmiştir [8].

Serbest hafif zincir düzeyleri ve oranları tanı konulmasında olduğu kadar tanı anındaki değerlerin hastalık seyri üzerine de etkili bulunmuştur. Rajkumar ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1148 MGUS tanılı hastanın 15 yıllık izleminde %7,6'sı MM'a ilerlemiştir [9]. Tanı anında anormal SHZ oranlarına sahip olan hastaların MM'a ilerlemesinin SHZ oranı normal olan gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Dispenzieri ve ark. smoldering MM tanılı 273 hastada bazal SHZ oranı tanı anında anormal olan hastaların izlemlerinde MM'a

ilerleme riskinin daha yüksek olduğunu görmüşlerdir [10]. Yine Dingli ve ark. soliter plazmositomlu 116 hastada yaptığı çalışma ile tanı anı SHZ oranı anormal olanların MM'a ilerleme riskinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [11]. Mevcut çalışmalar premalin ya da asemptomatik dönemde bulunan plazma hücre hastalarında hastalığın geleceğini kestirmede, daha agresif formlara ilerlemelerini ve bu bağlamda toplam sağkalım üzerine etkilerini saptamada SHZ oranlarının önemini ortaya koymuştur.

Kyrtsonis ve ark. tarafından yapılan çalışma tanı anı SHZ oranları ortanca değerden daha yüksek olan hasta grubunda hastalığın daha agresif seyrettiğini ve TSK'nın daha kısa olduğu göstermiştir. SHZ oranı ortanca değerlerden daha yüksek olan hasta grubunda kreatinin ve LDH düzeylerinin daha yüksek, kemik iliği infiltrasyonunun daha yaygın olduğunu bulmuşlardır. SHZ oranı ortanca değerlerden daha yüksek olan hastalar ile daha düşük olan hastaların 5 yıllık toplam sağkalımı karşılaştırıldığında SHZ oranı yüksek olan hastaların sağkalımı daha kısa bulunmuştur (%82'ye %30) [12]. Snozek ve ark. yeni tanı 790 MM'lu hastanın SHZ oranlarının toplam sağkalım üzerine etkisi araştırmışlardır. κ/λ normal aralığı 0,26-1,65 olarak kabul edilmiştir. κ/λ oranı 0,03'den küçük ve 32'den büyük olan hastaların TSK'sı diğer hasta grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. SHZ oranlarının ISS risk sınıflamasına dahil edilebileceği önerisinde bulunmuşlardır [58]. Tanı anındaki serbest hafif zincir oranlarının hem hastalık gidişini hem de premalin fazdan malin faza ilerlemeyi kestirmede yol gösterici olduğu dolayısı ile TSK üzerine de etkisi olduğu bu çalışmalarla ortaya konmuştur.

Çalışmamızda tedavinin erken döneminde SHZ oranlarının düzelmesinin TSK üzerine etkisinin yanı sıra tedavinin ilk 2 küründen sonra SHZ oranının düzelmesinin tedaviye yanıt alınabileceğinin erken bir göstergesi olabilir mi sorusuna da yanıt aradık. İki kür tedaviden sonra SHZ oranı düzelen grupta tedavi tamamlandıktan sonra yapılan değerlendirmede hastaların %83'ünde mevcut tedaviye yanıt alınmıştır. Aynı şekilde 2 kür tedaviden sonra SHZ oranı anormal olarak sebat eden grupta ise tedavi bitiminde tedaviye yanıt oranı %50 olarak saptanmıştır. Tedavinin erken döneminde SHZ oranı düzelen ve düzelmeyen gruplar karşılaştırıldığında erken değerlendirmede SHZ oranı düzelen grupta tedaviye yanıt alınma olasılığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,01$). Ayrıca erken değerlendirmede SHZ oranı düzelen gruptaki hastalarda SHZ oranı anormal olarak süren gruba göre anlamlı olarak daha yüksek TY elde edilebildiği saptanmıştır (%38'e %5) ($p<0,01$). Tedavinin erken döneminde SHZ oranının düzelmemesi mevcut tedaviye yanıt alınamayacağını göstermese de tedavinin erken döneminde SHZ oranının düzelmesi mevcut tedaviye olumlu yanıtının bir işareti olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda SHZ oranları erken dönemde tedaviye etkin bir cevap alınıp alınmadığının işareti olarak kullanılmış ve tedavinin erken döneminde SHZ oranının düzelmesinin TSK'a etkisini göstermiştir. MM'lu hastalarda verilen bir tedavinin ara değerlendirmesinin ne zaman ve hangi yöntemlerle yapılacağı konusunda bir uzlaşma yoktur. Değerlendirmede kullanılacak yöntem(ler) mümkünse girişimsel olmamalı, erken dönemde tedavinin etkisini gösterebilmeli, hızla sonuçlandırılabilirmeli ve düşük maliyetli olmalıdır. Bu anlamda yanıt

değerlendirmesinde altın standart olan kemik iliği biyopsisi ile klonal plazma hücre oranının saptanması girişimsel bir yöntem olması, maliyeti ve sonuçlandırılma süreleri anlamında olumsuz unsurlarda barındırmaktadır. Mültipl myelom izleminde kullanılan immünglobülinlerin yarı ömrü 2-25 gün iken SHZ'nin yarı ömrü birkaç saat ile sınırlıdır. Bu nedenle tedavinin erken dönemlerinde yapılan değerlendirmelerde yarı ömrünün uzunluğu nedeni ile serum düzeyleri halen yüksek olabilecek immünglobülinlere göre SHZ'nin kullanımı ile tedavi yanıtı gerçek zamanlı olarak saptanabilir [59, 60]. Ayrıca SHZ değerleri nüksü saptayabilmede de Ig düzeylerine göre daha etkin bulunmuştur [61].

Mori ve ark. 73 MM'lu hastada yaptıkları çalışmada hem tanı anında hem de tedavi bitiminden sonra SHZ düzeylerinin kemik iliği biyopsilerinde saptanan plazma hücre oranları ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Tanı anında ve indüksiyon tedavisinden sonra hastalığın aktivitesini saptamada SHZ düzeylerinin kemik iliği biyopsisindeki plazma hücre oranı ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır [62]. Bu gerekçelerle çalışmamızda girişimsel olmayan bir yöntem olan SHZ oranları kullanılmıştır. Hastalığın gidişi ve sağkalımı öngörebilmede hastalık aktivitesini bilmenin ne kadar önemli olduğu göz önüne alındığında SHZ oranının klonal plazma hücrelerini gösterebilen kemik iliği biyopsisi kadar etkin olduğuna işaret eden çalışmalar, çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliği için dayanak oluşturmaktadır [62].

Khoriaty ve ark. tedaviden sonra tutulu SHZ düzeyleri IMWG'ye göre anlamlı düzeyde olan hastaların sağkalımlarının anlamlı düzeyin altındaki hastalara göre daha kötü olduğu öne sürmüşlerdir [59].

Çalışmamız tedavi bitiminde yapılan değerlendirmeyi tedavinin erken döneminde serum SHZ oranlarını kullanarak yapmayı, bu şekilde yüksek riskli ve sağkalımı daha kötü olabilecek hastaları erkenden saptamayı hedeflemiştir. Dispenzieri ve ark. alkilleyici temelli tedaviden 2 ay sonra serum SHZ ve M proteini değerlerini yanıtı erken öngörebilme açısından karşılaştırmışlardır. SHZ'in M proteinine göre tedaviye yanıtı erken kestirmede üstün olduğu ancak 2. ay serum SHZ'in TSK ve İSK öngörebilme açısından anlamlı sonuç vermediğini bildirmişlerdir [63]. Mevcut çalışmalarda SHZ düzey ya da oranlarının etkisini değerlendirilmesi genellikle tedavi bitiminden sonra yapılmıştır. Dispenzierie ve ark.'dan farklı olarak bizim çalışmamızda SHZ oranlarını kullanılmış ve SHZ oranları düzelen grubun toplam sağkalımının düzelmeyen gruba göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.

Van Rhee ve ark. 303 MM tanılı hastada tanı anında ve OKHN'den önce uygulanan VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatin, doksorubicin, siklofosfamid ve etoposid) tedavisine yanıtı SHZ düzeylerini ölçerek değerlendirmişlerdir. Tanı anında tutulan SHZ düzeyinin 75 mg/dl'den yüksek olduğu grupta hastaların TSK ve İSK'nın daha kötü olduğunu saptamışlardır. 1. ve 3. kürlerden sonra serum SHZ'de daha derin düşüş olan hastaların TSK ve İSK'nın daha kısa olduğunu görmüşler ve bu durumu daha agresif hastalığın bir işareti olarak değerlendirmişlerdir [64]. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda SHZ düzeylerinde ki azalmanın derecelendirilmesi yerine 2 kür tedaviden sonra SHZ oranlarının normal aralığa gelmesinin iyi bir prognostik gösterge olabileceği üzerinde durulmuştur. van Rhee

ve ark. yaptıkları çalışmada belirttikleri gibi SHZ düzeylerindeki daha anlamlı yüksekliklerin ya da SHZ oranlarında ki daha belirgin farkın plazma hücre üretimi ile ilişkili olduğunu dolayısı ile agresif hastalığı yansıttığını ifade etmişler ve SHZ yüksekliğinin özellikle agresif seyreden hasta grubunun daha dikkatli izleminde, mevcut tedavinin sorgulanabilmesinde yararlı olacağını bildirmişlerdir. Daha önce SHZ ile MM'da yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızda irdelediğimiz tedavinin erken döneminde SHZ oranının normalleşmesinin sağkalım üzerine olumlu etkisini vurgulayan başka çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hasta sayısının görece az olması (n=83) çalışmanın geriye dönük olması ve 25 aylık ortanca takip süresinin MM için kısa olmasının çalışmanın eksik yanları olduğu söylenebilir.

6. SONUÇ

Multipl myelom tanılı 83 hasta ile yapılan bu çalışmada;

- 1- İlk sıra tedavinin 2. küründen sonra SHZ oranları düzelen hastalarda mevcut tedaviye yanıt alınabilme olasılığı düzelmeyen hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (%83'e %50) ($p=0,01$).
- 2- İlk sıra tedavinin 2. küründen sonra SHZ oranları düzelen hastalarda tedavi bitiminde tam yanıt şansının düzelmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (%38'e %5) ($p<0,01$).
- 3- Serbest hafif zincir oranı tedavinin erken döneminde düzelen hasta grubunun 5 yıllık yaşam beklentisi %96,2 iken, SHZ oranları düzelmeyen grubun 5 yıllık yaşam beklentisi %68,5'tir ($p=0,048$).
- 4- Tedavinin erken döneminde serbest hafif zincir oranlarının düzelmesinin toplam sağkalım üzerine olumlu etkisinin çok değişkenli analizde de anlamlılığını koruması ($p=0,08$) serbest hafif zincir oranının bağımsız bir değişken olduğunu ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 2009. 23(1): p. 3-9.
2. Rajkumar, S.V. and R.A. Kyle, Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2005. 80(10): p. 1371-82.
3. Rajkumar, S.V., Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2012. 87(1): p. 78-88.
4. http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL_son.PDF, 2006.
5. Landgren, O., et al., Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 2009. 113(22): p. 5412-7.
6. Palumbo, A. and K. Anderson, Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2011. 364(11): p. 1046-60.
7. Dimopoulos, M., et al., Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*, 2011. 117(18): p. 4701-5.
8. Katzmann, J.A., et al., Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*, 2002. 48(9): p. 1437-44.
9. Rajkumar, S.V., et al., Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 2005. 106(3): p. 812-7.

10. Dispenzieri, A., et al., Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*, 2008. 111(2): p. 785-9.
11. Dingli, D., et al., Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood*, 2006. 108(6): p. 1979-83.
12. Kyrtsolis, M.C., et al., Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2007. 137(3): p. 240-3.
13. Rajkumar, S.V., G. Gahrton, and P.L. Bergsagel, Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood*, 2011. 118(12): p. 3205-11.
14. Kyle, R.A., et al., Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*, 2004. 101(11): p. 2667-74.
15. Landgren, O. and B.M. Weiss, Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*, 2009. 23(10): p. 1691-7.
16. Bird, J.M., et al., Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*, 2011. 154(1): p. 32-75.
17. Kyle, R.A., et al., A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*, 2002. 346(8): p. 564-9.
18. Kyle, R.A., et al., Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*, 2006. 354(13): p. 1362-9.
19. Kyle, R.A., et al., Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2007. 356(25): p. 2582-90.

20. Drayson, M., et al., Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*, 2001. 97(9): p. 2900-2.
21. Sonja Seidl, H.K., and Johannes Drach, New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *THE LANCET*, September 2003.
22. Ohgiya, D., et al., Association of promyelocytic leukemia protein with expression of IL-6 and resistance to treatment in multiple myeloma. *Acta Haematol*, 2012. 128(4): p. 213-22.
23. Russell, S.J. and S.V. Rajkumar, Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*, 2011. 12(7): p. 617-9.
24. Kyle, R.A., et al., Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 2003. 78(1): p. 21-33.
25. Group, T.I.M.W., Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. *Br J Haematol*, 2003. 121: p. 749–757.
26. Katzmann, J.A., et al., Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc*, 2006. 81(12): p. 1575-8.
27. Bradwell, A.R., et al., Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet*, 2003. 361(9356): p. 489-91.
28. Hutchison, C.A., et al., Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol*, 2008. 9: p. 11.
29. Mehta, J. and S. Singhal, Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*, 2003. 29(5): p. 467-71.

30. Augustson, B.M., 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(36): p. 9219-26.
31. Palumbo, A., et al., Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*, 2011. 118(17): p. 4519-29.
32. Durie, B.G. and S.E. Salmon, A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 1975. 36(3): p. 842-54.
33. Greipp, P.R., et al., International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2005. 23(15): p. 3412-20.
34. Munshi, N.C., et al., Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*, 2011. 117(18): p. 4696-700.
35. Gonzalez, D., et al., Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*, 2007. 110(9): p. 3112-21.
36. Bergsagel, P.L. and W.M. Kuehl, Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene*, 2001. 20(40): p. 5611-22.
37. Dewald, G.W., et al., The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis. *Blood*, 1985. 66(2): p. 380-90.
38. Kapoor, P. and S.V. Rajkumar, Update on risk stratification and treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Int J Hematol*, 2011. 94(4): p. 310-20.

39. Blade, J., et al., Multiple myeloma. *Ann Oncol*, 2010. 21 Suppl 7: p. vii313-9.
40. Fonseca, R., et al., International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 2009. 23(12): p. 2210-21.
41. San-Miguel, J., et al., Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol*, 2008. 26(16): p. 2761-6.
42. Kumar, S.K., et al., Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*, 2009. 84(12): p. 1095-110.
43. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007. 21(6): p. 1093-113, ix.
44. Kumar, S.K., et al., Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 2008. 111(5): p. 2516-20.
45. Singhal, S., et al., Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 1999. 341(21): p. 1565-71.
46. Richardson, P.G., et al., Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2005. 352(24): p. 2487-98.
47. Rajkumar, S.V., et al., Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*, 2005. 106(13): p. 4050-3.
48. Rajkumar, S.V., et al., Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with

- dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2008. 26(13): p. 2171-7.
49. Rajkumar, S.V., et al., Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(1): p. 29-37.
 50. Harousseau, J.L., et al., Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28(30): p. 4621-9.
 51. Cavo, M., et al., Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*, 2010. 376(9758): p. 2075-85.
 52. Palumbo, A., et al., Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 2008. 22(2): p. 414-23.
 53. Rajkumar, S.V., Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011. 8(8): p. 479-91.
 54. Vesole, D.H., Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? Patient selection and goals. *Blood*, 2003. 102(10): p. 3471-2.
 55. Terpos, E. and M.A. Dimopoulos, Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol*, 2005. 16(8): p. 1223-31.
 56. Durie, B.G., et al., International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006. 20(9): p. 1467-73.

57. Dispenzieri, A., et al., International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 2009. 23(2): p. 215-24.
58. Snozek, C.L., et al., Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia*, 2008. 22(10): p. 1933-7.
59. Khoriaty, R., et al., Prediction of response and progression in multiple myeloma with serum free light chains assay: corroboration of the serum free light chain response definitions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010. 10(1): p. E10-3.
60. Mead, G.P., et al., Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2004. 126(3): p. 348-54.
61. Kühnemund A, L.P., Bauchmuller K, et al., Secondary light-chain multiple myeloma with decreasing IgA paraprotein levels correlating with renal insufficiency and progressive disease: clinical course of two patients and review of the literature. *Onkologie*, 2005. 28:165.
62. Mori, S., et al., Serum free light chains in myeloma patients with an intact M protein by immunofixation: potential roles for response assessment and prognosis during induction therapy with novel agents. *Hematol Oncol*, 2012. 30(3): p. 156-62.
63. Dispenzieri, A., et al., Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. *Blood*, 2008. 111(10): p. 4908-15.
64. Dispenzieri, A., Is early, deep free light chain response really an adverse prognostic factor? *blood*, 2008 111: 2490-2491.

8. ÖZET

Multipl myelom tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturur. Plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalması doğrudan, M protein ve sitokinler aracılığı ile doku ve organlarda hasara neden olur. Hafif zincir myelomu ve oligosekratuar MM tanısında ön plana çıkan serum SHZ ölçümü yönteminin tanı anında prognostik bir gösterge olacağına ilişkin yıllar içinde birçok çalışma yapılmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalında izlenen, çalışmaya uygun yeni tanı 83 MM hastanın;

- Tanı anı SHZ oranları
- İlk sıra tedavinin 2. küründen sonra SHZ oranları kaydedildi.

Serbest hafif zincir oranı normal aralığı 0,26-1,65 olarak kabul edildi ve hastalar buna göre 2 kürden sonra SHZ oranları düzelen (n=32) ve düzelmeyen olarak gruplandırıldı. Ortanca 25 aylık izlemde (4-79,5 ay) erken yanıtın TSK üzerine etkisi araştırıldı.

İlk sıra tedavinin 2. küründen sonra SHZ oranları düzelen hastalarda mevcut tedaviye yanıt alınabilme olasılığı düzelmeyen hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (%83'e %50) (p=0,01). Yine ilk sıra tedavinin 2. küründen sonra SHZ oranları düzelen hastalarda tedavi bitiminde tam yanıt elde edilme şansının düzelmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (%38'e %5) (p<0,01). Serbest hafif zincir oranı düzelen grubun 5 yıllık sağkalım olasılığı %96,2 iken düzelmeyen grubun %68,5 olarak hesaplanmıştır. Tedavinin erken döneminde SHZ oranının düzelmesinin TSK üzerine anlamlı etkisinin hem tek

değişkenli hem de çok değişkenli analizde sürdüğü görülmüştür ($p=0,048$ ve $p=0,08$).

Mevcut veriler;

Tedavinin erken döneminde SHZ oranlarının değerlendirilmesinin yüksek riskli hastaların saptanmasına ve sağkalım üzerinde öngöründe bulunabilmeye yardımcı olabileceği,

SHZ oranlarının sadece tanı anında değil tedavi yanıtının dinamik izleminde ve prognozun belirlenmesinde önemi olabileceği sonuçlarına varılmıştır.

9. SUMMARY

Multiple Myeloma accounts for 10% of hemotological and 1% of all cancers in the world. Uncontrolled production of plasma cells cause tissue and organ damage directly, with M protein or via cytokins. Serum free light chain (FLC) measurement comes forward in the diagnosis of light chain myeloma and oligosecretuar MM and its measurement in the time of diagnosis is shown to be prognostic marker in many recent studies.

Of 83 newly diagnosed MM patients followed in Gazi University Department Of Hematology who are appropriate for this study;

- Serum FLC ratio in the time of diagnosis
 - Serum FLC ratio after second dose of first line treatment
- were all saved.

The normal interval of FLC ratio was accepted as 0,26-1,65 and patients were devided into two groups. First group consists of the patients whose FLC ratio improved and the second group was not improved after second dose of treatment. The effect of early remission on overall survival was searched in median 25 (4-79,5) months follow up.

The probability of response to available treatment of the patients whose FLC ratio improved after second dose regimen of first line therapy was greater than those not improved (83 %- 50%) ($p=0,01$). Also, complete remission rate after whole therapy was greater in the patients whose FLC ratio improved with second dose regimen of first line therapy than the patients whose FLC ratio not

improved (38% & 5 %) ($p < 0,01$). 5 year survival was 96,2% in first group and 68,5 % in second group. The significant effect of FLC ratio improvement early in the treatment on overall survival persists in both single variable and multivariable analysis ($p = 0,048$ & $p = 0.08$).

Present data reveals that;

Assesment of FLC ratio early in treatment maybe helpful to determine high risk patients and to predict survival rates,

FLC levels maybe important not only in the time of diagnosis but also for dynamic follow up of treatment response and assesing prognosis.

10. ÖZGEÇMİŞ

ADI: Muhammed Fatih
SOYADI: Karakaya
DOĞUM YERİ: Elazığ
DOĞUM YILI: 17.07.1984
MESLEĞİ: Tıp Doktoru
YABANCI DİL: İngilizce
E-POSTA: mfkarakaya@yahoo.com

EĞİTİM:

1990-1995 İsmetpaşa İlköğretim Okulu, Elazığ
1995-1999 Elazığ Anadolu Lisesi, Elazığ
1999-2002 Kılıçaslan Fen Lisesi, Kayseri
2002-2008 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul
2008- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Arş. Gör. Dr, Ankara