



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BORTEZOMİB VE LENALİDOMİD TEDAVİLERİNİ ALAN MULTİPL
MİYELOM OLGULARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Çiğdem AKSU

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BORTEZOMİB VE LENALİDOMİD TEDAVİLERİNİ ALAN MULTİPL
MİYELOM OLGULARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Çiğdem AKSU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

BURSA-2016

İÇİNDEKİLER

Özet	iii-İv
İngilizce Özet	v-vi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Etiyoloji	3
2.2.Epidemiyoloji	4
2.3.Patogenez	4
2.4.Klinik Bulgular	7
2.4.1.Kemik hastalığı	7
2.4.2.Böbrek hastalığı	8
2.4.3.Enfeksiyonlar	9
2.4.4.Hiperviskozite	9
2.4.5.Nörolojik etkiler	9
2.4.6.Hiperkalsemi	10
2.5.Laboratuvar Bulguları	10
2.5.1.Sitogenetik Anormallikler	12
2.6.Tanı	13
2.7.Evreleme	15
2.8.Prognoz	17
2.9.Ayırıcı Tanı	18
2.9.1.Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammapati	18
2.9.2.Smoldering Multipl Miyelom	18
2.9.3.Primer Amiloidozis	19
2.9.4.Soliter Plazmositom	19
2.9.5.Ekstramedüller Plazmositom	19
2.9.6.Waldenström Makroglobulinemisi	19
2.9.7.Osteosklerotik Miyelom (POEMS Sendromu)	20
2.10.Multipl Miyelomda Tedaviye Yanıt Kriterleri	20

2.11.Tedavi	23
2.11.1.Transplant Uygun Olan Hastalarda Tedavi	23
2.11.2.Transplant Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi	25
2.11.3.Nüks veya Dirençli Hastalarda Tedavi	26
2.11.4.Allojeneik Transplantasyon	29
2.11.5.Komplikasyonların Tedavisi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4.BULGULAR	35
5.TARTIŞMA	51
Kaynaklar	58
Teşekkür	70
Özgeçmiş	71

ÖZET

Multipl Miyelom (MM) kemik iliğinde tek bir klondan köken alan malign plazma hücrelerinin kontrolsüz artışı sonucu gelişen hematolojik bir malignitedir. Tam şifa sağlayan herhangi bir tedavi seçeneği bulunmasada özellikle son 10 yılda gündeme gelen yeni ajan tedavileri ile güzel sonuçlar elde edilmektedir.

Bu çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde Nisan 2009-Haziran 2014 tarihleri arasında otolog kemik iliği nakil adayı genç veya 65 yaş üstü olgularda yeni tanı ve nüks hastalık durumunda uygulanan yeni ajanlardan bortezomib ve lenalidomid içeren tedavi protokollerini alan 72 erişkin hasta yer aldı. Hastaların ortanca yaşı 61 yıl (34-83) olup erkeklerin oranı kadınlardan bir miktar daha yüksekti (%54).

Hastaların %46'sına Otolog Kemik İliği Transplantasyonu (OKİT) yapılmış idi. OKİT yapılan olguların %85'i 65 yaş ve altı olgular idi. Yeni ajan tedavilerini alan 65 yaş ve altı hastaların %21'i Lenalidomid/Len-Dex (Lenalidomid, Dexametazon), %47'si Bor-Dex (Bortezomib, Dexametazon), %32'si VRD (Bortezomib, Lenalidomid, Dexametazon) almış olup 65 yaş üstü hastaların %36'si Lenalidomid/Len-Dex, %48'i Bor-Dex, %16'sı VRD almıştı.

Bor-Dex tedavisi alan 72 hastada tedavi sonunda %1'inde mükemmel tam yanıt, %32'sinde tam yanıt, %15'inde çok iyi kısmi yanıt, %11'inde kısmi yanıt, %31'inde stabil hastalık, %5'inde progresif hastalık saptandı. Lenalidomid/Len-Dex tedavisi alan 43 hastada ise %21'inde tam yanıt, %21'inde çok iyi kısmi yanıt, %5'inde kısmi yanıt, %16'sında stabil hastalık, %9'unda progresif hastalık görülürken VRD tedavisi alan 39 hastada ise tedavi sonunda %3'ünde mükemmel tam yanıt, %18'inde tam yanıt, %38'inde çok iyi kısmi yanıt, %18'inde stabil hastalık saptandı.

Sonuç olarak; yeni ajan tedavileri gerek etkinlikleri gerek yan etkileri göz önüne alındığında transplanta uygun veya uygun olmayan hastalarda yeni tanı ve nüks hastalık durumunda uygulanabilen etkili ve güvenli tedavi seçenekleridir.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, Bortezomib, Lenalidomid.

SUMMARY

Retrospective Analysis of Multiple Myeloma Patients whom Recieved Botezomib and Lenalidomide Treatments

Multiple myeloma is a hematologic malignant disease derived from the uncontrolled increase of monoclonal malignant plasma cells. Although there is no curative treatment; good results have been achieved by using new chemotherapeutic treatment agents past ten years.

Our study includes total 72 patients, young and over 65 years old, whom received bortezomib and lenalidomide including treatment protocols for in case of newly diagnosed and relapsed disease between April 2009 - June 2014 in the Uludağ University Faculty of Medicine Haematology Department. The median age of patients' was 61 years (34-83) and number of male patients was a little bit higher than women (54%).Forty six percent of patients underwent otolog stem cell transplantation. Eighty five percent of patients who had otolog stem cell transplantation were 65 years old or younger. The patients who are 65 years old and younger who had new agent therapies, 21% of them had lenalidomide/Len-Dex (Lenalidomide, Dexamethasone), 47% of them had Bor-Dex (Bortezomib, Dexamethasone), 32% of them had VRD (Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone) treatment. The patients who are older than 65 years old, %36 of them had Len-Dex, 48% of them had Bor-Dex, 16% of them had VRD treatment.

When we look at the outcome of 72 patients treated with Bor-Dex; 1% perfect complete response, 32% complete response, 15% very good partial response, 11% partial response, 31% stable disease and 5% progressive disease rate was observed. In 43 patients, who had Lenalidomide/ Len-Dex therapy, 21% complete response, 21% very good partial response, 5% partial response, 16% stable disease and 9% progressive disease rate were observed. Another 39 patients, who received VRD treatment,; 3% perfect

complete response, 18% complete response, 38% very good partial response and 18% stable disease rate was found.

As a result; new agent therapies are efficient and safe treatment options for patients, who are suitable for transplantation or not, when their efficiency and side effects considered.

Keywords: Multiple myeloma, Bortezomib, Lenalidomide.

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM), monoklonal hafif ve ağır zincir aşırı üretimine yol açan plazma hücrelerinin malign hastalığıdır. Hastalık anemi, serum ve/veya idrarda monoklonal protein varlığı, kemiklerde osteolitik lezyonlar, hiperkalsemi ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Plazma hücrelerinin kemik iliğinde birikmesi ve kemiği tahrip etmesi sonucunda kemik lezyonları hastalığa sıklıkla eşlik eder. Bu nedenle kemik ağrıları ve patolojik fraktürler genel olarak hastaların en sık hekime başvurma nedenidir.

Bütün hematolojik kanserlerin %10-15'ini oluşturan MM, tüm kanserlerin %1'ini oluşturur. Hastalığın insidansı yaşla birlikte artmakta olup tanı anında ortalama yaş 66 yıldır. Coğrafik olarak hastalığın dağılımına bakıldığında en yüksek oranda Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmekte olup ABD'de siyahlarda beyazlara oranla 2 kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Japon ve Çin kökenli Amerika'lılarda MM insidansı oldukça düşük bulunmuştur (1).

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekte olup çiftçilerde, petrol ve kereste işçilerinde ve asbest ile uğraşanlarda daha yüksek insidanda gözlenmesi hastalığın kimyasal madde ile maruz kalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. İyonize radyasyona maruz kalan meslek gruplarında da hastalığın insidansının yüksek bulunması nedeniyle de iyonize radyasyonun multipl miyeloma sebep olduğu ileri sürülmüştür (2,3).

Hastaların çoğu tanı sırasında tedavi gerektirecek şekilde semptomatiktir. Tanıda M protein de denilen hafif ve ağır zincirler serumda ve/veya idrarda tespit edilebilir. Olguların yaklaşık %99'unda kan, idrar veya her ikisinde birden monoklonal protein gösterilebilirken, %1'den az bir hasta grubunda herhangi bir monoklonal protein saptanamaz (non-sekretuar miyelom). Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılan olgularda plazma hücre artışının gösterilmesi ve yapılan radyolojik görüntülemelerde kemik lezyonlarının saptanması da tanısal yaklaşımda değerlidir.

Özellikle son 10 yılda miyelomun tedavisinde büyük değişiklikler olmuştur. Artık standart tedavi; destek tedavisinin yanı sıra infüzyonel kemoterapi kürlerinitakiben genç hastalarda yüksek doz melfalan ve otolog transplanttır. MM Avrupa'da ve Amerika'da en çok kök hücre transplantasyonu yapılan hastalıktır. Genellikle genç hasta terimi 65 yaşını geçirmemiş hastalar için kullanılmakla birlikte, performans durumu uygun olan 65 yaşının üstündeki hastalara da otolog nakil yapılabilmektedir. Bu genç hasta grubunda iki transplantasyona yetecek kadar kök hücre toplandıktan sonra, yüksek dozlu tedavi, genç ve organ fonksiyonu normal hastalara, 200 mg/m² melfelan olarak verilir. Her bir transplant için en az 2x 10 üzeri altı CD34+/ kg otolog kök hücre gereklidir (4). Ayrıca böbrek fonksiyon bozukluğu da olan hasta grubunda renal elimine edilen ilaçlarda renal doz ayarı yapılmasına dikkat edilmelidir. Transplant sonrası kısa bir süre için uygulanan ve remisyonun kalitesini arttırmayı amaçlayan pekiştirme tedavileri ve ardından remisyonun devamını amaçlayan idame tedavileri hastalara verilmektedir. Nakil adayı olmayan hasta grubunda Avrupa yaklaşımı 4-6 haftada bir dört günlük oral Melfelan ve Prednisolon' a eklenen yeni ilaçlar iken ABD' de yaklaşım yüksek doz Deksametazon'a yeni ilaçların eklendiği protokollerdir (5). Tedavi kararında seçilebilen yeni ilaçlar Talidomid, Bortezomib ve Lenalidomid'dir. Ülkemizde genel ilk yaklaşım Talidomid veya Bortezomib'li tedavi kombinasyonları olup bu ikili kombinasyona yanıt vermeyen ve tolere edemeyen hastalar için Lenalidomid' dir.

Bu retrospektif çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde izlenen yeni ajanlar (Bortezomib ve Lenalidomid) ile tedavi almış MM olgularının genel özellikleri, tedavi etkinlikleri, yan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2- Genel Bilgiler

MM, kemik iliğinde plazma hücrelerinin kontrolsüz artışından kaynaklanan hematolojik bir malignite olup plazma hücreli neoplaziler

grubunun en sık olmasa da klinik olarak en önemli alt grubudur. Plazma hücreli neoplaziler içerisinde başta en sık gözlenen selim karakterli fakat MM'a dönüşüm riski olan MGUS (Monoklonal gammopathy of undetermined significance= Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati) başta olmak üzere Waldenström macroglobulinemi, Plazmositom gibi daha nadir görülen hastalıklarda vardır. Multipl miyelom, M-protein olarak adlandırılan monoklonal hafif veya ağır zincirlerin aşırı üretimi ile karakterize plazma hücre neoplazisi olup klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi osteopeni, osteolitik lezyonlar ile yaygın iskelet hasarı, hiperkalsemi, anemi, infeksiyonlar, hiperviskozite sendromu ve renal yetersizlik gibi tablolarla da kendini gösterebilir. İlk kez 1844'te Solly ve ardından 1850'de MacIntyre tarafından tanımlanmışsa da 1889'da Kahler tarafından tanımlanan bir olgu ile hastalık daha çok tanınmıştır. Kahler aynı zamanda kendinden neredeyse 50 yıl önce Henry Bence Jones tarafından tanımlanmış olan idrar proteinini tanımış ve bu bulguyu klinik sendromla korele etmiştir. İlk olarak 1890'da plazma hücresinin bulunmasını takiben 1900'da MM kemik iliğindeki plazmositozla ilişkilendirilmiştir. Serum ve idrar proteinelektroforezi ilk olarak 1939'da yapılabilmiş ve bunu 1953'te immünoelektroforezilemiştir (6,7).

2.1.Etiyoloji

MM'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekte olup genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Hastalığın çeşitli nedenlerle olan ilişkisi araştırılmış olup iyonize radyasyon, tarım ve metal işlerinde uğraşma, saç boyaları, pestisidler, aflatoksin, benzene maruziyet ve bazı ilaçların (phenytoin, phenobarbital, diazepam, vs.) bu hastalık ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur. İkinci Dünya Savaşı'nda atom bombası sonrası kurtulan Japonlarda, yüksek doz radyoterapi alan kişilerde ve radyasyona maruz kalan meslek gruplarında MM insidansı yüksek saptanmıştır (2). Yine Amerika'lı radyologlarda MM oranının diğer hekimlere göre 2 kat artmış olduğu bildirilmiştir (3). ABD, İngiltere ve Kanada'lı nükleer endüstri işçilerinde yapılan çalışmalarda MM'un 1,9 kat arttığı bildirilmiştir (8-10). Bir lastik fabrikasında çalışanlarda 1987 yılında yapılan bir çalışmada MM insidansının 4 kat arttığını bildirmiştir (11). Özellikle zirai ilaç kullanımı

olan çiftçilerde yapılan çeşitli çalışmalarda MM insidansında artış saptanmıştır (12). Aile öyküsü ve hastalık ilişkisi üzerine yapılan 1027 hastalık bir çalışmada MM hastalarının 1. dereceden akrabalarında kanser öyküsü %42 oranında saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda da ikinci veya 3. derece akrabalarda MM riskinin artmadığı bildirilmiştir (13). MGUS tanısı olan hasta grubunda da MM insidansı belirgin olarak yüksek olup Mayo Klinik' te takip edilen 241 MGUS hastasının 25 yıllık takibinde %39'unda MM gelişimi gözlenmiştir (14).

2.2. Epidemiyoloji

Tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturmakta olan MM hematolojik malignitelerin ise yaklaşık %10'unu oluşturur. Erkeklerde kadınlardan biraz daha fazla görülmekte olan hastalık daha çok yaşlı populasyonda görülmektedir. Yaşla birlikte insidansı artmakta olup tanı anında ortanca yaş 66'dır. Hastaların %10'u 50 yaşından genç olup sadece %2'si 40 yaşından gençtir (15-17). Zenci ırkta beyazlara kıyasla 2 kat daha sıktır (16,18). Coğrafik olarak hastalığın dağılımına bakıldığında en yüksek oranda Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmekte olup ABD'de siyahlarda beyazlara oranla 2 kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Japon ve Çin kökenli Amerika'lılarda MM insidansı oldukça düşük bulunmuştur (1).

2.3. Patogenez

MM oluşumu ve seyrinde multiple etkenler rol oynamaktadır. Hastalık MGUS ve Smoldering MM'den hastalığın tam olarak ortaya çıkmasına kadar aşama aşama ilerleyen çok aşamalı neoplazilere örnek oluşturmaktadır. MM'de neoplastik transformasyonun B hücre farklılaşmasının hangi aşamasında olduğu bilinmemekte olup B hücre farklılaşmasının geç aşamasında, germinal merkezde plazmoblast veya hafıza B hücresi aşamasında olduğu düşünülmektedir. MM'nin patogenezini sitokin salınımı, sitogenetik ve moleküler genetik özellikleri, kemik iliği mikroçevresi ve hücre siklusu üzerine yapılan çalışmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır (19-24).

MM gelişiminde birçok DNA bozukluğu olmasından dolayı genetik yatkınlık önemlidir. İmmatür B hücrelerinin matür plazma hücreleri olması

sırasında olan bir çok DNA kırılması nedeniyle, B hücreleri genetik olarak instabildir. DNA kırıkları somatik mutasyonlar ve izotip değişikliği için gerekli olmaktadır. Genetik değişiklikler sıklıkla Ig ağır zincir bölgesinde 14q32'de meydana gelmekte olup bu bölge miyelom hastalarının %75 civarında anormaldir (25,27). Olguların %25'inde ise 17. kromozomdaki P53 (tümör supresör gen) geninin yapısal bozuklukları görülmektedir (26). Miyelom hücreleri düşük proliferatif potansiyele sahip olduğu için konvensiyonel sitogenetikte (giemsa veya G-bantlama) kromozomal değişiklikler olguların ancak %30-50'sinde görülmekte olup metafazda hücre gereksinimi olmayan yöntemler FISH (Flourescent in-situ hybridisation) ve çok renkli spektral karyotipleme yöntemi ile vakaların %90'ından fazlasında kromozom anomalisi tespit edilir (19,26,27). Hızlı bölünen miyelom hücrelerinde (yüksek plazma hücresi isaretleme indeksi veya agresif hastalık) sitogenetik anormalliklerin saptanması daha kolay olmaktadır (19,26,27). Kromozom 13 anormallileri ve hipodiploidi kötü sağkalımla ilişkili olup t(4;14), t(14;16), ve p53 delesyonu da kötü prognoz taşır (27,28).

Kemik iliği mikroçevresi ekstrasellüler matriks proteinleri, kemik iliği stromal hücreleri, vasküler endotelial hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar ve lenfositlerden oluşmaktadır. Miyelom hücrelerinin ekstrasellüler matriks proteinleri ve kemik iliği stromal hücreleri ile etkileşimi, ilik mikroçevresine ait sitokinler ve anjiogenez gibi faktörler ile birlikte miyelom patogenezinde önemli rol oynar (27,29,30).

Miyelom hücrelerinin fibronektin'e adezyonu ile apoptozdan korunma sağlanırken miyelom hücrelerinin kemik iliği stromal hücrelerine bağlanması IL-6, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve stroma kökenli faktör-1 gibi sitokinlerin transkripsiyon ve sekresyonunu indükler.

İnterlökin 6 miyelom hücreleri için majör büyüme ve sağkalım faktörü olup proliferasyonu tetikler ayrıca deksametazona karşı korur, Mcl-1, Bcl-xL, c-Myc gibi antiapoptotik molekülleri up-regüle eder ve böylece tüm bu etkileri ile miyelom hücresinin ömrünü uzatır. IGF-1 ise kemik iliği stromal

hücrelerinden salgılanmakta olup miyelom hücrelerinde büyüme, sağkalım ve ilaç direncini artırır (27,31).

IL-6 miyelom hücrelerinde VEGF ekspresyonu ve sekresyonunu uyarır ve VEGF miyelom ve plazma hücreli lösemi hücrelerinin büyüme ve göçünü tetikler, kemik iliği stromal hücrelerinde IL-6 üretimini artırır ve kemik iliği anjiogenezini artırır. TNF alfa ise; miyelom hücreleri ve kemik iliği stromal hücrelerinden salınır ve salınımı kemik hastalığı olan miyelom hastalarında olmayanlara göre anlamlı ölçüde daha fazladır. Nükleer faktör kappa B (NF kappa B) aktivitesinin artması miyelomda tümör hücresinde uzun ömür ile ilişkili bulunmuştur (27,31,32). TNF alfa, NF kappa B'yi aktive eder, miyelom hücrelerindeki bazı adezyon moleküllerini ve bunların ligandlarının ekspresyonunu up-regüle eder, ayrıca miyelom hücrelerinin kemik iliği stromal hücrelerine bağlanmasını artırarak miyelom hücre sağkalımını destekler ve apoptotik uyarana karşı korur. Stroma kökenli faktör-1 miyelom hücrelerinin çoğalmasını artırır, göçünü uyarır ve kısmi olarak deksametazonla uyarılan apoptoza karşı korur. Kemik iliği stromal hücrelerinde interlökin 6 ve VEGF salımını uyarır ve kemoatraktan olarak görev yaparak miyelom hücrelerini ilik mikroçevresinde tutar (27,31). Miyelom hücreleri hastalığın erken evrelerinde sağkalım ve çoğalmaları için kemik iliği mikroçevresine tamamen bağımlıdır, bu özellik kemoterapiye dirençte sağlar (epigenetik rezistans). Kemik iliği mikroçevresinde miyelom hücreleri majör genetik değişiklikleri kazanır, stromadan bağımsız (ekstramedüller hastalık) ve kemoterapiye dirençli (genetik rezistans) hale gelir ve hastalığın transformasyonuna yol açar (27,32). Miyelom hücrelerinde apoptozun yokluğu, antiapoptotik faktörlerin (bcl-XL, mcl-1, bcl-2) up-regülasyonu, apoptoz inhibitörlerinin up-regülasyonu ve FAS veTNF ilişkili apoptoz indükleyici ligand tarafından indüklenen apoptoza direnç nedeni ile olmaktadır (27,33,34). Bu antiapoptotik mekanizmalar mikroçevredeki sitokinler ve ligandlar tarafından uyarılır. Miyelom başlangıçta tedaviye duyarlı iken çoğu olguda ilaç rezistansı kazanılır. Vinkristin ve doksorubisinle kümülatif tedavi ile tümör hücrelerinde çoklu ilaç direnç geni ve p-glikoprotein

ekspresyonu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (27,35). Miyelom hücrelerinin fibronektine integrinler aracılığıyla adezyonu ilaç direnci ile ilişkilidir.

2.4. Klinik Bulgular

MM klinik olarak çeşitli organ tutulumlarına neden olması nedeni ile oldukça zengin bir hastalıktır. Kemiklerde osteolitik lezyonlar, hiperkalsemi, renal yetmezlik, enfeksiyonlar en sık görülen klinik tablolar olup anemi, hiperviskozite sendromu, amiloidozis ve nöropati gibi tablolara da klinik prezente olabilir. Özellikle artmış osteoklastik aktiviteye bağlı olarak kemiklerde oluşmuş osteolitik lezyonlar sonucu kemik ağrıları ve patolojik kırıklar hastaların en sık hekime başvuru nedenlerinden biridir ve bu hastalar daha çok Ortopedi ve Fizik Tedavi polikliniklerine başvurmaktadır. Nefroloji polikliniklerine değişik derecelerde renal yetmezlik tablosu ile başvuran hastalarda multipl miyelom saptanabilmektedir. Tekrarlayan enfeksiyon tabloları ile Enfeksiyon hastalıkları polikliniklerine, spinal vertebra kırıklarının yol açtığı parapleji, kuadripleji ve periferik nöropati gibi tablolar ile Nöroloji polikliniklerine başvurular olabilmektedir. Hastalar değişik şikayetler ile farklı polikliniklere başvurması nedeni ile MM tüm hekimlerce bilinmesi gereken önemli bir hastalıktır.

2.4.1. Kemik hastalığı

MM tanılı hastaların yaklaşık %85'inde değişik derecelerde kemik kaybı vardır. Hastalığın patogenezinde miyelom plazma hücrelerinden çeşitli sitokinlerin (IGF, TNF- alfa, IL-6, IL1B vb) salınımı ile stromal hücrelerden RANKL salınımının tetiklenmesi sorumludur. RANKL; osteoklast öncülleri ve osteoklastlar üzerindeki RANK reseptörüne bağlanarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu sağlar ve osteoblastlar tarafından yapılan ve serumda serbest halde bulunan osteoprotegerin (OPG) ile bağlanarak inaktif hale getirilir. MM'da baskılanmış osteoblastik aktivitenin yanında OPG azalmış ve RANKL stromal hücre uyarılması artmıştır. Buna bağlı olarak artmış osteoklastik aktivite sonucunda yaygın osteolitik kemik lezyonları ortaya çıkar ve hastalarda kemik ağrıları, patolojik fraktürler, hiperkalsemi, hiperkalsiüri oluşur. Vertebral çökme fraktürlerine bağlı hastalarda boy kaybı görülebilir. Genel iskelet bulguları tekli veya çoklu osteolitik lezyonlar ve

yaygın osteoporoz-osteopenidir. Kemik hastalığını değerlendirmek için kullanılan konvansiyonel grafiler tanıda hastaların yaklaşık %80'inde anormaldir. Hastaların %60'a yakınında fokal litik lezyonlar (keskin sınırlı güve yeniği görünümlü osteolitik lezyonlar) görülürken yaklaşık %20 hastada osteoporoz, patolojik kırıklar veya vertebral kompresyon kırıkları görülmektedir. Konvansiyonel grafiler ile bir bulgu saptanmayan fakat kemik ağrısı tarifleyen hastalarda, çökme fraktürleri olan hastalar ve spinal kord basısına bağlı nörolojik defisit olan hasta gruplarında BT (Bilgisayarlı Tomografi), MR (Manyetik Rezonans) ve PET/CT (Pozitron Emisyon Tomografisi) görüntülemeleri yardımcı olmaktadır. Pelvis ve lomber vertebrayı gösteren MR ve PET/CT taramaları Smoldering MM ve Soliter Plazmositom tanısı için rutinde kullanılmaktadır. MR ayrıca düşük hücre yükü olan miyelomda progresyonun öngördürücüsü olarak değerli olabilir (36). Örneğin bir çalışmada kemik surveyleri normal olan 55 asemptomatik evre 1 miyelom hastasında; spinal MR anormal olanlarda progresyon %47 oranında gözlenirken normal olanların %5'inde progresyon gözlenmiştir (37). Miyelom kemik hastalığında osteoblastik aktivite artışı görülmediği için kemik sintigrafileri tanıda değerli değildir. Ancak Tc-99m MIBI sintigrafisi rutin kullanımda yer almamakla birlikte miyelom kemik hastalığını saptamada başarılı olmaktadır. PET/CT ise miyelomda rutin bir tetkik olmayıp hastalığın yaygınlığını kesin olarak göstermekte, evrelendirmede ve tedavi yanıtını değerlendirmede yarar sağlamaktadır.

2.4.2. Böbrek hastalığı

Miyelomda böbrek hastalığı sık görülen bir durum olmakla birlikte bu hastalarda ikinci en sık ölüm nedenidir. Hastaların tanı anında %25'inde serum kreatinin düzeyleri 2mg/dl'nin üzerinde bulunmakta olup serum kreatinin yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir. Hastalık renal yetmezlik, proteinüri, renal taş, amilodozis ile karşımıza çıkabilir. Dehidratasyon, hiperürisemi, hiperkalsemi, hiperviskozite, kullanılan ilaçlar, AL amiloidozis, cast nefropatisi, tubul fonksiyon bozuklukları ve interstisyel nefriti gibi birçok durum MM' de böbrek yetmezliğine zemin hazırlar.

MM'de renal yetmezliğe neden olan durumlardan biri olan Cast nefropatisinde artmış hafif zincir üretimi sonucunda normalde proksimal tubulde katabolize olan hafif zincirler distal tubullere geçmekte ve Bence-Jones proteini oluşmasına neden olmaktadır. Bence-Jones proteinlerinin Tamm- Horsfall mukoproteinine bağlanmasıyla cast'lar oluşmakta ve distal tubullerde tıkanmaya neden olmaktadır. Diğer bir böbrek yetersizliği nedeni olan hiperkalsemi de böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneği bozulmakta olup aynı zamanda dehidratasyona ve prerenal azotemiye neden olmaktadır. Aynı zamanda böbrek taşlarının oluşumuna da zemin hazırlamaktadır. Böbrek hastalığı proteinüri ile de karşımıza çıkmakta olup özellikle Nefroloji ünitesine başvuran ve proteinüri etyolojisi araştırılan olgularda MM açısından uyanık olunmalıdır. Bazı immunglobulin fragmanlarının böbrekte birikmesi sonucunda renal amiloidozis de görülebilmektedir.

2.4.3. Enfeksiyonlar

MM'li olgularda en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardır. Bu hastalarda enfeksiyon yatkınlığı normal plazma hücre fonksiyonunun supresyonu nedeniyle antikor yanıtının bozulması (hipogammaglobulinemi), T lenfosit ile monosit/makrofaj fonksiyonlarında kötüleşme ve tedavi döneminde de nötropeni veya steroid tedavisi ile ilişkilidir. Miyelom olgularında hem pnömokok gibi kapsüllü bakteriler ile oluşan enfeksiyonlara hem de viral enfeksiyonlara yatkınlık söz konusu olmakla birlikte tedavi döneminde görülen nötropeni, implante kataterlerin lokal etkileri sonucu her türlü bakteriyel, fungal ve fırsatçı enfeksiyonlar görülebilmektedir.

2.4.4. Hiperviskozite

Paraprotein artışı nedeni ile gelişen kapiller kan akışkanlığının bozulması sonucu ortaya çıkar. Hastaların %2-6'sında görülen bu tablo ciltte ve mukozalarda kanamalar, retinada venöz dolgunluk ve kanamalar, bulanık görme, nörolojik semptomlar, nefes darlığı ve plazma volüm artışı ile konjestif kalp yetersizliğine yol açar. Hiperviskozite sendromu gelişen olgularda tedavi plazmaferezdir.

2.4.5. Nörolojik etkiler

Çökme fraktürleri ve paravertebral plazmositomlara bağlı sinir sıkışmaları sonucu en sık torakal ve lumbosakral bölgelerde gelişen radikülopatiler MM'de görülen en sık nörolojik komplikasyonlardır. Kord basısı olguların %5'inde görülüp her iki alt ekstremitede güçsüzlük, pareteziler, inkontinans ile klinik prezente olur. Miyelom proteinlerinin sinirlerde miyelin kılıf üzerindeki doğrudan etkisi ya da amiloid fibrillerin sinirler üzerinde birikmesi sonucunda hastalarda çeşitli nörolojik semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Periferik nöropati tümöre bağlı humoral nedenler, hafif zincire bağlı etkiler, plazma hücre, amiloid infiltrasyonu ve miyelom tedavisinde kullanılan bir çok ilaç sonucu oluşabilmekte olup daha çok progresif, simetrik, sensorimotor distal tipte nöropati görülür.

2.4.6. Hiperkalsemi

Miyelomda artmış osteoklastik aktivite sonucunda %3-16 oranında görülür. Hiperkalsemi sonucunda yorgunluk, konstipasyon, bulantı, poliüri, polidipsi, letarji ve konfüzyon yakınmaları gelişebilmektedir.

2.5. Laboratuvar Bulguları

MM hastalarının laboratuvar bulgularına bakıldığında sıklıkla hastalara normokrom normositer bir anemi eşlik eder ve anemi genellikle orta derecedir. Tanı anında hastaların yaklaşık %80'inde anemi görülür iken hastalık seyriinde bu oran %97'lere kadar çıkar. Lökopeni (%29) ve trombositopeni (%5) anemiye göre daha nadir görülen laboratuvar bulgularıdır. Eritrosit sedimentasyon hızı %84 hastada >20 mm/saat, üçte birinde >100 mm/saat'tir. Periferik yayma değerlendirildiğinde rulo formasyonu görülür (8).

Hastaların yaklaşık yarısında böbrek yetmezliği mevcuttur ve tedavi ile %50' den fazla olguda böbrek fonksiyonları geri döner. Hiperkalsemi % 18-30 olguda eşlik eder ve olguların %13' ünde serum kalsiyum seviyesi 11 ve üstüdür (16). Hastalarda artmış hücre yapım ve yıkımına bağlı hiperürisemi görülebilir.

M protein de denilen hafif ve ağır zincirlerin serumda ve/ veya idrarda tespit edilmesi amaçlı yapılan testler tanıda en değerli testlerdendir. Serum

ve idrar protein elektroforezi bu amaçla yapılan basit testlerdir. Protein elektroforezinde yaklaşık %80 olguda lokalize band veya pik görülmektedir. İmmümfiksasyon elektroforez yöntemleri tanı için daha duyarlı testlerdir ve %93 olguda M proteini saptanabilir. Bu testlerle olguların yaklaşık %97'sinde kan, idrar veya her ikisinde birden monoklonal protein gösterilebilirken, %3'lük bir hasta grubunda herhangi bir monoklonal protein saptanamaz (non-sekretuar miyelom).

Serumdan yapılan immünglobulin, serum kappa ve lambda hafif zincir ve idrar kappa ve lambda hafif zincir ölçümleri de hastalığın tanı, takip ve tedavi yanıt değerlendirilmesinde oldukça önemli testlerdir. Mayo'nun 1027 olgu ile yaptığı çalışmada immünglobulin cinslerine göre olgular incelendiğinde hastaların %52'sinde IgG , %20'sinde Ig A, %16'sında hafif zincir, %1'inde IgM ve %2'sinde Ig D saptanmıştır (38). Kappa hafif zincir de lambda hafif zincire göre 2 kat daha sık görülür.

Beta 2 mikroglobulin miyelomda rutin olarak her hastada bakılması gereken ve prognostik değer taşıyan parametrelerden biridir. Serum beta 2 mikroglobulin düzeyi MM, lenfoma ve böbrek yetmezliği ile doğrudan ilişkili bir laboratuvar bulgusu olmakla birlikte serum beta 2 mikroglobulin yüksekliği MM'da kötü sağkalım ile ilişkilidir.

C-Reaktif Protein(CRP) de başka bir prognostik laboratuvar belirteci olup beta 2 mikroglobulin yüksekliği gibi CRP yüksekliği de kötü prognoz ile ilişkilidir.

Laktat Dehidrogenaz (LDH) lenfoproliferatif hastalıklarda olduğu gibi MM'da da prognostik öneme sahip olduğu son yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (39-41).

Plazma hücreli labelling indeks prognostik öneme sahip olmasına rağmen ülkemizde çok az merkezde bakılabilen bir parametredir.

Yapılan tüm laboratuvar testlerle ve klinik olarak MM düşünülen hastalarda tanıyı doğrulamak amaçlı kemik iliği incelemeleri yapılır. Kemik iliği aspirasyon- biyopsisinde plazma hücre artışının gösterilmesi gerekir fakat bazı olgularda kemik iliğinin diffüz değil fokal tutulumu sonucunda kemik iliği incelemesinde hastalık lehine bir bulgu saptanamaz. Bu gibi durumlarda

kemik iliği incelemesini tekrarlamak gerekir. Kemik iliğinde hastaların %96'sında plazma hücreleri %10'dan fazla iken, %4'ünde miyelom için diğer kriterler karşılanmasına rağmen kemik iliği biyopsisinde %10'dan az plazma hücresi görülür.

İmmüfenotipik değerlendirme, MM olgularında tanısal olarak çok faydalı olup kemik iliği biyopsisi yapılan olgularda immunhistokimya ve kemik iliği yaymalarında ise akım sitometrisi ile immüfenotiplendirme yapılmaktadır. Kemik iliğindeki normal veya reaktif plazma hücreleri CD19, CD79a, CD138 ve CD38 belirteçleri ile pozitif, CD56 ile negatif olarak işaretlenirler. Neoplastik plazma hücreleri monoklonal özellik gösterir ve normal plazma hücrelerinden daha farklı belirteç özelliklerine sahiptirler. CD18, CD38 ve CD79a belirteçleri neoplastik plazma hücrelerinde de pozitif fakat CD19 normal hücrelerden farklı olarak genellikle negatiftir (42-44). CD56, MM olgularının %55-78'inde kuvvetli pozitif görülür. CD56 negatifliği olan hastalarda son dönem miyelom, plazma hücreli lösemi, ağır ektranodal hastalık görülmesi ile hastalığın daha agresif seyrettiği ve yaşam sürelerinin CD56 negatif olgularda daha kısa olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle CD56 negatifliği kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (45-54).

2.5.1. Sitogenetik Anormallikler

Konvensiyonel sitogenetik çalışmalar ile MM'lu olguların %40'ından daha azında anormal bir karyotip gösterilmiştir. Ancak FISH çalışmaları ile bu oran neredeyse %100'e yaklaşmaktadır. Delesyon 13 konvensiyonel çalışmalarda %15, FISH ile yapılan çalışmalarda %50 oranında saptanmakta olup kötü prognoz ile ilişkilidir. FISH çalışmalarında hastaların yaklaşık %80'inde anöploidi saptanmakta olup bu olguların %70'inde hiperdiploidi ve kalan %10'luk kısmını ise hipoploidi gözlemlenmiştir. Hipoploidinin gösterilmesi de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Major prognostik öneme sahip olan ve risk belirlemede önemli olan del 17p, t(4;14), t(14;16) gibi anomaliler de sitogenetik ve FISH çalışmaları ile saptanır. Yapılan bir çalışmada 55 tane yeni tanı MM hastası incelendiğinde %39 oranında

anormal sitogenetik saptanmış olup bu olgularda anlamlı oranda düşük CR oranları saptanmıştır (55,56).

2.6. Tanı

Multipl miyelom tanısı için ayrıntılı anamnez, dikkatli bir fizik muayene, laboratuvar testleri ve kemik iliği incelemeleri gerekmekte olup hastaların MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati), Smoldering (Asemptomatik) ve Semptomatik MM ayrımının yapılması gerekmektedir. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu MGUS, Asemptomatik ve Semptomatik Multipl Miyelom ayrımı için basit kriterler sunmuştur.

Tablo-1: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati, Asemptomatik ve Semptomatik Miyelom Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

<p><u>Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (3 kriterin tümü olmalı)</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. M protein <3 g/dl2. Kemik iliğinde <%10 plazma hücre infiltrasyonu3. Miyelom ile ilişkili anemi, renal yetmezlik, hiperkalsemi, litik kemik lezyonları gibi organ ve doku hasarı bulgularının olmaması
<p><u>Asemptomatik (Smoldering) Miyelom (2 kriterin tümü olmalı)</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. M protein >3g/dl ve/ veya kemik iliğinde >%10 plazma hücre infiltrasyonu2. Miyelom ile ilişkili anemi, renal yetmezlik, hiperkalsemi, litik kemik lezyonları gibi organ ve doku hasarı bulgularının olmaması
<p><u>Semptomatik Miyelom (3 kriterin tümü olmalı)</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Serumda ve idrarda M protein varlığı2. Kemik iliğinde klonal plazma hücresi varlığı veya biyopsi ile plazmositom3. Miyelom ile ilişkili anemi, renal yetmezlik, hiperkalsemi, litik kemik lezyonları gibi organ ve doku hasarı bulgularının varlığı

Multipl Miyelom tanısı için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri de mevcuttur (Tablo 2).

Tablo-2: Multipl Miyelom Dünya Sağlık Örgütü Tanı Kriterleri

<p><u>Major kriterler</u></p> <ol style="list-style-type: none">1.Kemik iliği plazma hücresi >%302.Biyopside plazmositom3.Serum veya idrarda monoklonal protein varlığı Serum IgG >3.5g/dl veya Serum IgA >2g/dl veya İdrar Bence-Jones proteini >1g/24 saat
<p><u>Minör kriterler</u></p> <ol style="list-style-type: none">1.Kemik iliği plazma hücreleri %10-30 arası2.Yukarıda belirtilen miktarlardan daha düşük monoklonal protein konsantrasyonları3.Litik kemik lezyonlarının varlığı4.Normal immünglobulin düzeylerinde normalin %50'sine kadar olan azalma IgG <600 mg/dl veya IgA <100 mg/dl veya IgM <50 mg/dl

Tanı için 1 major+ 1 minör kriter veya a ve b' nin mutlaka dahil olduğu 3 minör kriter gereklidir.

2.7. Evreleme

MM'da tümör yükünü, prognoz, uzun dönem sağkalım ve tedavi yaklaşımını belirlemek amaçlı kullanılan evreleme sistemleri rutin pratikte kolay uygulanabilir ve faydalı olmasına karşın prognozda önemli olan tüm parametreleri içermemektedirler. Durie-Salmon Evreleme Sistemi'nin 30 yılı aşkın süredir kullanılmasına rağmen bulunan parametrelerden biri olan kemik lezyonlarının belirlenmesi çok objektif olmadığından klinik pratikte kullanımda zorluklar doğurmaktadır.

Tablo-3: Durie-Salmon Evreleme Sistemi

EVRE	KRİTERLER
Evre 1	Aşağıdaki kriterlerin hepsi: 1. Hemoglobin > 10 g/ dl 2. Normal serum kalsiyumu 3. Normal kemik tarama 4. M komponenti düzeyi düşük Ig G < 5g/ dl Ig A < 3g/ dl İdrar hafif zinciri < 4g/ 24 saat
Evre 2	Evre 1 ve 3' e uymayanlar
Evre 3	Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlası: 1. Hemoglobin <8.5 g/ dl 2. Artmış serum kalsiyumu 3. Yaygın iskelet hasarı (> 3 litik lezyon) ve majör kırıklar 4. M komponenti düzeyi yüksek Ig G > 7g/ dl Ig A > 5g/ dl İdrar hafif zinciri > 12g/ 24 saat
A: Serum kreatinin < 2mg/ dl	B: Serum kreatinin ≥ 2mg/ dl

Rutin kullanımda daha basit, beta 2 mikroglobulin ve albumin parametrelerinin sadece ikisini içeren Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) de MM hastalarında evreleme amaçlı kullanılmaktadır.

Tablo-4: Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) Evreleme Sistemi

Evre 1	Beta 2 mikroglobulin <3.5 mg/l ve serum albumini \geq 3.5g/dl
Evre 2	Evre 1 veya 3'e uymayanlar
Evre 3	Beta 2 mikroglobulin \geq 5.5 mg/l olanlar

ISS, sağkalım ile ileri derecede istatistik anlamlılık gösteren ($p<0.0001$) bir evreleme sistemidir. ISS evreleme sisteminde evre 1 için median sağkalım 62 ay, evre 2 için median sağ kalım 44 ay, evre 3 için median sağ kalım 29 aydır.

ISS evreleme sistemi, MGUS ve SMM'u MM'dan ayırt etmeye yaramaz. Bu nedenle MGUS ve SMM'da değeri yoktur.

2.8. Prognoz

Kötü prognostik belirteçler

Mayo Klinik'te 1985 ve 1998 yılları arasında yapılan 1027 MM hastasını içeren bir çalışmada sağkalım için kötü prognostik belirteçler bu şekilde sıralanmıştır (57).

- Performans statusu ECOG 3 veya 4
- Serum albümini <3g/dl
- Serum kreatinini 2mg/dl ve üstü
- Trombosit sayısı<150.000
- Yaş 70 ve üstü
- Beta-2 mikroglobulin>4mg/l
- Plazma hücre işaretleme indeksi %1 ve üstü
- Kalsiyum 11mg/dl ve üstü
- Hb<10g/dl
- Kemik iliğinde plazma hücre yüzdesi %50 ve üstü

Ayrıca hastalığın prognozu açısından sitogenetik özellikleri de oldukça önemlidir.

Tablo-5: Multipl Miyelom'un Sitogenetik Risk Sınıflaması

Standart risk	İntermediate risk	High risk
Hiperdiploidi	t(4;14)	17 p delesyonu
t(11;14)	del 13	t(14;16)
t(6;14)	Hipodiploidi	t(14;20)

Konvansiyonel kemoterapi alan 351 hastalık bir çalışmada kromozomal değişikliklerin prognostik önemi değerlendirilmiş ve yüksek riskli grupta ortanca sağ kalım 25 ay iken, orta riskli grupta 42 ay, standart riskli grupta ise 50 ay olarak saptanmıştır (58-60).

2.9. Ayırıcı Tanı

2.9.1. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS)

MGUS, MM'dan ve Smoldering MM'dan kemik iliğindeki plazma hücresi yüzdesi ve M proteini ile ayrılır. MGUS; serum M komponentinin 3gr/dl'den az, kemik iliğinde %10'dan az plazma hücresinin olduğu, litik lezyon, anemi, hiperkalsemi ve renal yetmezliğin eşlik etmediği asemptomatik bir durumdur. MGUS yıllık %1 oranında MM'a dönüşüm riski taşır. Tanı anındaki Mproteini ne kadar yüksek ise MM'a dönüşüm riski o kadar yüksektir. MGUS için tedavi gerekli değildir. Serum ve idrarda M proteini belirli aralıklarla takip edilmelidir.

2.9.2. Smoldering multipl miyelom

SMM; serum M komponentinin ≥ 3 gr/dl'nin üzerinde ve kemik iliğinde $>10\%$ 'dan fazla plazma hücresinin bulunduğu, litik lezyon, anemi, hiperkalsemi ve renal yetmezliğin eşlik etmediği asemptomatik bir durumdur. SMM'lu 127 hastanın incelendiği kesitsel bir çalışmada MM'a ilerleme yılda %3,3 oranında gerçekleşmiştir (61).

Tablo 6: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati, Smoldering Multipl Miyelom ve Multipl Miyelom Ayrımı

	MGUS	SMM	MM
Serum M-protein	≤3 g/dl	>3 g/dl	var
İdrar M-protein	<1 g/ 24 saat	+/-	+/-
Kemik iliği plazma hücresi	<%10	>%10	>%10
Kemik lezyonu	yok	yok	var
Anemi	yok	yok	var
Böbrek yetmezliği	yok	yok	var
Hiperkalsemi	yok	yok	var

2.9.3. Primer amiloidozis

Primer amiloidozis de monoklonal hafif zincirlerin aşırı üretimi ile karakterize hastalıklardan biridir. Primer amiloidozisteki amiloid fibrilleri genellikle monoklonal hafif zincirin değişken bölümünden oluşurlar ve hafif zincir tipi genellikle lambda tipindedir. Tanı etkilenen dokuda kongo kırmızısı ile pozitif amiloid boyanmasının gösterilmesi ile konulur. İleri yaş hastalığı olup kliniğinde halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, makroglossi, boyun ve yüzde purpura, dispne, bacaklarda ödem, periferik nöropati, paresteziler, senkop, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, karpal tünel sendromu görülebilir. Kemik iliğinde plazma hücresi genellikle %20'nin altındadır. Kemiklerde litik lezyon yoktur.

2.9.4. Soliter plazmositom

Plazma hücre hastalıklarının %3-5'ini oluşturan soliter plazmositomda; hastalarda genellikle M protein sekresyonu gözlenmemekle birlikte hastaların %50 kadarında idrar veya kanda düşük oranda M protein varlığı ortaya konabilir. Tedavisinde radyoterapi kullanılan bu hastalıkta radyoterapi öncesi M proteini saptanan hastalarda radyoterapi sonrası M proteinin devam etmesi MM'a progresyon için artmış risk oluşturur. Tanı

klonal plazma hücre içeren kemik tümörünün gösterilmesi, diğer kemik bölgelerinde lezyon olmaması, kemik iliğinde %10'dan fazla miyelom hücresi bulunmaması ve miyelom ilişkili doku organ hasarının olmaması ile konulur. Hastaların yaklaşık yarısı 10 yıllık sağkalıma sahiptir.

2.9.5. Ekstramedüller plazmositom

Kemik iliği dışında ekstramedüller plazmositom en sık üst solunum sistemi (%80); özellikle nazal kavite, sinüs, nazofarenks, larenkste görülür. Ayrıca santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, mesane, tiroid, meme, testis, lenf nodları ve parotiste de görülebilir. Tanı ekstramedüller bir alanda klonal plazma hücre tümörünün saptanması ve MM ilişkili bulguların saptanmaması üzerine konur. Tedavi radyoterapi olup çoğunlukla küratiftir.

2.9.6. Waldenström makroglobulinemisi

Ig M tipi M proteini üreten plazma hücreleri ve lenfositlerin kontrolsüz proliferasyonu sonucu oluşur. MM gibi ileri yaş hastalığı olup daha nadir görülür. Litik lezyonlar, renal yetmezlik ve amiloidoz gelişiminin daha nadir oluşu ve ayrıca lenf bezi, dalak ve karaciğer tutulumunun olmasıyla MM'dan ayrılır. Bulanık görme, dispne, kilo kaybı, nörolojik semptomlar, tekrarlayan enfeksiyonlar ve kalp yetmezliği meydana gelebilir. Hiperviskozite semptomları tüm plazma hücre hastalıkları içerisinde en sık Waldenström Makroglobulinemisi'nde görülür. Plazmaferez bu hasta grubunda başarılı olmakla birlikte en etkili sonuç elde etmek için kemoterapi ile birlikte başlanmalıdır.

2.9.7. Osteosklerotik miyelom (POEMS Sendromu)

Polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini ve cilt değişiklikleri ile karakterize bir hastalıktır. MM'dan farklı olarak kemik iliğinde plazma hücreleri %5'ten az, hemoglobin seviyesi normal veya yüksek olup trombositoz sıktır. Renal yetmezlik ve hiperkalsemi görülmesi nadirdir. Tanı osteosklerotik lezyondan yapılan biyopside monoklonal plazma hücrelerinin saptanması ile doğrulanır.

2.10. Multipl Miyelomda Tedaviye Yanıt Kriterleri

Tablo7 : Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu Yanıt Kriterleri

Mükemmel Tam Yanıt	<ol style="list-style-type: none">1. Normal serbest hafif zincir oranı2. İmmünohistokimya ve immünofloresan yöntemi ile kemik iliğinde klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi
Tam Yanıt	<ol style="list-style-type: none">1. Serumda ve idrarda immünoфикsasyon negatif2. Yumuşak doku plazmositomlarının olmaması3. Kemik iliğinde plazma hücreleri \leq%5
Çok İyi Kısmi Yanıt	<ol style="list-style-type: none">1. Elektroforez negatif ancak immünoфикsasyonda saptanabilen serum ve idrar M proteini2. Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalma ve idrar M proteininin <100mg/24 saat olması
Kısmi Yanıt	<ol style="list-style-type: none">1. Serum M proteininde %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteininin %90 azalması veya 200mg/24 saat altına inmesi2. Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa, M protein kriteri yerine serbest hafif zincirleri arasındaki farkta %50 azalma olması3. Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa ve serum hafif zincirde ölçülemiyorsa4. M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 azalma olması5. Başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarında %50 azalma
Stabil Hastalık	<ol style="list-style-type: none">1. Tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık

Progresif Hastalık	<ol style="list-style-type: none">1. Başlangıca göre %25 artış2. Serum M komponentinde mutlak artışın 0.5g/dl ve/ veya İdrar M komponentinde mutlak artışın 200mg/24 saat olması3. Sadece ölçülebilir serum ve idrar M protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark mutlak artış 10mg/dl üzerinde olmalı4. Kemik iliği plazma hücre yüzdesi mutlak >%10 olmalı5. Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında artış olması6. Başka nedene bağlanamayan hiperkalsemi (düzeltilmiş serum kalsiyumu >11.5 mg/dl) gelişmesi
Klinik Nüks	<ol style="list-style-type: none">1. Yeni yumuşak doku plazmositomu veya kemik lezyonlarının gelişmesi2. Var olan plazmositom veya kemik lezyonlarında belirgin artış3. Hiperkalsemi (>11.5 mg/dl)4. Hemoglobinde 2g/dl azalma5. Serum kreatininde 2mg/dl veya fazla artış
Tam Yanıtlı Hastada Nüks	<ol style="list-style-type: none">1. İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteininin tekrar ortaya çıkması2. Kemik iliğinde %5 plazma hücrenin saptanması3. Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (yeni plazmositom, litik kemik lezyonu gibi) görülmesi

2.11. Tedavi

MGUS veya Smoldering MM'da tedavi endikasyonu olmayıp bu grup hastalarda serum veya idrar M proteinlerinde artış olması durumunda tedavi gerekmektedir. Semptomatik miyelom hastaları (hiperkalsemi, ciddi anemi, renal yetmezlik, litik kemik lezyonları ve ekstramedüller plazmositomların bulunması) tedavi endikasyonu oluşturur. Tedavi endikasyonu oluşturan grupta en önemli şey hastanın transplant adayı olup olmadığının kararının verilmesidir. Bu kararı vermede göz önünde bulundurulacak kriterler hastanın yaşı, performans durumu ve komorbid eşlik eden hastalıkların olup olmamasıdır. Otolog kök hücre nakli için yaş sınırı genellikle 65 yaş olmasına rağmen nakil kararı verirken yaştan ziyade hastanın performans durumu, organ fonksiyonları ve komorbid bir durum varlığının değerlendirilmesi daha önemlidir. MM'da son yıllarda yeni ajanların (talidomid, lenalidomid, bortezomib, carfilzomib, pomalidomid) tedavi seçenekleri arasına girmesiyle tedavide büyük gelişmeler kaydedilmiştir (19,20,62).

2.11.1. Transplant Uygun Olan Hastalarda Tedavi

Multipl miyelom hastalarında 65 yaşın altı ve 65 yaş üstü performansı iyi olan nakil için uygun özellikleri bulunan hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası otolog hücre destekli yüksek doz melfelan tedavisi standart yaklaşımdır. İndüksiyon tedavisinde son yıllarda immünmodülatuar ilaçlar (IMiDs) ve Bortezomib gündeme gelmiş olup daha önceleri en sıklıkla kullanılmakta olan deksametazon ve VAD (Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon) ile karşılaştırıldığında yapılan çalışmalarda daha yüksek progresyonsuz sağkalım ve daha yüksek yanıt oranları görülmüştür. Ayrıca bu tedavilerin daha az toksisiteye neden olduğu ve kök hücre toplama kabiliyetini koruyarak erken mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (62-64). Otolog kök hücre nakli tam yanıt oranlarını arttırdıkları ve median sağkalımı 12 ay uzattıkları gösterilmiştir (65-68). Bortezomib'in bir diğer avantajı da, miyelomun oluşturduğu kemik hastalığında hem osteoklastik aktiviteyi azaltması hemde osteoblastik aktiviteyi arttırmasıdır (69,70). Ancak SGK geri ödeme talimatlarına göre ülkemizde zorunlu olarak indüksiyon amaçlı VAD rejimi kullanılmaktadır. Üç-altı indüksiyon küründen sonra yanıt

değerlendirmesine göre kök hücre mobilizasyonu gündeme gelmektedir. Kök hücre mobilizasyonu genellikle GCSF ve siklofosfamid verilerek yapılır. Bazı merkezlerde siklofosfamide etoposid de katılır. GCSF bu olgularda 2x5 µg/kg şeklinde uygulanır. Transplanttan sonra hematopoetik rejenerasyonun çabuk olması için transplantasyon başına en az 2x10 üzeri 6 CD34+/kg otolog kök hücre gereklidir. İdeal kök hücre sayısı ise 5x10 üzeri altı CD34+/kg'dır (4). İki transplantasyona yetecek kadar kök hücre toplandıktan sonra yüksek dozlu tedavi, genç ve organ fonksiyonu normal hastalara, 200mg/m² melfelan olarak verilir. Bu dozun 2 güne ayrılarak günde 100mg/m² verilmesi uygundur. Altmış beş-yetmiş yaş arası hastalarda dozun 140mg/m² olarak verilmesi önerilir (71). Renal yetmezliği olan hastalarda melfelan gibi renal elimine edilen ilaçların doz modifikasyonlarının yapılması önemlidir. Post-transplant 3.ayda yapılan yanıt değerlendirmesinde en azından VGPR elde edilemeyen hastalarda 2.transplantasyon tavsiye edilmektedir. Otolog kök hücre nakli sonrası gerekli replasmanların yapılması ve enfeksiyonların kontrolü ile deneyimli merkezlerde mortalite oldukça düşüktür (%0-2). Enfeksiyonlara karşı profilaksi amaçlı profilaktik olarak oral ciprofloksacin 2x500mg, asiklovir 2-3x400mg, haftada 2 gün olmak üzere ikişer tablet cotrimaksazol önerilmektedir. Asiklovir ve kotrimaksazol profilaksisi post transplant 2 aylık dönemde de devam etmektedir. Transplant sonrası dönemde remisyonun kalitesini arttırmak amaçlı kısa süreli kullanılan pekiştirmeye tedavileri ve remisyonun devamını amaçlayan uzun süreli idame tedavileri gündeme gelmektedir. İdame tedavide en eski kullanılan ilaç interferon olup yan etkileri nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır. Talidomid ile yapılan bir çok çalışmada idame tedavisinde etkili olduğu belirtilse de nöropatiye neden olması ve yüksek riskli sitogenetik bulguları olan hastalarda etkisiz olması nedeni ile kullanımı pek tercih edilmemektedir (72,73). Bortezomib de idame tedavisinde kullanılabilen ajanlardan biri olup bir diğer ajan lenalidomidir. Lenalidomid ile nüks ortaya çıkana kadar idame tedavide kullanımı ile ilgili yapılan randomize çalışmaların ikisinde de lenalidomidin progresyonsuz sağkalımı anlamlı bir şekilde uzattığı ancak ikinci kanser gelişiminin arttığı gösterilmektedir (74,75).

2.11.2. Transplant Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi

Transplanta uygun olmayan hastalar genellikle daha yaşlı ve performansı düşük hastalar olup genellikle tedavideki amaç minimal tedavi ile ilişkili toksisite ile yanıt elde etmektir. Melfelan-Prednisolon (MP) bu hasta grubu için en eski tedavi rejimlerinden biri olup yapılan geniş bir metaanalizde oral Melfelan-Prednisolon tedavisinin iv olarak verilen kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (5). Ağızdan verilen Melfelan-Prednisolon kombinasyonu ile hastaların %50-60'ında objektif bir yanıt ve 2-3 yıllık sağkalım elde edilmiştir (76).

Melfelan- Prednisolon rejimine Talidomid eklenmesi (MPT) ile yapılan çalışmalarda daha fazla yanıt oranı, daha fazla progresyonsuz sağkalım oranları görülmüş olup yüksek tromboemboli insidansı nedeni ile (%20) protokol ilk 4 tedavi siklusları boyunca enoksaparin ile antikoagülan profilaksisi eklenerek modifiye edilmiştir (77-79).

Bortezomib ile MP kombinasyonu ile yapılan geniş bir faz 3 çalışmasında MP'ye karşı tam yanıt, progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalım dahil bütün karşılaştırmalarda üstün bulunmuştur (80). Daha önce tedavi almamış yaşlı hastaların dahil edildiği bir faz 1/2 çalışmada Bortezomib ile MP kombinasyonu ile %32 tam yanıt, %89 toplam yanıt, % 83 16 aylık olaysız sağ kalım, % 90 toplam sağ kalım elde edilmiştir (81).

Lenalidomid ve düşük doz deksametazon ile lenalidomid ve yüksek doz deksametazon kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda 65 yaş üstü hastalarda lenalidomid ve düşük doz deksametazon kombinasyonu daha yüksek sağkalım avantajı göstermiştir. Transplant uygulanmayan hastalarda lenalidomid ve düşük doz deksametazon kombinasyonu ile %91 oranında 2 yıllık sağkalım elde edilmiştir (82). Ancak lenalidomidin Türkiye'deki ruhsatı talidomid ve bortezomibe dirençli vakalarda kullanımı yönündedir, ilk basamak tedavide kullanımı ise sadece EMG ile kanıtlanmış polinöropatisi olan hastalarla kısıtlıdır.

Renal yetmezliği olan olgularda tüm bu tedavilere genel olarak bakacak olursak glomeruler filtrasyon hızı (GFR) 30-50 ml/dk ise melfelan dozunun %50 azaltılması, GFR < 30 ml/dk ise kullanılmaması önerilmektedir.

Bortezomibin eliminasyonurenal klirensten bağımsız olduğu için renal yetmezlikli olgularda doz modifikasyonuna gerek olmadan güvenle kullanılabilir. Hatta diyaliz hastalarında bile doz ayarlaması gerekmez ancak diyaliz sonrası verilmesi önerilmektedir (83). Talidomid için de renal yetmezlikte doz modifikasyonuna gerek yoktur, diyalizde klirensi artar ancak doz değişikliği, ek doz önerilmez (84). Lenalidomid büyük ölçüde böbrekler üzerinden atılmakta olup böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesine göre doz modifikasyonu yapılması önerilmektedir. GFR 30-50 ml/dk olan hastalarda 10 mg günde bir kez, diyaliz gerektirmeyen ancak GFR'nin <30 ml/dk olan hastalarda 15 mg iki günde bir, GFR'nin < 30ml/dk olduğu diyaliz hastalarında ise 5 mg günde bir önerilmekte olup diyaliz günlerinde dozun diyaliz sonrası alınması önerilmektedir.

2.11.3. Nüks veya Dirençli Hastalarda Tedavi

İlk tedaviden sonra remisyona giren tüm MM hastaları eninde sonunda nüks etmektedirler. İlk indüksiyon tedavisinin tamamlanmasından sonra kısa süreli remisyon sonrası nüks gelişen olgularda farklı bir indüksiyon tedavisi gündeme gelirken, 6 ay sonra nüks gelişti ise aynı indüksiyon tedavisi verilebilmektedir. Ancak yanıtın sürekliliği ve niteliği genellikle ilk yanıtta kötüdür ve her başarılı rejimden sonra progresif olarak kısalır. Tedavi seçimlerinde hastaların sitogenetik özellikleri, organ fonksiyonları ve daha önceki rejimlerde oluşan toksisiteler göz önünde bulundurulur. Talidomid, lenalidomid ve bortezomib gibi ajanlar relaps miyelomda tek ajan olarak umut vaat edici etkinlik göstermiş ve kullanıma girmiştir.

Talidomidin anti tümör etkisi apoptozisin indüksiyonu, sitokin üretiminin ve angiogenezisin inhibiyonu ve T hücreleri ve NK hücrelerinin immün modülasyonuna aracılık etmesi ile açıklanmaktadır. Tek ajan olarak kullanılabileceği gibi kombinasyon tedavileri ile etkinliği artmaktadır. Talidomid-Deksametazon kombinasyonu ile %50-60 toplam yanıt oranları görülür iken, Talidomid-Deksametazon kombinasyonuna alkileyici ajanların (melfelan, siklofosfamid) eklenmesi ile toplam yanıt oranı %75-80'lere yükselmektedir. Talidomid-Deksametazon kombinasyonuna pegylated lipozomal Doksorubisin eklenmesi ile de bu oran daha da yüksek olup,

%92'lik bir toplam yanıt oranı gösterilmiştir (85-88). Talidomid tedavisinin kesilmesine neden olan en belirgin komplikasyonları nöropati, enfeksiyonlar ve tromboembolik komplikasyonlar oluşturmaktadır. Talidomid ile doza bağlı periferal nöropati %80 oranında görülebilmekte olup bu olgularda dozun azaltılması veya bazı olgularda kesilmesi gerekebilmektedir. Bu nedenle daha önceden bilinen nöropatisi olan hastalarda talidomid tercih edilmemektedir. Bir diğer ciddi yan etki olan tromboembolizm nedeni ile bu hastalara mutlaka tromboprolaksi yapılmalıdır.

Lenalidomid, talidomid ile benzer bir ürün olmasına rağmen talidomid gibi sedatif etkisi olmayan ve daha az nörotoksik etkileri olan bir immünmodülatuar ajandır. Yapılan çalışmalarda maksimum tolere edilebilen dozun 25 mg/gün olduğu ve 25 mg/gün'ün üzerindeki dozlarda etkinliğin daha düşük olduğu saptanmıştır (85,89). Tek başına deksametazonla kıyasla, lenalidomid ve yüksek doz deksametazon kombinasyonunda progresyona dek geçen median süre yaklaşık 28 hafta uzamıştır (90). Lenalidomid ülkemizde en az 2 kür standart MM tedavisi kullanımı sonrası hastalık progresyonu gelişmiş ve sonrasında yeterli doz ve sürede talidomid veya bortezomib kürlerine dirençli veya transplantasyon sonrasında dirençli hastalığı olan MM hastalarının tedavisinde endikedir. Nötropeni ve trombositopeni major doz kısıtlayıcı toksisiteler olup artmış tromboemboli riski nedeni ile her hasta profilaktik antitrombotik tedavi açısından değerlendirilmelidir. Atımı büyük ölçüde renal yolla olmakta olup, renal yetmezliği olan olgularda doz modifikasyonunun yapılması gerekmektedir. Lenalidomid tedavisi de talidomid gibi gebelikte kontrendike olup hastaların mutlaka gebelik önleme programına alınmaları konusunda dikkat edilmelidir.

Pomalidomid, thalidomid ve lenalidomid gibi immünmodülatuar ilaçlardan olup gerçekleştirilen Faz I çalışmalarında talidomid, OKİT dahil yoğun tedavi verilmiş MM hastalarında oldukça iyi genel yanıt oranı elde edilmiştir (18). Pomalidomid ve deksametazon kombinasyonu ile tek başına pomalidomid tedavisine göre daha iyi yanıtlar elde edilmiştir. Haftada 40mg deksametazon ile 2mg günlük pomalidomid tedavisi ile lenalidomide dirençli hastalarda %40, bortezomibe dirençli olgularda %60, thalidomide dirençli

olgularda %37 yanıt oranı elde edilmiştir. Pomalidomidin ekstramedüller hastalıkta da etkinliği gösterilmiştir (91).

Bortezomib proteozom inhibitörü sınıfında yer alan bir antineoplastik ajandır. Proteozom hücre bölünmesi, büyümesi, işlevi ve ölümünü kontrol eden ubikuitin işaretli hücre proteinlerinin % 80'inden fazlasını parçalamayla görevli multienzim kompleksidir (92). İşte proteozom inhibitörü olan bortezomib ubikuitin- proteozom yolağına etki eder. Ayrıca bortezomib osteoblastları direkt uyarak miyelomdaki kemik olaylarını da azaltmaktadır (93,94). Hepatik CYP enzimleri tarafından metabolize edildiği için karaciğer yetmezliklerinde dozu artacağı için dikkat edilmelidir. Renal yetmezlikte ise doz modifikasyonuna gerek yoktur. Sadece diyaliz hastalarında diyaliz sonrası verilmesi önerilir. En önemli yan etkisi periferik nöropati olup G1-2 nöropati yeni tanı almış hastaların %33'ünde görülürken, daha önce tedavi almış refrakter hastalarda bu oran %75'tir. Bortezomib tedavisi tek başına kullanılabileceği gibi relaps multipl miyelomlu olgularda diğer ajanlarla veya deksametazonlu kombinasyonları kullanılmaktadır. Bortezomib ile suboptimal yanıt alınan olgularda tedaviye deksametazon eklenmesinin yanıtlarda düzelmeye neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca bortezomibin diğer ajanlarla kombinasyonlarının da tekli bortezomib tedavisine göre yan etkilerinin artmış olmasına rağmen daha etkili olduğu gösterilmiştir (95).

Carfilzomib ikinci kuşak proteozom inhibitörü olan anti kanser bir ilaç olup ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından bortezomibve immünmodülatuar bir ajan içeren daha önce en az iki tedavi almış olup hastalık progresyonu gösteren multipl miyelom hastalarında kullanılmak üzere 20 Temmuz 2012 tarihinde onay almıştır. 26S proteozom inhibitörü olup tedavi ile hücre proliferasyonunda da rol oynayan NF-kB sinyal kaskadı baskılanmış olur ve sitotoksik etki elde edilir. Bortezomib bilinen ilk proteozom inhibitörü ajan olup carfilzomib ile bortezomibe göre daha sınırlı bir nörotoksisite gözlenmiştir.

Marizomib de carfilzomib gibi ikinci kuşak proteozom inhibitörlerinden olup bortezomibe dirençli olgularda etkili olabileceği belirtilmektedir.

Elotuzumab, anti CS-1 antikoru olup MM tedavisinde denenen yeni ajanlardandır. CS1 bir yüzey glikoproteini CD2'nin bir alt grubu protein olup lenfosit aktivasyonunda görevli moleküller ile ilişkili reseptör ailesi üyesidir. MM hücrelerinde ve plazma hücrelerinde fazlaca ifade edilir. NK hücreleri dışında normal doku ve kök hücrede ifade edilmez. Elotuzumab CS1'e karşı humanize IgG1 tipi monoklonal antikor, NK hücrelerince oluşturulan antikora bağlı sitotoksinite ile etki göstermektedir. Tek başına etkinliği ve güvenilirliği gösterildikten sonra lenalidomid deksametazon (Rd) ile ayrıca bortezomib birlikte de kullanımı ümit vaat etmektedir (96).

2.11.4. Allojeneik Transplantasyon

Allojeneik kök hücre transplantasyonu, otolog kök hücre transplantasyonuna göre daha yüksek morbidite ve mortalite oranları gösterdiğinden multipl miyelom tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Multipl miyelomlu hastaların %5-10'u allojeneik kök hücre nakli için adaydır. Allojeneik transplantasyonda miyeloablatif rejimlerde yüksek doz kemoterapi ve tüm vücut ışınlanması aldıktan sonra HLA uyumlu vericiden hematopoetik hücreler verilmektedir, ancak bu rejimlerde en büyük problem yüksek transplant ilişkili mortalite olmaktadır. Mortaliteyi azaltmak için daha sık kullanılan yöntem ise yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre naklinden sonra azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri kullanılarak allojeneik transplantasyonun gerçekleştirilmesidir (otolog-allojeneik transplantasyon).

Altmışbeş yaşın altında, en az bir HLA uyumlu akrabası olan yeni tanı multipl miyelomlu 162 hastadan oluşan bir çalışmada hastalara başlangıçta 2-3 kür VAD verilmiş ardından 3-4 gr/m² siklofosamid +/- 250 mg/m² paklitaksel takiben GCSF tedavisiyle kök hücre mobilizasyonunun yapıldığı bir protokol uygulanmış. HLA uyumlu akrabası olanlar miyeloablatif otolog kök hücre transplantasyonunu takiben non- miyeloablatif allojeneik kök hücre transplantasyonu yapılan (oto-allo transplantasyon grubu) gruba alındı. HLA uyumlu akrabası olmayan, allograftı reddeden veya donörü uygun olmayan hastalar orta-yüksek melfelan hazırlık rejimi sonrası çift otolog kök hücre transplantı (oto-oto transplantasyon) yapılan gruba alındı (97).

2 yıllık tedavi ilişkili mortalite kümülatif insidansı oto-oto transplantasyon grubunda %2 iken, oto-allo transplantasyon grubunda %10 idi.

Ortanca 45 aylık takipte hastalık ilişkili mortalitenin kümülatif insidansı oto-oto transplantasyon grubunda %43 iken, oto-allo transplantasyon grubunda %7 idi.

Oto-allo transplantasyon grubunda evre 2-3 ve evre 4 GVHD kümülatif insidansları %43 ve %4 idi.

Ortanca 46 aylık takipte oto-allo transplantasyon grubunda median toplam sağkalıma ulaşamamış, oto-oto transplantasyon grubunda ise bu süre 58 aydı.

Allojeneik transplantasyon öncesi hastalığın kemosenitif olması, erken hastalık döneminde transplantasyon ve hastanın genç yaşta olması daha iyi hastaliksız ve tüm sağkalım sağlamaktadır (98).

2.11.5. Komplikasyonların Tedavisi

MM olgularında gerek B hücre defektleri, hipogammaglobulinemi, bozulmuş T hücre fonksiyonlarının olması gerekse kemoterapinin oluşturduğu immünsupresyon nedeni ile infeksiyonlara eğilim artmıştır. Plato fazındaki miyelom olguları ile yapılan çalışmada her ay 0.4 gr/kg dozunda intravenöz immünglobulin verilmesinin infeksiyon riskini belirgin oranda azalttığı gösterilmiştir (99). Ancak bu tedavi oldukça pahalı olduğu için tekrarlayan infeksiyonları olan olgularda kullanılmaktadır.

Multipl miyelom olgularında görülen kemik hastalığı ve hiperkalsemi tedavisi intravenöz salin ile hidrasyon ve bisfosfanatlar ile olup yapılan çalışmalarda bisfosfanatların tedaviye eklenmesinin vertebral kırıkları ve ağrıyı azalttığı fakat mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir (100).

Anemi genellikle tedaviye yanıt ile iyileşmekte olup tedavisinde transfüzyonlar ve eritropoetin tedavileri yer alır.

Kord basısı durumunda acilen olgulara dexametazon ve lokal radyoterapi başlanmalıdır.

Hiperviskozite sendromu gelişen olgularda ise acil plazmaferez gündeme gelmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde Nisan 2009-Haziran 2014 tarihleri arasında otolog kemik iliği nakil adayı genç veya 65 yaş üstü olgularda yeni tanı ve nüks hastalık durumunda uygulanan bortezomib ve lenalidomid içeren tedavi protokollerini alan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosya kayıtları belirgin eksik olan hastalar dışında tüm hastalar çalışma içinde yer aldı.

Hastaların dosyalarından tanı anı evreleri, yaş, demografik özellikleri, M protein tipi, evresi, tedavi önceki performans durumları, daha önce aldıkları tedaviler, kemiklerinde litik lezyon ve eşlik eden plazmositomlarının olup olmadığı da incelendi.

Bortezomib ve lenalidomid tedavilerinin etkinliği ve yanıt değerlendirilmesi amaçlı Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu Yanıt Kriterleri kullanıldı.

Mükemmel Tam Yanıt	<ol style="list-style-type: none">1. Normal serbest hafif zincir oranı2. İmmünohistokimya ve immüno Floresan yöntemi ile kemik iliğinde klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi
Tam Yanıt	<ol style="list-style-type: none">1. Serumda ve idrarda immüno fiksasyon negatif2. Yumuşak doku plazmositomlarının olmaması3. Kemik iliğinde plazma hücreleri \leq%5
Çok İyi Kısmi Yanıt	<ol style="list-style-type: none">1. Elektroforez negatif ancak immüno fiksasyonda saptanabilen serum ve idrar M proteini2. Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalma ve idrar M proteininin <100mg/24 saat olması

Kısmi Yanıt	<ol style="list-style-type: none">1. Serum M proteininde %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteininin%90 azalması veya 200mg/24 saat altına inmesi2. Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa, M protein kriteriyerine serbest hafif zincirleri arasındaki farkta %50 azalma olması3. Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa ve serum hafif zincirde ölçülemiyorsa4. M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 azalma olması5. Başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarında %50 azalma
Stabil Hastalık	<ol style="list-style-type: none">1. Tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık
Progresif Hastalık	<ol style="list-style-type: none">1. Başlangıca göre %25 artış2. Serum M komponentinde mutlak artışın 0.5g/ dl ve/ veya idrarM komponentinde mutlak artışın 200mg/ 24 saat olması3. Sadece ölçülebilir serum ve idrar M protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark mutlak artış 10mg/dl üzerinde olmalı4. Kemik iliği plazma hücre yüzdesi mutlak >%10 olmalı5. Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında artış olması6. Başka nedene bağlanamayan hiperkalsemi (düzeltilmiş Serum kalsiyumu >11.5 mg/dl) gelişmesi

Klinik Nüks	<ol style="list-style-type: none">1. Yeni yumuşak doku plazmositomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi2. Var olan plazmositom veya kemik lezyonlarında belirgin artış3. Hiperkalsemi (>11.5 mg/dl)4. Hemoglobinde 2g/dl azalma5. Serum kreatininde 2mg/dl veya fazla artış
Tam Yanıtlı Hastada Nüks	<ol style="list-style-type: none">1. İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteininin tekrar ortaya çıkması2. Kemik iliğinde %5 plazma hücrelerinin saptanması3. Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (yeni plazmositom, litik kemik lezyonu gibi) görülmesi

Tedaviye bağlı yan etki değerlendirilmesinde Ulusal kanser enstitüsünün ortak toksisite kriterleri versiyon 3.0 kullanıldı.

2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı elemanları ile birlikte yapıldı. Tüm veriler bilgisayar ortamına aktararak istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 21.0 istatistiksel analizpaket programı kullanıldı. Tedaviye yanıt, yan etki varlığı gibi özel alt kategorilerin yine bazı başka kategorik özellikler açısından kıyaslanmasında kıkare testi kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan veriler için anlamlılık testi olarak Wilcoxon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak alfa=0,05 kabul edildi. p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Etik kurul onayı ve bütçe

Bu çalışmaya başlanmadan önce Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 23.12.2014 de 2014- 24/ 14 nolu kararı ile onay alınmıştır. Bu çalışma geriye dönük verilerin analizinden oluşmakta olup herhangi bir bütçe kullanımı gerekmemiştir.

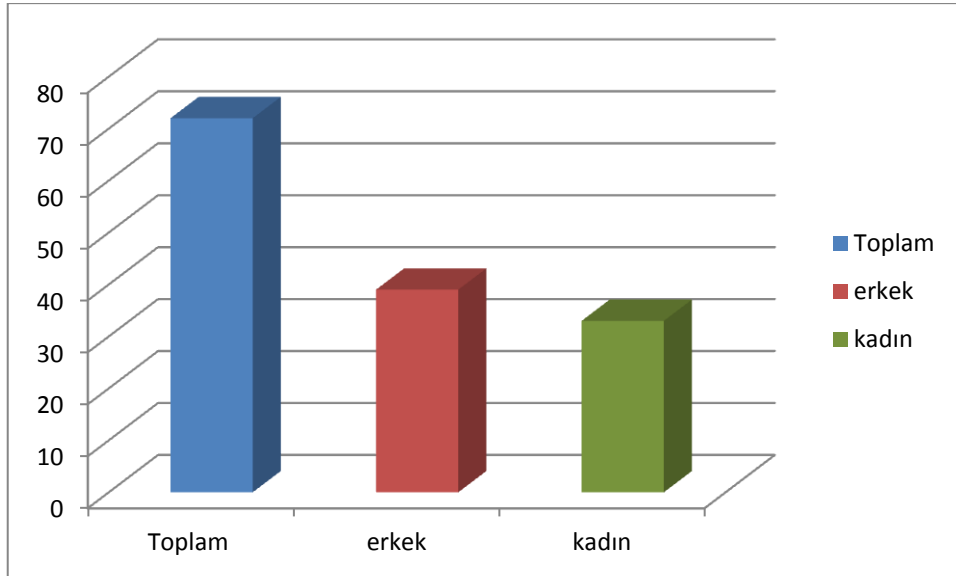
BULGULAR

Tanı Anında Hasta Özellikleri

Yeni ajan tedavilerini almış MM tanısı olan 72 hastanın ortanca yaşı 61 yıl (34-83) olup hastaların %58'ini (n:42) 65 yaş ve altı hastalar, % 42'sini (n:30) 65 yaş üstü hastalar oluşturmaktaydı (Tablo 8).

Tablo-8: Hastaların yaş dağılımı

Yaş	Sayı	Yüzde
65 yaş ve altı	42	%58
65 yaş üstü	30	%42
Toplam	72	%100



Şekil-1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Yetmiş iki hastaya genel olarak bakıldığında % 54'ü (n:39) erkek, %46'sı (n:33) kadın hastalar idi (Şekil 1). Altmış beş yaş ve altı 42 hastaya genel olarak bakıldığında ise %60'ı (n:25) kadın iken, hastaların sadece %40'ı (n:17) erkek idi. Altmış beş yaş üstü 30 hastanın %73'ü (n:22) erkek iken %27'si (n:8) kadın idi (Tablo 9).

Tablo-9: Hastaların cinsiyete ve yaşa göre genel değerlendirilmesi

	65 yaş ve altı	65 yaş üstü	Toplam
Kadın	25 %76 %60	8 %24 %27	33 %100 %46
Erkek	17 %44 %40	22 %56 %73	39 %100 %54
Toplam	42 %58 %100	30 %42 %100	72 %100 %100

(p: 0.012< 0.05)

Yetmiş iki hastanın %46'sına (n:33) OKİT (Otolog Kemik İliği Transplantasyonu) yapılmış olup bu 33 hasta incelendiğinde %85'i (n:28) 65 yaş ve altı hastalar iken %15'i (n:5) 65 yaş üstü hastalar idi. Altmış beş yaş ve altı 42 hasta incelendiğinde %67'sine (n:28) OKİT yapılmış olup %33'üne (n:14) herhangi bir nedenden dolayı OKİT yapılamamıştır (Tablo 10).

Tablo-10: OKİT yapılan ve yapılmayan olguların genel dağılımı

	65 yaş ve altı	65 yaş üstü	Toplam
OKİT yapılanlar	28 %85 %67	5 %15 %17	33 %100 %46
OKİT yapılmayanlar	14 %36 %33	25 %64 %83	39 %100 %54
Toplam	42 %58 %100	30 %42 %100	72 %100 %100

(p< 0.001) OKİT: Otolog Kemik İliği Transplantasyonu

Altmış beş yaş ve altı OKİT yapılmayan 14 hasta genel olarak incelendiğinde 11 hastaya refrakter hastalık nedeni ile OKİT yapılamamış olup diğer 3 hastadan birine yapılması planlanmakta, birinin obezite problemi nedeni ile yapılamamakta ve bir diğeri de istemediği için OKİT yapılamamıştır (Tablo 11).

Tablo-11: Altmış beş yaş ve altı OKİT yapılamayan olguların genel değerlendirilmesi

Yapılması planlanan olgular	1(%1)
Refrakter hastalık	11(%16)
Obezite	1(%1)
Hasta tercihi (nakil isteği yok)	1(%1)
Toplam	14(%19)

OKİT: Otolog Kemik İliği Transplantasyonu

Hastaların tanı anı Durie-Salmon Evreleme Sistemi'ne göre dağılımına bakıldığında %17 (n:12) olgu evrelendirilememiş olup %8'i (n:6) evre 1, %14'ü (n:10) evre 2, %61'i (n:44) evre 3 idi (Tablo 12).

Tablo-12: Hastaların Durie- Salmon Evreleme Sistemine göre genel dağılımı

	Sayı	Yüzde
Evre 1	6 Evre 1A 5 Evre 1B 1	%8
Evre 2	10 Evre 2A 7 Evre 2B 3	%14
Evre 3	44 Evre 3A 35 Evre 3B 9	%61
Evrelendirilemeyen	12	%17
Toplam	72	%100

Hastaların tanı anı ISS Evreleme Sistemi'ne göre dağılımına bakıldığında hastaların %42'si (n:30) evrelendirilememiş olup %18 (n:13) hasta evre 1, %18 (n:13) hasta evre 2, %22 (n:16) hasta evre 3 idi (Tablo 13).

Tablo-13: Hastaların ISS Evreleme Sistemine göre genel dağılımı

	Sayı	Yüzde
Evre 1	13	%18
Evre 2	13	%18
Evre 3	16	%22
Evrelendirilemeyen	30	%42
Toplam	72	%100

ISS: International Skorum Sistemi

Hastalar kemik hastalığı açısından incelendiğinde %61'inin eşlik eden kemik hastalığı mevcuttu (Tablo 14).

Tablo-14: Hastaların kemik hastalığı açısından dağılımı

	Sayı	Yüzde
Kemik hastalığı var	44	%61
Kemik hastalığı yok	17	%24
Değerlendirilemeyen	11	%15
Toplam	72	%100

Hastalar tanı anında böbrek fonksiyonları açısından değerlendirildiğinde %83'ünün (n:60) kreatinin değeri <2 olup % 17'sinin (n:12) kreatinin değeri>2 idi (Tablo 15).

Tablo-15: Hastaların kreatinin değerlerine göre dağılımı

	Sayı	Yüzde
Kreatinin < 2 mg/ dl	60	%83
Kreatinin ≥ 2 mg /dl	12	%17
Toplam	72	%100

Hastalık alt tiplerine göre değerlendirildiğinde hastaların %60'ı (n:43) Ig G miyelom, %18'i (n:13) Ig A miyelom, %15'i (n:11) hafif zincir miyelom, %4'ü (n:3) non- sekretuar miyelom, %1'i (n:1) Ig D miyelom, %1'i (n:1) plazma hücreli lösemi idi (Tablo 16).

Tablo-16: Hastaların hastalık alt tipleri ve kreatinin düzeylerine göre genel dağılımı

	Sayı n: 72	Yüzde %100	Kreatinin < 2 mg/ dl	Kreatinin 2 mg/ dl ve üstü
Ig G Miyelom	43 Ig G kappa 33 Ig G lambda 10	%60	36 %84	7 %16
Ig A Miyelom	13 Ig A kappa 6 Ig A lambda 7	%18	13 %100	0 %0
Hafif zincir Miyelom	11 Lambda 4 Kappa 7	%16	7 %64	4 %36
Non-sekretuar Miyelom	3	%4	1 %33	2 %67
Ig D Miyelom	1 Ig D kappa 1 Ig D lambda 0	%1	0 %0	1 %100
Plazma hücreli lösemi	1	%1	1 %100	0 %0
Ig M Miyelom	0	%0	0	0
Ig E Miyelom	0	%0	0	0

Hastalar hastalık alt tipi ve renal fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirildiğinde Ig G miyelom tanısı olan hastaların %16'sının (n:7), hafif zincir miyelom tanısı olan hastaların %36'sının (n:4), non-sekretuar miyelom tanısı olan hastaların % 67'sinin (n:2), Ig D miyelom tanısı olan hastaların %100'ünün (n:1) kreatinin değeri 2mg/ dl ve üstünde idi (Tablo 17). p: > 0.05 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastalar tanı anı kalsiyum düzeyleri açısından incelendiğinde 72 hastanın %7'inin (n:5) kalsiyum değeri 11'in üzerinde idi. Bu 5 hastanın

2'sinde hafif (10.5-12),1'inde orta (12-14), 2'sinde ağır (14 üstü) düzeyde hiperkalsemi mevcuttu.

Hastaların %15' inde hastalığa eşlik eden plazmositom mevcuttu (Tablo 17).

Tablo-17: Eşlik eden plazmositoma olup olmamasına göre hastaların genel dağılımı

	Sayı	Yüzde
Var	11	%15
Yok	61	%85
Toplam	72	%100

Altmışbeş yaş ve altı OKİT yapılan olguların %93'ünde (n:26) ilk tedavi VAD iken ilk tedavi olarak Bor-Dex (Bortezomib-Dexametazon) alan olgular hastaların %3.5 (n:1) ve talidomide tedavisini alan olgular hastaların yine %3.5'ünü (n:1) oluşturmaktaydı (Tablo 18).

Tablo-18: Altmışbeş yaş ve altı OKİT yapılan olguların OKİT öncesi 1. basamak tedavilerinin değerlendirilmesi

	Sayı	Yüzde
VAD	26	%93
Thalidomide	1	%3.5
Bor-Dex	1	%3.5
Toplam	28	%100

VAD: Vincristine, Adriamisin, Deksametazon
Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

Altmışbeş yaş ve altı OKİT yapılan aynı hasta grubu OKİT öncesi ardışık tedaviler açısından değerlendirildiğinde hastaların %77'si (n:23) Bor-Dex, %7'si (n:2) siklofosamid, %7'si (n:2) DTPACE (dexametazon, talidomid, cisplatin, doxorubicin, siklofosamid, etoposide),%3'ü (n:1) melfelan, %3'ü (n:1) talidomid ve %3'ü (n:1) deksametazon tedavilerini almıştı (Tablo 19).

Tablo-19: Altmışbeş yaş ve altı OKİT yapılan olguların OKİT öncesi ardışık tedavilerinin değerlendirilmesi

	Sayı	Yüzde
Bor-Dex	23	%77
Siklofosfamid	2	%7
DTPACE	2	%7
Melfelan	1	%3
Thalidomide	1	%3
Deksametazon	1	%3

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

DTPACE: Deksametazon, Thalidomide, Cisplatin, Doxorubisin, Siklofosfamid, Etoposide

Altmışbeş yaş üstü olguların ise 1.basamak tedavileri değerlendirildiğinde hastaların %54'ü (n:16) Bor-Dex, %20'si (n:7) VAD, %23'ü (n:6) melfelan+ steroid almıştı. Hastaların %3'ünün (n:1) daha öncesinde dış merkezde takipli olduğu için 1.basamak tedavisi bilinmiyordu (Tablo 20).

Tablo-20: Altmışbeş yaş üstü olguların 1. basamak tedavilerinin değerlendirilmesi

	Sayı	Yüzde
Bor-Dex	16	%54
VAD	7	%20
Melfelan+ steroid	6	%23
Bilinmiyor	1	%3
Toplam	30	%100

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

VAD: Vincristine, Adriamisin, Deksametazon

65 yaş üstü aynı hasta grubunun ardışık tedavilerinde bakıldığında hastaların %22'sine (n:13) Len-dex, %20'sine (n:12) Bor-Dex, %17'sine (n:10) VRD (Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon), %15'ine (n:9)

lenalidomide, %5'ine (n:3) thalidomide, %5'ine (n:3) melfelan+ prednisolon, %3'üne (n:2) MPT, %3'üne (n:2) DTPACE, %3'üne (n:2) VAD, %2'sine (n:1) endoxan+ steroid, %2'sine (n:1) MPV, %2'sine (n:1) alkeran+ thalidomide verildi. 1 hastaya dış merkezde ne verildiği bilinmemekteydi (Tablo 21).

Tablo-21: 65 yaş üstü olguların ardışık tedavilerinin değerlendirilmesi

	Sayı	Yüzde
Len-dex	13	%22
Bor-Dex	12	%20
VRD	10	%17
Lenalidomide	9	%15
Thalidomide	3	%5
Melfelan+ prednizolon	3	%5
MPT	2	%3
DTPACE	2	%3
VAD	2	%3
Endoxan+ steroid	1	%2
MPV	1	%2
Alkeran+ thalidomide	1	%2
Bilinmiyor	1	%2

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon

MPT: Melfelan- Prednizolon- Thalidomide

DTPACE: Deksametazon, Thalidomide, Cisplatin, Doxorubisin, Siklofosfamid, Etoposide

VAD: Vincristine, Adriamisin, Deksametazon

MPV: Melfelan- Prednizolon- Bortezomib

Yeni ajan tedavilerini alan 72 hasta genel olarak değerlendirildiğinde 72 hastaya Bor-Dex kemoterapisi verilmiş olup 42'si 65 yaş ve altı, 30'u 65 yaş üstü olgulardı. Altmışbeş yaş üstü olgular ayrı olarak değerlendirildiğinde

%36'sına (n:22) Lenalidomid/Lendex, %48'ine (n:30) Bor-Dex, %16'sına (n:10) VRD kemoterapisi verilmiş olup 65 yaş ve altı olgular değerlendirildiğinde ise %21'ine (n:19) Lenalidomid/Len-Dex, %47'sine (n:42) Bor-Dex, %32'ine (n:28) VRD kemoterapisi verilmişti. (Tablo 22).

Tablo-22: Yeni ajanların genel değerlendirilmesi

	65 yaş ve altı	65 yaş üstü	Toplam
Lenalidomide/ Len-dex	19 %21	22 %36	41 %27
Bor-Dex	42 %47	30 %48	72 %48
VRD	28 %32	10 %16	38 %25

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon

Altmışbeş yaş ve altı OKİT yapılan ve OKİT yapılmayan olgular yeni ajan tedavileri açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde OKİT yapılmayan 14 olguya da Bor-Dex kemoterapisi verilmiş olup bu olguların 5'ine Lenalidomide/Len-Dex, 9'una VRD kemoterapisi verilmişti (Tablo 23).

Tablo-23: Yeni ajan tedavileri alan 65 yaş altı olguların genel değerlendirilmesi

	OKİT yapılan olgular		OKİT Yapılmayan olgular	Toplam
	OKİT öncesi	OKİT sonrası		
Lenalidomide/ Len-dex	1	13	5	19
Bor-Dex	28	0	14	42
VRD	0	19	9	28

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon

OKİT: Otolog Kemik İliği Transplantasyonu

Yeni ajan tedavilerini alan 72 olgu tedavilere yanıt açısından değerlendirildiğinde Bor-Dex kemoterapisini alan 72 hastanın %32'sinde (n:23) CR (Komplet Remisyon), %15'inde (n:11) ÇİKY (Çok İyi Kısmi Yanıt), %11'inde (n:8) PR (Kısmi Yanıt), %1'inde (n:1) MTY (Mükemmel TamYanıt)

gözlenmiş olup % 31'sinde (n:22) stabil, %7'sinde (n:5) progresif hastalık görülmüştür. Hastaların %3'ünde (n:2) yan etki nedeni (1 olguda sık pnömoni atakları, 1 olguda nötropeni) ile ilaç kesilmek zorunda kalınmıştır (Tablo 24).

Tablo-24: Bor-Dex tedavisi alan tüm olguların yanıt açısından değerlendirilmesi

Yanıt	Hasta sayısı
MTY (Mükemmel Tam Yanıt)	1(% 1)
CR (Tam Yanıt)	23(% 32)
ÇİKY (Çok İyi Kısmi Yanıt)	11(% 15)
PR (Kısmi Yanıt)	8(% 11)
Stabil hastalık	22(% 31)
Progresif hastalık	5(%7)
Yan etki nedeni ile kesilen	2(%3)
Toplam	72(% 100)

MTY: Mükemmel Tam Yanıt, CR: Tam Yanıt, ÇİKY: Çok İyi Kısmi Yanıt, PR: Kısmi Yanıt, Bor-Dex: Bortezomib-Deksametazon

Lenalidomid/Len-Dex tedavilerini alan 42 olgu tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde %21'inde (n:9) CR, %21'inde (n:9) ÇİKY, %5'inde (n:2) PR gözlenmiş olup %17'sinde (n:7) stabil, % 10'unda (n:4) progresif hastalık görülmüştür. Yan etki nedeniyle %2 (n:1) hastada (1 olguda derin sitopeniler, 1 olguda pulmoner emboli) ilaç kesilmiş olup %24 (n:10) hasta tedavi sırasında ex olduğu için yanıt değerlendirmesi yapılamamıştır (Tablo 25).

Tablo-25: Lenalidomid/Len-Dex tedavilerini alan olguların yanıt açısından değerlendirilmesi

Yanıt	Hasta sayısı
MTY (Mükemmel Tam Yanıt)	0(% 0)
CR (Tam Yanıt)	9(% 21)
ÇİKY (Çok İyi Kısmi Yanıt)	9(%21)
PR (Kısmi Yanıt)	2(% 5)
Stabil hastalık	7(%16)
Progresif hastalık	4(% 9)
Yan etki nedeni ile kesilen	2(% 5)
Eksitus	10(%23)
Toplam	43(% 100)

MTY: Mükemmel Tam Yanıt, CR: Tam Yanıt, ÇİKY: Çok İyi Kısmi Yanıt, PR: Kısmi Yanıt, Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon

VRD tedavisi alan 39 olgu tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde hastaların % 38'inde (n:15) ÇİKY, %18'sinde (n:7) CR, %3'ünde (n:1) MTY gözlenmiş olup %18'inde (n:7) stabil hastalık görülmüştür. Hastaların % 15'inde (n:6) tedavi yan etki nedeni (3 olguda derin sitopeniler, 1 olguda kanlı ishal, 1 olguda perforasyon, 1 olguda pulmoner emboli) ile kesilmiş olup %5'i (n:2) tedavi sırasında yanıt değerlendirilemeden ex olmuştur. Plazma hücreli lösemiye dönüşüm %3 (n:1) olguda saptanmıştır (Tablo 26).

Tablo-26: VRD tedavisini alan olguların yanıt açısından değerlendirilmesi

Yanıt	Hasta sayısı
MTY (Mükemmel Tam Yanıt)	1(%3)
CR (Tam Yanıt)	7(% 18)
ÇİKY (Çok İyi Kısmi Yanıt)	15(% 38)
PR (Kısmi Yanıt)	0(% 0)
Stabil hastalık	7(% 18)
Progresif hastalık	0(% 0)
Yan etki nedeni ile kesilen	6(% 15)
Ex	2(% 5)
Plazma hücreli lösemiye dönüşüm	1(% 3)
Toplam	39(% 100)

MTY: Mükemmel Tam Yanıt, CR: Tam Yanıt, ÇİKY: Çok İyi Kısmi Yanıt, PR: Kısmi Yanıt, VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon

Yeni ajan tedavilerini alan 72 hastanın hematolojik yan etkiler açısından hemogram sonuçları değerlendirildi. Tablo 27'de bu bulgular özetlenmiştir.

Tablo-27: Yeni ajan tedavilerini alan hastalarda gözlenen hematolojik yan etkiler

Hematolojik yan etki	Bor-Dex	Lenalidomid/ Len-Dex	VRD
G1-G2 nötropeni	2	6	9
G3-G4 nötropeni	1	11	-
G1-G2 anemi	26	14	10
G3-G4 anemi	-	1	1
G1-G2 trombositopeni	9	9	3
G3-G4 trombositopeni	2	4	7

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon

VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

G: Gr

Tablo-28: Yeni ajan tedavilerini alan hastalarda gözlenen konstitüsyonel semptomlar

	Bor-Dex	Lenalidomid/ Len-Dex	VRD
Ateş	-	2	1
İştahsızlık	-	1	1
Halsizlik	6	4	2
Miyopati	8	6	2

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon

VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

Tablo-29: Yeni ajan tedavilerini alan hastalarda gözlenen GIS yan etkileri

	Bor-Dex	Lenalidomid/ Len-Dex	VRD
İshal	2	2	4
Kabızlık	6	1	2
İleus	-	-	1
KCFT bozukluğu			
G1-G2	1	1	3
G3-G4	-	2	1
Perforasyon	-	-	1
Bulantı	2	-	1
GIS kanama	-	1	-
Tat bozukluğu	-	-	1

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri
Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon
VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon

Tablo-30: Yeni ajan tedavilerini alan hastalarda gözlenen Enfeksiyöz yan etkiler

	Bor-Dex	Lenalidomid/ Len-Dex	VRD
Pnömoni	16	8	10
Herpes zoster enf.	-	0	1
İYE	4	9	3
ÜSYE	8	7	6
Sellülit	-	-	1
Diş absesi	1	1	-

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon
VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon
ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon
İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

Tablo-31: Yeni ajan tedavilerini alan hastalarda gözlenen Nörolojik yan etkiler

	Bor-Dex	Lenalidomid/ Len-Dex	VRD
Akut parapleji	-	1	-
Periferel nöropati	16	8	11
Baş dönmesi	3	1	-
Baş ağrısı	-	2	-
Hıçkırık	-	1	-
Uykusuzluk	2	1	-
Depresyon	1	2	2
Subdural hematom	-	1	1
SVO	-	1	1
TIA	-	2	1
İşitme kaybı	-	-	1

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon
VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon
TIA: Transient (Geçici) İskemik Atak

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon
SVO: Serebrovasküler Olay

Tablo-32: Yeni ajan tedavilerini alan hastalarda gözlenen Üriner/ Metabolik yan etkiler

	Bor-Dex	Lenalidomid/ Len-Dex	VRD
Proteinüri	1	1	2
Hematüri	1	-	1
Hipokalsemi	-	1	-
Hiperkalsemi	-	-	-
Hipokalemi	-	1	-
Hiperkalemi	1	-	1
Hiperglisemi	2	2	-
Hiponatremi	-	-	1

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon

Tablo-33: Yeni ajan tedavilerini alan hastalarda gözlenen Dermatolojik yan etkiler

	Bor-Dex	Lenalidomid/ Len-Dex	VRD
Lokal enj. yerinde reaksiyon	-	1	1
Sellülit	-	-	-
Püstüllü cilt döküntüsü	1	3	2
Kaşıntı	3	2	1
Ödem	8	-	-

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon

Tablo-34: Yeni ajan tedavilerini alan hastalarda gözlenen Tromboembolik yan etkiler

	Bor-Dex	Lenalidomid/ Len-Dex	VRD
Anjina- MI	1	2	-
DVT	1	-	-
Pulmoner Emboli	3	1	1
SVO	-	1	1

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon

VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon

DVT: Derin Ven Trombozu

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

SVO: Serebrovasküler Olay

MI: Miyokard İnfarktüsü

Tablo-35: Yeni ajan tedavilerini alan hastalarda gözlenen Eklem- kemik yakınmaları

	Bor-Dex	Lenalidomid/ Len-Dex	VRD
Eklem ağrısı	2	-	-
Gonartroz	1	-	-
Avasküler nekroz	-	1	1
Alt çenede osteonekroz	-	1	-

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon

VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

Tablo-36: Yeni ajan tedavilerini alan hastalarda gözlenen Diğer Yan Etkiler

	Bor-Dex	Lenalidomid/ Len-Dex	VRD
Kalp yetmezliği	1	-	-
Hemoptizi	-	1	-
Kuru göz	-	-	1

Len-Dex: Lenalidomid- Deksametazon

VRD: Bortezomib- Lenalidomid- Deksametazon

Bor-Dex: Bortezomib- Deksametazon

TARTIŞMA

Multipl miyelom günümüzde birçok tedavi seçeneğine rağmen halen şifa sağlanamayan bir hastalıktır. Ancak özellikle son yıllarda gündeme gelen yeni ajanlar ile son derece başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır.

Bu çalışmadaUludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde Nisan 2009- Haziran 2014 tarihleri arasında otolog kemik iliği nakil adayı genç veya 65 yaş üstü olgularda yeni tanı ve nüks hastalık durumunda uygulanan yeni ajanlardan bortezomib ve lenalidomid içeren tedavi protokollerini alan 72 erişkin hasta yer aldı.

Hastaların dosyalarından tanı anı evreleri, yaş, demografik özellikleri, M protein tipi, evresi, tedavi öncesi performans durumları, daha önce aldıkları tedaviler, kemiklerinde litik lezyon ve eşlik eden plazmositomlarının olup olmadığı incelendi. Yeni ajanlara yanıt ve yeni ajan tedavileri sırasında gelişen yan etkiler değerlendirildi.

Multipl miyelom hastaların genel özelliklerine göre değerlendirildiğinde erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülür. Yapılan bir çalışmada tanıda ortalama yaş 66 (20-92) saptanmıştır (16). Literatürde Kyle ve arkadaşlarının çalışmasına göre multipl miyelomun görülme insidansı yaşla birlikte artmakta olup tanı anı ortalama yaş 67 saptanmıştır. Yine aynı çalışmada E/K oranı 1.3 saptanmıştır (101). Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama yaşı 61 (34-83) olup erkeklerin oranı literatürle benzer şekilde kadınlardan bir miktar daha yüksekti (%54). Ancak 65 yaş altı ve üstü hastalar ayrı ayrı incelendiğinde 65 yaş üstü grupta yine erkek hakimiyeti (%73) mevcut iken 65 yaş ve altı grupta kadın hastalar ilginç olarak (%60) daha çok idi.

Yine aynı seride serumda M proteinleri %51 Ig G, %21 Ig A, %16 hafif zincir, %2 Ig D, %2 biklonal, %0.5 Ig M ve %7 non- sekretuar olarak saptanmış olup bizim çalışmamızda da benzer olarak %60 Ig G, %18 Ig A, %15 hafif zincir miyelom, %4 non- sekretuar, %1 Ig D saptandı (101).

Multipl miyelom'da 30 yılı aşkın süredir evreleme amaçlı kullanılan Durie-Salmon Evreleme Sistemi ile kemik lezyonlarının belirlenmesi çok objektif olmadığından klinik pratikte kullanımı zorluklar doğurmuştur. Bu nedenle son yıllarda rutin kullanımda daha basit olan ISS Evreleme Sistemi kullanılmaktadır. Greipp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ISS Evreleme Sistemi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (102). Bizim çalışmamızda da hastalar tanı anında Durie- Salmon evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde %61'i evre 3, %14'ü evre 2, %8'i evre 1 olarak saptandı. Olguların %17'si ise eksik veriler nedeni ile tanı anında Durie- Salmon Evreleme Sistemine göre evrelendirilemedi. ISS Evreleme Sistemine göre hastalar değerlendirildiğinde ise %22'si evre 3, %18'i evre 2, %18 i evre 1 idi. Olguların %42'si ise ISS'ye göre evrelendirilemedi.

Multipl miyelom çeşitli organ tutulumları ile seyredabilen klinik olarak oldukça zengin bir hastalıktır. Hastalığa bağlı artmış osteoklastik aktivite sonucu gelişen litik kemik lezyonları ve hastalarda kemik ağrıları oldukça sıktır. Kemik hastalığını değerlendirmek amaçlı kullanılan konvansiyonel grafiler tanıda hastaların yaklaşık %80'inde anormaldir. Bizim çalışmamızda da hastaların %61'inde kemik hastalığı saptandı. Ayrıca hastaların %15'inde hastalığa eşlik eden plazmositomlar mevcuttu.

Miyelomda böbrek hastalığı da sık görülen önemli durumlardan biri olup serum kreatinin yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir. Zhu W ve arkadaşlarının yapmış olduğu 177 renal fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği multipl miyelom hastasını içeren bir çalışmada olguların %94.9' u hem Durie-Salmon Evreleme Sistemine göre (167/176) hem de ISS Evreleme Sistemine göre (166/175) evre 3 olduğu görülmüştür (103). Blade ve ark.nın çalışmasına göre multipl miyelomda böbrek bozukluğu %22-43 arasında saptanmıştır (104). Bizim çalışmamızda da başvuru esnasında kreatinin değeri 2 ve üstü olan hastalar olguların %17'sini oluşturmakta olup literatür ile uyumlu idi.

Zhu W ve arkadaşlarının yapmış olduğu 177 renal fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği multipl miyelom hastası incelendiğinde olguların %17.2'si (30/174) Ig D lambda multipl miyelom iken %27.6'sı (48/174) hafif

zincir miyelom olarak görülmüştür (103). Bizim çalışmamızda ise kreatinin değeri 2 ve üstü olan hastalar hastalık tipine göre değerlendirildiğinde ise hastaların %50'si Ig G miyelom, %31'i hafif zincir miyelom, %14'ü non-sekretuar miyelom, %7'si Ig D miyelom idi.

Ülkemizde genellikle 65 yaş altı ve transplant adayı olabilecek olgularda ilk tedavi seçimi VAD iken 65 yaş üstü ve transplant uygun olmayan hasta grubunda ise Melfelan ve Prednisolon tedavisidir. Yeni ajanlar ile çok başarılı sonuçlar alınmış olmasına rağmen Bortezomib'in Türkiye'deki ruhsatı nüks etmiş ve dirençli hastalarda kullanımı yönündedir. Lenalidomid ise talidomid ve bortezomibe dirençli vakalarda ruhsat almış olup ilk basamak tedavide kullanımı sadece EMG ile kanıtlanmış polinöropatisi olan hastalarla kısıtlıdır. Bizim çalışmamızda da 65 yaş ve altı OKİT yapılan olgular incelendiğinde ilk tedavi genel olarak (%93) VAD olup diğer tedaviler daha az olarak Thalidomid (%3.5) ve Bor-Dex (%3.5) idi. Aynı hasta grubunun ardışık tedavilerine bakıldığında %77'si Bor-Dex, %7'si siklofosamid, %7'si DTPACE, %3'ü melfelan, %3'ü talidomid, %3'ü dexametazon tedavileri almıştı. Altmış beş yaş üstü olgular 1.basamak tedavi açısından değerlendirildiğinde %54'ünde ilk tedavi Bor-Dex olup %23'ünde melfelan+steroid, %20'sinde VAD idi. Altmış beş yaş üstü aynı hasta grubu ardışık tedaviler açısından değerlendirildiğinde ise yeni ajanlar tedavileri ön planda olup %22'sinde Len-Dex, %20'sinde Bor-Dex, %17'sinde VRD, %15'inde Lenalidomid idi. Daha az oranda %5 melfelan+prednisolon, %3 MPT, %3 DTPACE, %3 VAD, %2 Endoxan+steroid, %2 MPV, %2 alkeran+talidomid almışlardı.

Bortezomib bir proteozom inhibitörü olup tek başına kullanılabilceği gibi relaps multipl miyelomlu olgularda diğer ajanlarla veya deksametazonlu kombinasyonları kullanılmaktadır. Bortezomib ile suboptimal yanıt alınan olgularda tedaviye deksametazon eklenmesinin yanıtlarda düzelmeye neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca bortezomibin diğer ajanlarla kombinasyonlarının da tekli bortezomib tedavisine göre yan etkilerinin artmış olmasına rağmen daha etkili olduğu gösterilmiştir (95). SUMMİT çalışmasında 202 nüks etmiş refrakter multipl miyelom hastasında monoterapi olarak bortezomibin etkinliği

değerlendirilmiş olup çalışma sonucunda yanıt oranı %35 (%4 tam yanıt, %6 tama yakın yanıt, %18 parsiyel yanıt ve %7 minimal yanıt) olarak görülmüştür. Çalışmada bortezomibin etkinliğinin beta 2 mikroglobulin düzeyi, daha önce alınan tedavilerin tipi, hastalık alt tipi ve kromozom 13 delesyonundan bağımsız olduğu görülmüş olup ayrıca renal yetmezlikli olgularda güvenli bir seçenek olduğu gösterilmiştir (105).

CREST çalışmasında ise 54 nüks dirençli multipl miyelom olgusuna 2 ayrı dozda (1,0 mg/m² ve 1,3 mg/m²) bortezomib monoterapisi verilmiş olup alınan yanıt oranları sırasıyla %33 ve %50 olarak gösterilmiştir. Hedeflenen yanıtın alınamadığı hastalarda tedaviye deksametazon eklendiğinde ise ortalama yanıt oranları %44 ve %62 ye yükselmiştir (106).

Bizim çalışmamızda bortezomib monoterapisi alan hasta olmayıp 72 hastanın tümü Bor-Dex kemoterapisi almıştı. 72 hastanın 42'si 65 yaş ve altı olgular olup 30'u 65 yaş üstü olgular idi. Bor-Dex kemoterapisini alan 72 hastanın %32'sinde (n:23) CR (Komplet Remisyon), %15'inde (n:11) ÇİKY (Çok İyi Kısmi Yanıt), %11'inde (n:8) PR (Kısmi Yanıt), %1'inde (n:1) MTY (Mükemmel Tam Yanıt) gözlenmiş olup %31'sinde (n:22) stabil, %7'sinde (n:5) progresif hastalık görülmüştür. Hastaların %3'ünde (n:2) yan etki nedeni (1 olguda sık pnömoni atakları, 1 olguda nötropeni) ile ilaç kesilmek zorunda kalmıştır. Bizim hastalarımızda aldığımız yüksek yanıt oranlarının dexametazonun tedavi protokolü içerisinde bulunmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Jagannath ve arkadaşlarının yaptığı SUMMİT ve CREST çalışmalarının devamı niteliğinde olan çalışmada bortezomib tedavisine deksametazon eklenmesinin yanıt oranlarını SUMMİT ve CREST çalışmasındaki hasta gruplarında sırasıyla %18 ve %33 iyileştirdiği gözlenmiştir (107).

SUMMİT çalışmasında ayrıca monoterapi olarak bortezomibin tolere edilebilir yan etkileri de saptanmıştır. Evre 3-4 yan etkiler %31 oranında görülen geçici trombositopeni, %12 oranında halsizlik ve bitkinlik, %12 oranında görülen periferik nöropati ve %14 oranında görülen lökopeniden oluşmuştur (105).

Bizim çalışmamızda da Bor-Dex kemoterapisi sonucunda hastalarda oluşan en sık yan etkiler %55 hastada değişen oranlarda sitopeniler, %40'ında enfeksiyöz komplikasyonlar, %22'sinde periferel nöropati, %8'inde halsizlik gözlenmiştir.

Lenalidomid ülkemizde en az 2 kür standart MM tedavisi kullanımı sonrası hastalık progresyonu gelişmiş ve sonrasında yeterli doz ve sürede talidomid veya bortezomib kürlerine dirençli veya transplantasyon sonrasında dirençli hastalığı olan MM hastalarının tedavisinde endike olan immünmodulator bir ajandır. Lenalidomid monoterapi olarak kullanılabileceği gibi dexametazon ile birlikte (Len-Dex) ve VRD (Bortezomib-Dexametazon-Lenalidomid) gibikombinasyon tedavileri olarak da verilebilmektedir. Len-Dex ile tam yanıt oranı %15 iken toplam yanıt oranı %60'dır (108,109). Bizim çalışmamızda da 41 hastaya lenalidomid/ Len-Dex verilmiş olup 38 hastaya VRD tedavisi verilmiştir.

Paul Richardson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli faz 2 çalışmada lenalidomid monoterapisi alan 222 relaps veya refrakter MM hastaları incelenmiş olup hastaların %2 (n:5) CR, %24 (n:53) PR, %18 (n:40) ÇİKY elde edilmiş. Toplam yanıt ise %44 (n:98) olarak görülmüş. %48 (n: 107) hastada stabil hastalık, %4 (n:8) hastada progresif hastalık görülmüştür (110).

Dimopoulos M ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada daha önceden bir veya daha fazla tedavi almış relaps veya refrakter miyelom hastalarından Len-Dex ve VRD tedavileri verilen 99 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Len-Dex tedavisi alan 50 hastanın %14'ünde (n:7) CR, %14'ünde (n:7) ÇİKY, %33'ünde (n:16) PR gözlenmiş olup VRD tedavisi alan 49 hastada ise %4'ünde (n:2) CR, %14'ünde (n:7) ÇİKY, %43'ünde (n:21) PR elde edilmiştir (111).

Bizim çalışmamızda da Lenalidomid/Len-Dex tedavilerini alan 42 olgu tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde %21'inde (n:9) CR, %21'inde (n:9) ÇİKY, %5'inde (n:2) PR gözlenmiş olup %17'sinde (n:7) stabil, % 10'unda (n:4) progresif hastalık görülmüştür. Yan etki nedeniyle %2 (n:1) hastada (1 olguda derin sitopeniler, 1 olguda pulmoner emboli) ilaç kesilmiş

olup %24 (n:10) hasta tedavi sırasında ex olduğu için yanıt değerlendirmesi yapılamamıştır. VRD tedavisi alan 39 olgu tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde hastaların % 38'inde (n:15) ÇİKY, %18'sinde (n:7) CR, %3'ünde (n:1) MTY gözlenmiş olup %18'inde (n:7) stabil hastalık görülmüştür. Hastaların % 15'inde (n:6) tedavi yan etki nedeni (3 olguda derin sitopeniler, 1 olguda kanlı ishal, 1 olguda perforasyon, 1 olguda pulmoner emboli) ile kesilmiş olup %5'i (n:2) tedavi sırasında yanıt değerlendirilemeden ex olmuştur. Plazma hücreli lösemiye dönüşüm %3 (n:1) olguda saptanmıştır.

Dimopoulos M ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Len-Dex tedavisi alan olguların %28'inde (n:14) G 3-4 nötropeni, %16'sında (n:8) G 3-4 enfeksiyöz komplikasyonlar, %16'sında (n:8) G 3-4 halsizlik, %12'sinde (n:6) G 3-4 anemi, %10'unda (n:5) G 3-4 trombositopeni gözlenmiş olup VRD tedavisi alan olguların %26'sında (n:13) G 3-4 nötropeni, %22'sinde (n:11) G 3-4 halsizlik, %20'sinde (n:10) G 3-4 anemi, %16'sında (n:8) G 3-4 enfeksiyöz komplikasyonlar, %14'ünde (n:7) G3-4 trombositopeni gözlenmiştir. VRD tedavisi alan hastaların %66'sında (n:33) nöropati gelişmiş olup %20'sinde (n:10) G2 nöropati, %14'ünde (n:7) G3 nöropati gözlenmiş. Hastaların hiç birinde G4 nöropati gözlenmemiştir (111).

Eylül 2005-Eylül 2006 arasında USA ve Kanada'dan 69 merkezin katıldığı 1438 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %55'sinde (n:796) halsizlik, %30'unda (n:425) nötropeni, %24'ünde (n:341) konstipasyon, %24'ünde (n:340) anemi, %24'ünde (n:338) kas krampları, %21'inde (n:306) trombositopeni saptanmış. Tüm olgular incelendiğinde 1002 olguda G 3-4 yan etkiler görülmüş olup bunlar arasında en sık olarak %22'sinde (n:315) G 3-4 nötropeni, %14'ünde (n:195) G 3-4 trombositopeni, %10'unda (n:149) G 3-4 halsizlik, %8'inde (n:111) G 3-4 anemi, %7'sinde (n:102) G 3-4 pnömoni, %5'inde (n:65) G 3-4 derin ven trombozu gözlenmiştir (112).

Bizim çalışmamızda da Len/Len-Dex tedavisi alan 42 olgunun %59'unda (n:25) enfeksiyöz komplikasyonlar, %40'sinde (n:17) nötropeni, %35'inde (n:15) anemi, %30'unda (n:13) trombositopeni, %19'unda (n:8) nöropati, %10'ünde (n:4) tromboembolik komplikasyonlar (2 MI, 1 Pulmoner

Emboli, 1 SVO) görüldü. Olguların %26'inde (n:11) G 3-4 nötropeni, %10'unda (n:4) G 3-4 trombositopeni, %2'sinde (n:1) G 3-4 anemi gözlemlendi.

Bizim çalışmamızda VRD tedavisi alan 39 olgu incelendiğinde %53'ünde (n:21) enfeksiyöz komplikasyonlar, %28'inde (n:11) anemi, %28'inde (n:11) nöropati, %25'inde (n:10) trombositopeni, %23'ünde (n:9) nötropeni, %5'inde (n:2) tromboembolik komplikasyonlar (1 Pulmoner Emboli, 1 SVO) görüldü. Olguların %18'sinde (n:7) G 3-4 trombositopeni, %3'ünde (n:1) G 3-4 anemi gözlenmiş olup G 3-4 nötropeni bu hasta grubunda görülmedi.

Sonuç olarak; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde Nisan 2009-Haziran 2014 tarihleri arasında otolog kemik iliği nakil adayı genç veya 65 yaş üstü olgularda yeni tanı ve nüks hastalık durumunda uygulanan bortezomib ve lenalidomid içeren tedavi protokollerini alan erişkin hastaları kapsayan bu tek merkezli çalışmada bu yeni ajanlar etkinlik, yan etki özellikleri göz önüne alındığında MM hastalarında oldukça etkili ve güvenilir tedavi seçenekleri olarak yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Coleman EA, Senner JW, Edwards BK. Does multiple myeloma incidence vary by geographic area? *J Ark Med Soc* 2008;105:89-91.
2. Lewis EB. Leukemia, multiple myeloma, and aplastic anemia in American radiologists. *Science* 1963;142:1492-4.
3. Wang JX, Inskip PD, Boice JD Jr, et al. Cancer incidence among medical diagnostic X-ray workers in China, 1950 to 1985. *Int J Cancer* 1990;45:889-95.
4. Sezer O, Possinger K, Metzner B, et al. Optimal CD 34+ cell dose in autologous peripheral stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2000;18:3319-20.
5. Hernandez JM, Garcia-Sanz R, Golvano E, et al. Randomized comparison of dexamethasone combined with melphalan versus melphalan with prednisone in the treatment of elderly patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2004; 127:159–64.
6. Durie BGM. Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986;13: 300-9.
7. Kyle RA. Multiple myeloma: How did it begin?. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 680-3.
8. Caldwell GG, Kelley D, Zack M, et al. Mortality and cancer frequency among military nuclear test (Smoky) participants, 1957 through 1979. *JAMA* 1983;250:620-4.
9. Pearce N, Prior I, Methven D, et al. Follow up of New Zealand participants in British atmospheric nuclear weapons tests in the Pacific. *BMJ* 1990;300:1161-6.
10. Davis FG, Boice JD Jr, Hrubec Z, et al. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res* 1989;49:6130-6.
11. Wong O, Raabe GK. Multiple myeloma and benzene exposure in a multinational cohort of more than 250.000 petroleum workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997;26:188-99.
12. Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, et al. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996;2:14-26.
13. Bergström A, Pisani P, Tener V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91: 421-30.
14. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc* 2004;79:859-66.
15. Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, et al. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 2007;100:635-40.
16. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. REview OF 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
17. Blade J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* 1998;30:493-501.

18. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, et al. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol* 2013; 163:465-77.
19. 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;1501-35.
20. 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; 2372-439.
21. Barlogie B et al. *William's Hematology* 8th ed. Philadelphia, PA: McGraw-Hill Medical 2010.
22. Shaughnessy J Jr, Zhan F, Barlogie B, et al. Gene expression profiling and multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):537-52.
23. Chng WJ, O Glebov, et al. Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma *Best Practice & Research Clinical Haematology* Vol. 20, No. 4, pp. 571-96, 2007.
24. Michaela J, et al. Genetics of multiple myeloma *Best Practice & research Clinical Haematology* Vol. 18, No. 4, pp. 525-536, 2005.
25. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 175–87.
26. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet* 2004 Mar 13; 363:875-87.
27. Kocabas GU. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Ünitesinde izlenen multipl myelom hastalarının klinik seyri ve bortezomib tedavisinin etkileri (İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi;2008.
28. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon VW et al. Plasma cell labeling index and beta2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and Creactiveprotein in multiple myeloma. *Blood* 1993;81: 3382–7.
29. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillerme G, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta(2)-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97: 1566-71.
30. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101: 4569-75.
31. T Hayashi, T Hideshima, KC Anderson. Novel therapies for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 120: 10–7.
32. M Hallek, PF Bergsagel, KC Anderson. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 1998; 91: 3–21.
33. H Spets, T Stromberg, P Georgii-Hemming, et al. Expression of the bcl-2 family of pro-and anti-apoptotic genes in multiple myeloma and normal plasma cells: regulation during interleukin-6(IL-6)-induced growth and survival. *Eur J Haematol* 2002; 69: 76–89.
34. CS Mitsiades, SP Treon, N Mitsiades, et al. TRAIL/Apo2L ligand selectively induces apoptosis and overcomes drug resistance in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2001; 98: 795–804.

35. Schwarzenbach H. Expression of MDR1/P-glycoprotein, the multidrug resistance protein MRP, and the lung-resistance protein LRP in multiple myeloma, *Med Oncol* 2002; 19: 87–104.
36. Baur A, Stabler A, Nagel D, et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon?. *Cancer* 2002;95: 1334-42.
37. Mariette X, Zagdanski A-M, Guermazi A, et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 104: 723-30.
38. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2003;78:21-33.
39. Simonsson B, Brenning G, Kallander C, et al. Prognostic value of serum lactic dehydrogenase (S-LDH) in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest* 1987;17:336-9.
40. Barlogie B, Smallwood L, Smith T, et al. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma. *Ann Intern Med* 1989;110:521-25.
41. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, et al. High serum levels of lactic dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1991;115:931-5.
42. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, et al. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2008:200-13.
43. Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, et al. *Hematopathology*. USA Elsevier 2011.
44. Petruch UR, Horny HP, Kaiserling E. Frequent expression of haemopoietic and non-haemopoietic antigens by neoplastic plasma cells. An immunohistochemical study using formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Histopathology* 1992;20:35-40.
45. Dispanzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. Multiple Myeloma. In: John P Greer, John Foerster, FRCP, John N Lukens, George M. Rodgers, Frixos Paraskevas, Bertil Glader eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2004; 2583-636.
46. Nikhil C, et al. Plasma Cell Neoplasms. In: Vincent T. DeVita Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg eds. *Cancer, Principles and Practice of Oncology* 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2005;2155-88.
47. Barlogie B, Ralph D, et al. *William's Hematology* 7th ed. Philadelphia, PA: McGraw-Hill Medical 2007.
48. Matsui W, Huff CA, Wang Q, et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood* 2004;103(6):2332-6.
49. Helfrich MH, Livingston E, Franklin IM, et al. Expression of adhesion molecules in malignant plasma cells in multiple myeloma: comparison with normal plasma cells and functional significance. *Blood* 1997;11(1):28-38.
50. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, et al; European Myeloma Network. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008;93(3):431-8.

- 51.** Pérez-Andrés M, Santiago M, Almeida J, et al; European Working Group on Clinical Cell Analysis; Spanish Network on Multiple Myeloma. Immunophenotypic approach to the identification and characterization of clonal plasma cells from patients with monoclonal gammopathies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2004;18(3-4):392-8.
- 52.** Laï JL, Zandecki M, Mary JY, et al. Improved cytogenetics in multiple myeloma: a study of 151 patients including 117 patients at diagnosis. *Blood*. 1995;85(9):2490-7.
- 53.** Montero JC, López-Pérez R, San Miguel JF, Pandiella A. Expression of c-Kit isoforms in multiple myeloma: differences in signaling and drug sensitivity. *Haematologica* 2008;93(6):851-9.
- 54.** Mateo G, Montalbán MA, Vidriales MB, et al; PETHEMA Study Group; GEM Study Group. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2737-44.
- 55.** Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995; 86: 4250-5.
- 56.** Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J, et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2000;95: 1925-34.
- 57.** Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 :21-9.
- 58.** Jaksic W, Trudel S, Chang H, et al. Clinical outcomes in t(4;14) multiple myeloma: a chemotherapy-sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7069-76.
- 59.** Chang H, Sloan S, Li D, et al. The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. *Br J Haematol* 2004; 125: 64-72.
- 60.** Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005; 106: 2837-48.
- 61.** Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1625-34.
- 62.** Barlogie B, Sanderson RD, Shaughnessy J, Walker R, Epstein J. Plasma Cell Myeloma. In: Marshall A, Lichtman, Ernest Beutler, Thomas J. Kipps, Uri Seligsohn, Kenneth Kaushansky, Josef T. Prchal, eds. *William's Hematology* 8th ed. Philadelphia, PA: McGraw-Hill Medical 2010.
- 63.** Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Clinical Oncology*. 2012;8:479-91.
- 64.** Ludwig H, Beksac M, Blade J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist* 2010; 15(1):6-25.

- 65.** 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):91-7.
- 66.** Blade J, Vesole DH, Gertz M. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? *Blood* 2003;102(10):3469-347.
- 67.** 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.
- 68.** Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone marrow Transplant* 1999;23(12): 1267-72.
- 69.** von Metzler I, Krebbel H, Hecht M, et al. Bortezomib inhibits human osteoclastogenesis. *Leukemia* 2007;21:2025-34.
- 70.** Heider U, Kaiser M, Müller C, et al. Bortezomib increases osteoblast activity in myeloma patients irrespective of response to treatment. *Eur J Haematol* 2006;77:233-8.
- 71.** Palumbo A, Sezer O, Kyle R, et al; IMWG. International Myeloma Working Group (IMWG) Guidelines for the Management of Multiple Myeloma Patients Ineligible for Standard High-dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation. *Leukemia* 2009;23:1716-30.
- 72.** Cavo M, Rajkumar V, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group (IMWG) consensus approach to the treatment of myeloma patients who are candidates for autologous stem-cell transplantation. *Blood* 2011;117:6063-73.
- 73.** Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta- analysis. *Blood* 2012;119:7-15.
- 74.** Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al; IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;336:1782-91.
- 75.** McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770-81.
- 76.** Oken MM, Harrington DP, Abramson N, et al. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma. Results of Eastern Cooperative Oncology Study E2479. *Cancer* 1997; 79: 1561-70.
- 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- 31.
- 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;27:3664-70.
- 79.** Palumbo A, Bertola A, Musto P, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma. *Cancer* 2005;104:1428-1436.

- 80.** 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;359:906-17.
- 81.** Sagaster V, Ludwig H, Kaufmann H, et al. Bortezomib in relapsed multiple myeloma: response rates and duration of response are independent of chromosome 13q-deletion. *Leukemia* 2007; 21: 164-71.
- 82.** 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; 11(1):29-37.
- 83.** Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007;109:2604-6.
- 84.** Cany L, Fitoussi O, Boiron JM, Marit G. Tumor lysis syndrome at the beginning of thalidomide therapy for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 2212-23.
- 85.** 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(11): 1642.
- 86.** 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.
- 87.** Ciechanover A, Orian A, Schwartz AL. Ubiquitin-mediated proteolysis: biological regulation via destruction. *Bioessays* 2000; 22: 442-51.
- 88.** Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, et al. Proteasome inhibitors: A novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res* 1999; 59: 2615-22.
- 89.** 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: 3063-7.
- 90.** 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.
- 91.** Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 2011;25:906-8.
- 92.** Ciechanover A, Orian A, Schwartz AL. Ubiquitin-mediated proteolysis: biological regulation via destruction. *Bioessays* 2000; 22: 442-51.
- 93.** Delforge M, Terpos E, Richardson PG. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011;86:372-84.
- 94.** Terpos E, Christoulas D, Kokkoris P, Increased bone mineral density in a subset of patients with relapsed multiple myeloma who received the

combination of bortezomib, dexamethasone and zoledronic acid. *Ann Oncol* 2010;21:1561-2.

95. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3892-901.

96. Palumbo A, Blade J, Boccadoro M, et al. How to Manage Neutropenia in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12:5-11.

97. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:1110-21.

98. Türk Hematoloji Derneği Multiple Myelom Ulusal tedavi klavuzu Sürüm I - Mart 2011.

99. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon D, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma *Lancet* 1994, 343,1059-63.

100. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. 2002, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD003188.

101. Kyle RA, Thomeau TM, Rajkumar SV, et al. Incidence of multiple myeloma in olmsted Country, Minnesota: trend over 6 decades. *Cancer* 2004;101:2667-74.

102. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2005;23(15):3412-20.

103. Zhu W, Lu J, Hou J, et al. Clinical analysis of newly diagnosed multiple myeloma patients with renal dysfunction. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*.2015;95(10):741-4.

104. Eleftherakis-Papapiakovou E, Kastritis E, Roussou M, et al. Renal impairment is not an independent adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2011;52(12):2299- 303.

105. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2609-17.

106. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol*. 2004; 127(2): 165-72.

107. Jagannath S, Durie BG, Wolf JL, et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009;146(6):619-26.

108. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357: 2123-32.

109. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133-42.

- 110.** Richardson P, Jagannath S, Hussein M, et al. Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2009; 114:772-8.
- 111.** Dimopoulos MA, Kastritis E, Christoulas D, et al. Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma with lenalidomide and dexametazone with or without bortezomib: prospective evaluation of the impact of cytogenetic abnormalities and previous therapies. *Leukemia*. 2010;24:1769-78.
- 112.** Chen C, Reece DE, Siegel D, et al. Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2009;146:164-70.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN başta olmak üzere ve tüm Hematoloji Bilim Dalı hocalarıma ve çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rıdvan ALİ ve tüm değerli bölüm hocalarıma,

Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD ve Radyoloji AD öğretim üyelerine,

Hayatımın her aşamasında daima yanımda olan, varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemdeki büyük emeklerini asla unutamayacağım başta biricik babam Saffet UZUNTEPE, annem Fahriye UZUNTEPE ve kardeşim Onur UZUNTEPE' ye,

Varlığından sonsuz mutluluk ve huzur duyduğum, hayatımın anlamı ve yaşama sevincim olan eşim İsmail AKSU' ya

Sonsuz Teşekkür Ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Babamın mecburi hizmeti nedeni ile 1985 yılında Isparta'da doğdum. İlkokulu Gemlik Atatürk İlkokulu'nda okudum. Ortaokulu ve liseyi Gemlik Celal Bayar Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 2003 yılında kazandım ve 2009 yılında mezun oldum. Şubat 2011'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Çiğdem AKSU
Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı