



Uluslararası Miyelom Kurumu
12650 Riverside Drive, Suite 206 North Holl-
ywood, CA 91607-3421 Hotline (ABD & Kana-
da): (800) 452 CURE (2873)
Tel: (818) 487-7455 Faks: (818) 487-7454
E-posta: TheIMF@myeloma.org
Website: www.myeloma.org

*Miyolem hastalığının tedavisi ve engellenmesi için
çalışırken, Miyelom hastalarının hayat
kalitesini
artırmak adına ithaf edilmiştir.*

Uluslararası Miyelom Kurumu tarafından yayınlanmıştır
© 2008, Uluslararası Miyelom Kurumu



Hastalık ve Tedavi Seçeneklerinin Kısa Bir İncelemesi



Multipl Miyelom Kemik İliği Kanseri



Uluslararası Miyelom Kurumu

2008/2009 Baskısı

Dr. Brian G.M. Durie tarafından hazırlanmıştır.

MİYELOM HASTA KILAVUZU

TEST SONUÇLARINIZI ANLAMAK

Değerli hasta ve hasta yakınlarımız; bu kitapçıklar sizlere Hematoloji Uzmanlık Derneği tarafından hastalığınız sürecinde karşınıza çıkabilecek sorunların çözümünde yardımcı olabilmek amacıyla hazırlanmıştır.

Hematoloji Uzmanlık Derneği , Hematoloji uzmanları tarafından kurulan , kar amacı gütmeyen bir sivil toplum kuruluşu örgütüdür.

Derneğimizin temel amaçlarından birisi hematoloji alanında farkındalık yaratmak, bilgiyi tabana yaymaktır.

Bu amaçla derneğimiz gerek yazılı gerekse de görsel medyada Türkçe içerik yaratıp, hasta bilgilendirme toplantıları , destek gurupları kurup sizlere yardımcı olmayı hedeflemektedir.

Derneğimiz tarafından hazırlanan www.kanhastaliklari.net adresinden değişik hematoloji hastalıkları ve bunların tedavileri konusunda geniş bilgilere ulaşabilir , sorularınıza bir uzman tarafından yanıt bulabilirsiniz.

Bu kitapçıkların hazırlanmasında “IMF” (Uluslararası Myeloma Foundation) tarafından hazırlanan hasta bilgilendirme broşürlerinden yararlanılmıştır.

Kendilerine teşekkür ederiz.

Hematoloji Uzmanlık Derneği

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
MYELOMANEDİR?.....	1
MONOKLONAL PROTEİN.....	2
ÜRETİMİ AÇIKLAMALI TARİHİ.....	4
EPİDEMİYOLOJİ.....	9
FİZYOATOLOJİSİ.....	10
KEMİK HASTALIĞI.....	10
ANEMİ.....	11
BÖBREK DİSFONKSİYONU.....	12
DİĞER ORGAN DİSFONKSİYONU.....	12
MYELOMA.....	13
KLİNİK BELİRTİLER.....	13
SAHNE VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	14
KLİNİK MÜDAHALE.....	17
TEDAVİ TANIMI.....	17
SİSTEMİK ANTİ-MYELOMA TEDAVİ.....	19
TRANSPLANTASYONU.....	26
RADYASYON.....	29
İDAME TEDAVİSİNDE.....	30
DESTEK BAKIM.....	31
RELAPSİNG YÖNETİMİ	
YA REFRAKTER HASTALIĞI.....	32
YENİ VE GELİŞMEKTE OLAN TEDAVİLER..	35
KAYNAKLAR.....	36

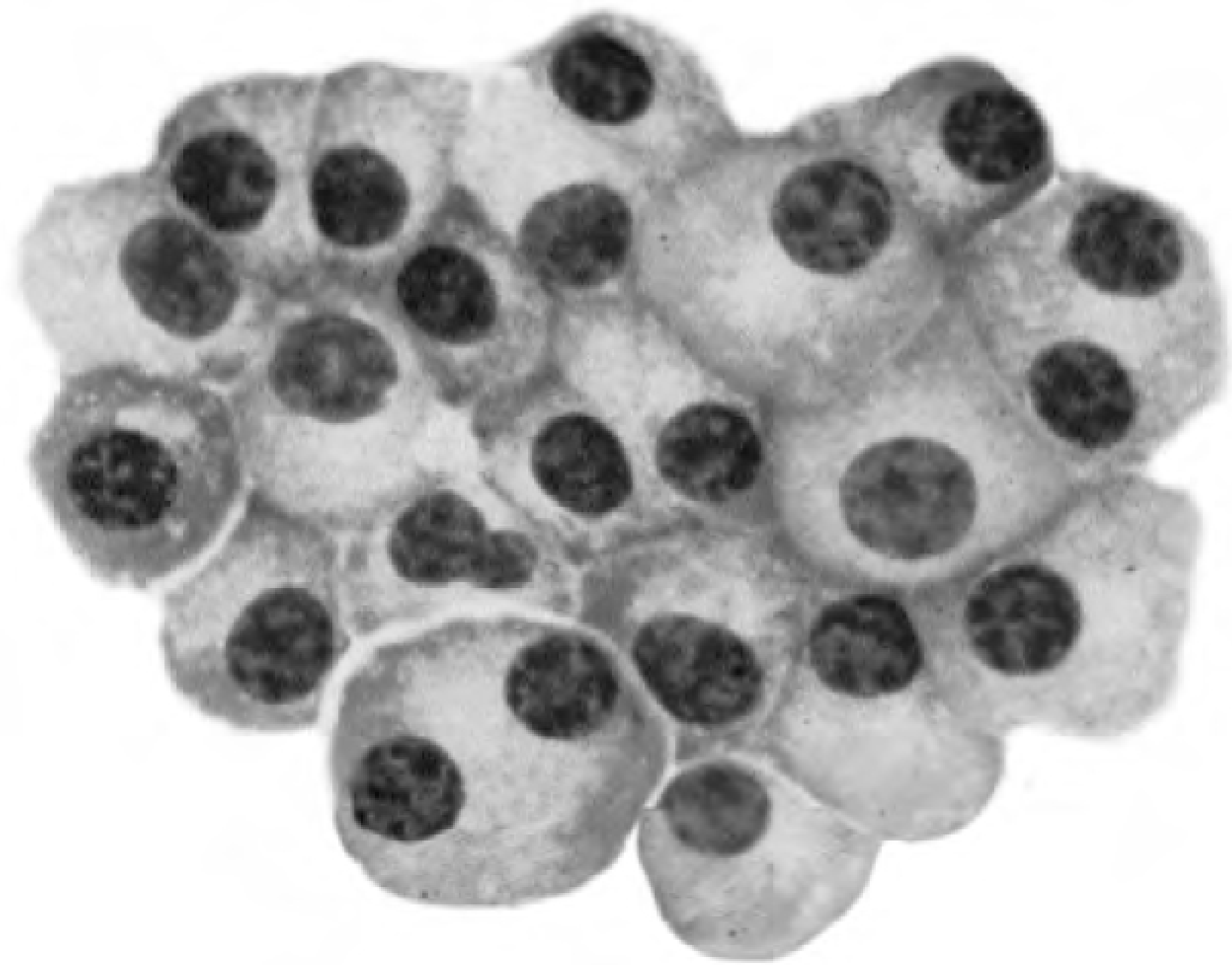
GİRİŞ

IMF Hastalık ve tedavi seçeneklerinin kısa gözden geçirmesi; patofizyoloji, klinik özellikler ve tedavi seçeneklerine dair tartışmaları içeren miyelom üzerine genel bir bakıştır. İçerik dahilindeki bilgilerin sağlık çalışanları ve hastalara yardımcı olması beklenmektedir.

MİYELOM NEDİR?

Miyelom, kemik iliğindeki plazma hücrelerinin kanseridir. Miyelom, multipl miyelom ve plazma hücreli miyelom ile eş anlamlıdır. Malign plazma hücreleri (bkz. şekil 1) ya da miyelom hücreleri kemik iliğinde toplanır. Miyelomun başlıca özellikleri, miyelom hücrelerinin kemik iliğinde anormal birikmesinden kaynaklanır ve şunları içerir:

- Anemi ve/veya düşük beyaz küre veya trombosit sayıları ile beliren normal kemik iliği fonksiyonun bozulması
- Kemik iliği kavitesini çevreleyen kemiğin invazyonu ve yıkımı

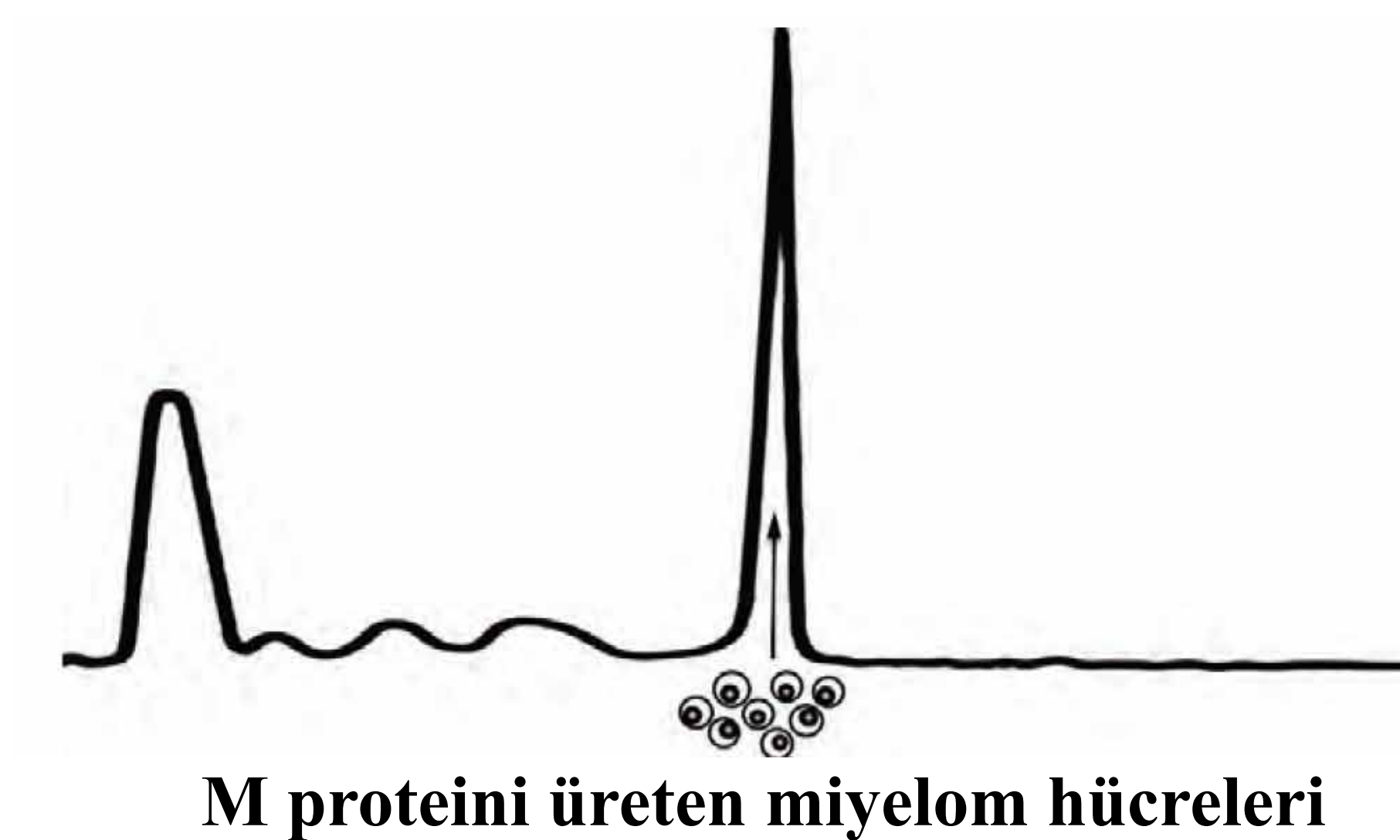


ŞEKİL 1: Miyelom Hücreleri

MİYELOM HÜCRELERİ TARAFINDAN MONOKLONAL PROTEİN ÜRETİMİ

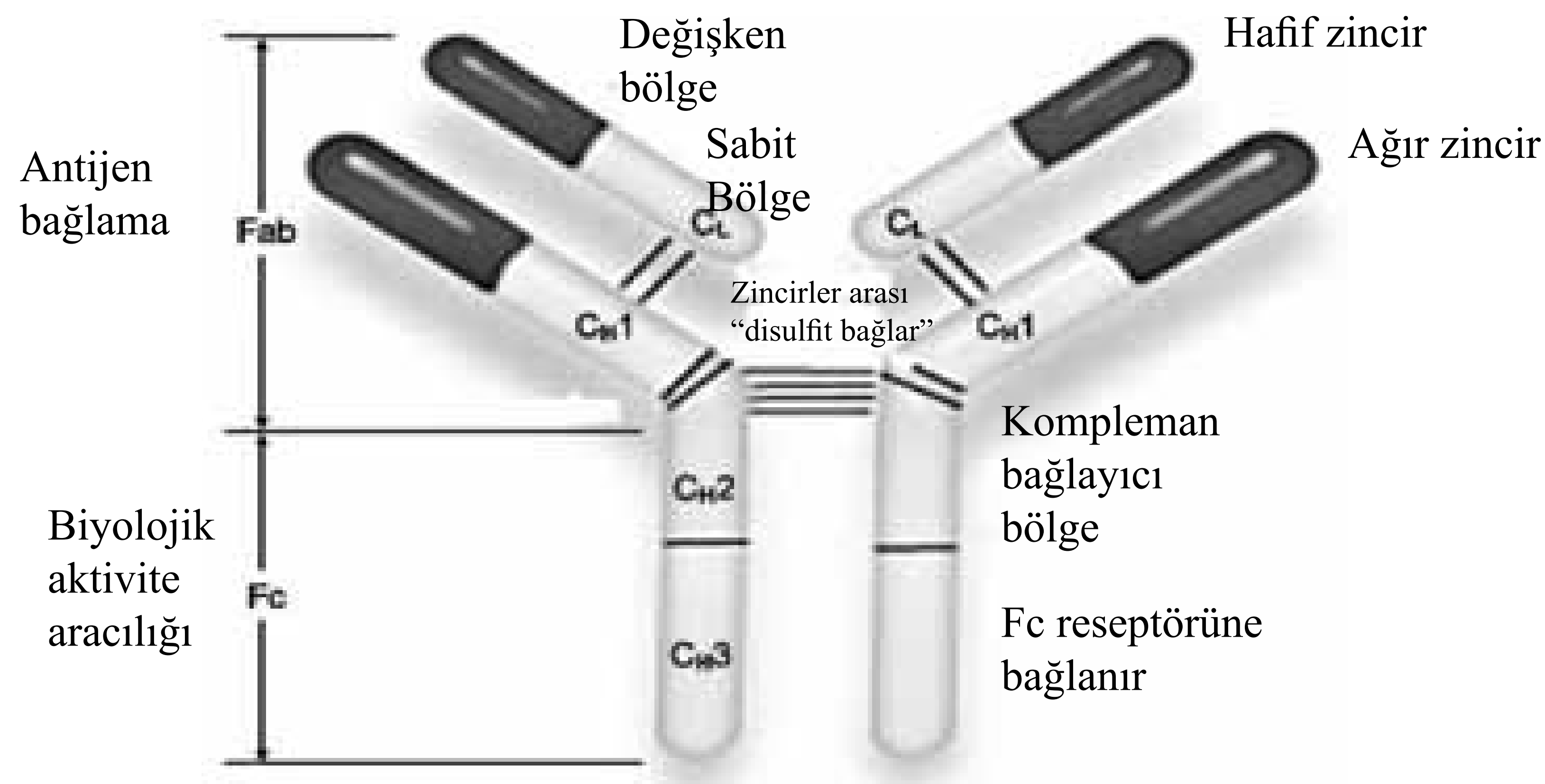
Miyelom hücrelerinin karakteristik özelliği, monoklonal proteinin üretilmesi ve bunun kan ve/veya idrara salınmasıdır (ya da sekresyonu). Miyelom hücreleri tarafından üretilen monoklonal proteinin miktarı hastadan hastaya büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir. Miyelomu değerlendirirken, hastanın miyelom hücrelerinin yüksek miktarda mı yoksa düşük miktarda mı protein ürettiğini, veya kan ya da idrara protein sekrete edip etmediğini bilmek çok önemlidir. Protein düzeyi ile kemik iliğindeki miyelom miktarı arasındaki ilişki bilindiği takdirde, belli bir protein düzeyi ile miyelom tümör yükü arasındaki ilişkiyi anlamak ve yorumlamak mümkün olabilmektedir. Monoklonal protein aynı zamanda M-proteini, M-komponenti, miyelom proteini, paraprotein ya da ani protein artışı (spike) olarak da adlandırılmaktadır. Monoklonal proteine spike denmesinin sebebi, proteinleri ayırmak ve belirlemek için kullanılan bir laboratuvar tekniği olan protein elektroforezinde görünme şeklinden dolayıdır.

ŞEKİL 2: MONOKLONAL SPIKE

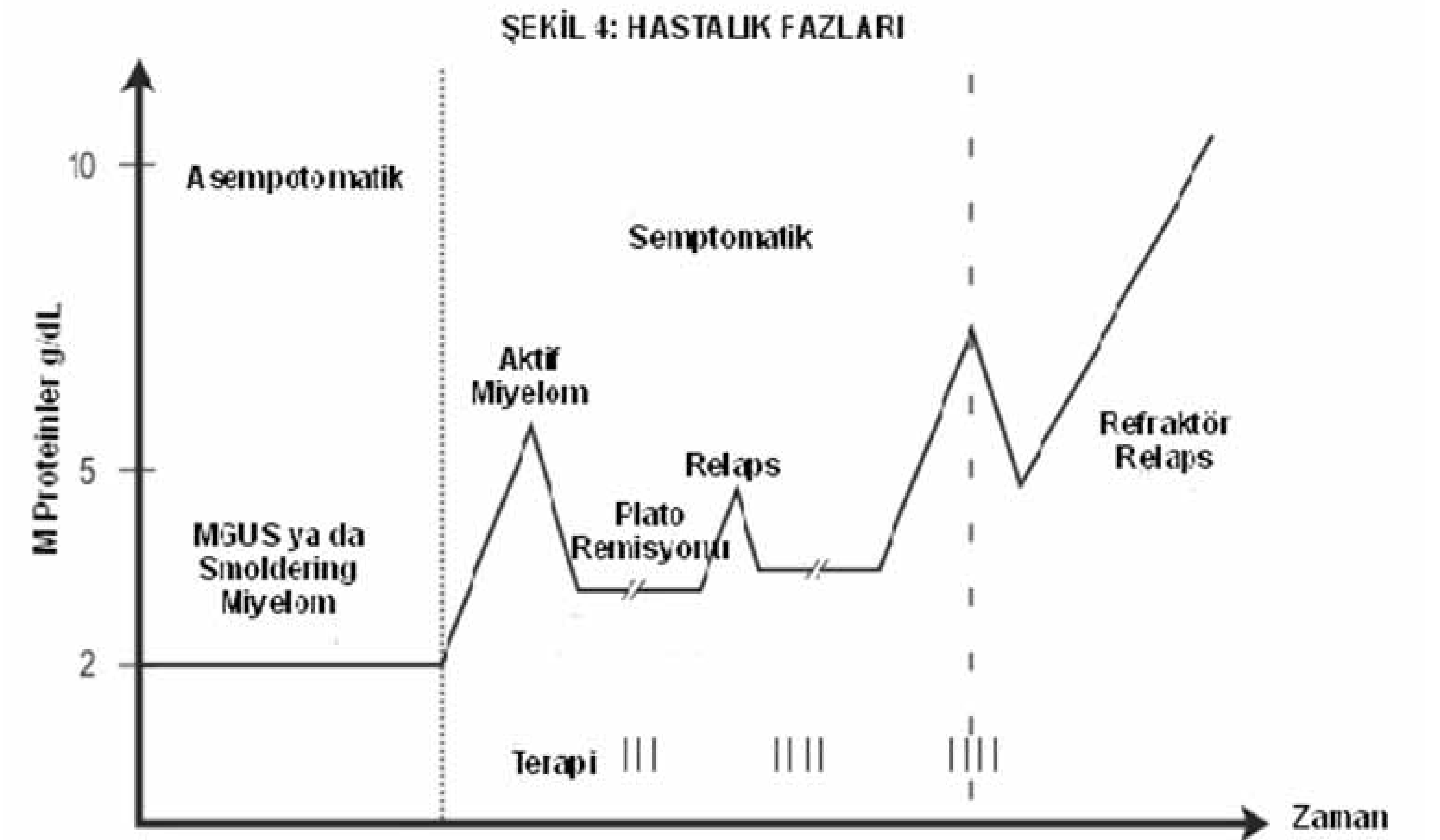


2) Monoklonal protein, bir immüoglobulindir ya da bir immüoglobulinin komponenti/parçasıdır. Şekil 3, normal bir immüoglobulin molekülünün yapısını göstermektedir. Miyelom hücrelerinde immüoglobulin üretiminden sorumlu genlerde bir ya da daha fazla mutasyon meydana gelmektedir. Miyelom proteinleri bu yüzden anormal bir aminoasit dizilimi ve protein yapısına sahiptir. Tipik olarak immüoglobulinin normal antikor fonksiyonu kaybolmuştur ve molekülün 3 boyutlu yapısı anormal olabilmektedir. Artmış anormal immüoglobulin üretimi birkaç sonuç doğurmaktadır:

- Aşırı M-proteini kanda birikir ve/veya monoklonal spike olarak idrarla atılır.
- Anormal monoklonal molekül birbirine ve/veya kan hücreleri, kan damar duvarları ve diğer kan komponentleri gibi farklı dokulara bağlanabilir. Bu sayede kan akımı ve dolaşımı azalır, sonucunda hiperviskozite sendromu oluşur (aşağıda tartışılacaktır).



- Tam bir immüoglobulin molekülü oluşturmak için ağır zincirlerle birleşmesi gereken hafif zincirlerden, vakaların yaklaşık %30 'unda daha hafif bir zincir üretilmektedir. Bu aşırı hafif zincirler Bence Jones proteinleri olarak adlandırılır. (bkz. Tarihçe bölümü) Serbest Bence Jones proteinlerinin 22.000 daltonluk bir molekül ağırlıkları vardır ve idrara geçebilecek kadar küçüktürler.
- Anormal monoklonal proteinlerin aynı zamanda aşağıdakiler gibi birkaç farklı özellikleri de mevcuttur:
 - Normal pıhtılaşma faktörlerine bağlanarak bağlandığı faktöre bağlı olarak kanama ya da pıhtılaşma eğiliminde artışa veya flebite neden olmak
 - Sinirlere bağlanarak nöropatiye ya da dolaşan hormonlara bağlanarak metabolik bozukluklara neden olmak



- Serbest Bence Jones proteinleri aynı zamanda birbirlerine ve/veya diğer dokulara bağlanabilmektedir (bütün immünoglobulin molekülü gibi). Bu durumda nihai sonuçlar

1. Amiloidoz: Bence Jones hafif zincirlerinin oldukça simetrik ve beta kıvrımlı şekilde çapraz bağlantılar yaptığı ve bunların böbrek, sinirler ya da kalp dokusu gibi çeşitli dokularda depolandığı bir hastalıktır; veya

2. Hafif zincir depo hastalığı (LCDD): Hafif zincirler daha dağınık şekilde birikir ancak en sık göz ve böbreklerin küçük kan damarlarında görülür.

Aynı zamanda hem ağır hem de hafif zincirlerin fragmanlarını kapsayan birikme ihtimali de söz konusudur. Buna ise Monoklonal İmmünoglobulin Depo Hastalığı (MIDD) denir.

Rutinkantestlerinin,miyelomlukannumunelerininhiperviskozitesi ya da “yapışkanlığı”ndan dolayı otomatik kimyasal analizörlerde çok garip sonuçlar verebileceğini bilmek önemlidir.

AÇIKLAMALI TARİHÇE

Miyelomlu bir hastanın idrarındaki garip bir protein üzerine çalışma yapan ilk kişi Dr. Henry Bence Jones'tur. Dr. Bence Jones'un dikkatini çeken, kaynatma ile çözünen ve soğutma ile tekrar presipite olan bir idrar proteindir:

“Bence Jones” hafif zincirleri. Daha sonra ise hastanın çok garip bir kemik hastalığının olduğu anlaşılmıştır: miyelom. Aşağıda multipl miyelom ve ilgili hastalıkların araştırma ve tedavisine yönelik kısa bir özet

bulunmaktadır:

1844 - 1850 İlk miyelom tanımı “mollities ve fragilitas ossium” (yumuşak ve frajil kemikler)” olarak yapılmıştır. İlk hasta olan Thomas Alexander McBean, Londra'daki Harley Street danışmanı olan Dr. William Macintyre tarafından 1845 yılında teşhis edilmiştir. Dr. William'ın farkına vardığı olağan dışı idrar sorunu, bulgularını 1848'de yayınlayan Dr. Henry Bence Jones tarafından bütünüyle incelenmiştir. 1846'da, bir cerrah olan Mr. John Dalrymple, hastalıklı kemikte daha sonra plazma hücreleri olduğu gösterilen hücrelerin bulunduğunu göstermiş ve bunu yayınlamıştır. Dr. Macintyre Bence Jones miyelomu olan bu vakanın tüm detaylarını 1850'de yayınlamıştır. Dr. Samuel Solly'nin 1844'de benzer bir miyelom vakasını (Sarah Newbury) yayınladığı ancak bunun herhangi detaylı bir idrar çalışmasını içermediği bilinmektedir.

1873 : Rustizky kemikte multipl plazma hücrelerinin varlığına işaret ederek “multipl miyelom” terimini kullanmıştır.

1889 : Otto Kahler, multipl miyelomun detaylı bir klinik açıklamasını yayınlamıştır: “Kahler hastalığı”.

1890 : Ramon y Cajal, plazma hücrelerinin ilk kesin mikroskobik tanımını yapmıştır.

1900 : Wright, multipl miyelom hücrelerinin plazma hücreleri olduğunu keşfetmiştir.

1903 : Weber, miyelomlu kemik hastalığının direkt röntgenlerde görüldüğünü fark etmiştir.

1903 : Weber, kemik iliğindeki plazma hücrelerinin miyelomlu kemiğin yıkımına neden olduğunu düşünmüştür.

1930 : Miyelomun rutin tanısı, kemik iliği aspiratlarının ilk kez geniş bir ölçekte kullanıldığı 1930'lara kadar zordu. Ultrasantrifüj ve serum/idrar protein elektroforezinin geliştirilmesi ile hem tarama hem de tanı kolaylaşmıştır.

1953 : immünelektroforez, monoklonal miyelom proteinlerinin kesin belirlenmesine imkan sağlamak amaçlı geliştirilmiştir. İmmünfiksasyon, daha sensitif bir yöntem olarak geliştirilmiştir.

1956 : Korngold ve Lipari, Bence Jones (BJ) proteinlerinin anormal serum proteinleri gibi normal serum gamma globülin ile ilişkili olduğunu fark etmişlerdir. Bu kişilerin şerefine, iki farklı Bence Jones proteini tanımlanmıştır: kappa (κ) ve lambda (λ veya L).

1958 : USSR'de sarkolizinin keşfi. Bundan melfalan (Alkeran) türetilmiştir. Tedavi ilk kez mümkün hale gelmiştir.

1961 : Waldenström, monoklonal ve poliklonal gammapatilerin ayrımının önemini vurgulamıştır. IgM monoklonal proteinleri miyelomdan farklı olarak makroglobulinemi ile ilişkilendirmiştir.

1962 : Bergsagel tarafından miyelomun melfalan (Alkeran) ile ilk başarılı tedavisi.

1964 : Korst tarafından miyelomun siklofosfamid (Cytosan) ile ilk kez başarılı şekilde tedavi edilmesi. Siklofosfamid sonuçlarının melfalan sonuçları ile benzer olduğu kanıtlanmıştır.

1969 : Alexanian tarafından melfalan ile prednizon kombin edilmiş ve bu kombinasyonun tek başına melfalandan daha iyi sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir.

1975 : Miyelomda Durie/Salmon evreleme sistemi geliştirilmiştir. Hastalar kemoterapinin faydalarını değerlendirmek için farklı hastalık evrelerine sınıflandırılmıştır (I, II, III, A veya B).

1976-1992: MP'ye karşı üstünlükleri gösterilen M2 rejimini (VBMCP), VMCP-VBAP ve ABCM gibi çeşitli kemoterapi ajanlarının kombinasyonları denenmiştir. Ancak 1992'de yapılan bir meta-analiz (Gregory) ile tüm kombinasyonların denk sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

1979-1980: Etiketleme endeksi (büyüme fraksiyon analizi), ilk kez miyelom ve benzeri hastalıklarda bir test olarak kullanıma girmiştir. Miyelomun stabil remisyonu ya da plato fazı tanımlanmıştır. Bu periyot, kemik iliğinin rezidü plazma hücrelerinin büyüme fraksiyonunun (%LI) sıfır olduğu dönemdir.

1982 : Fefer ve Osserman, miyelom tedavisi için ikizler arası transplantasyon gerçekleştirmiştir.

- 1983:** Serum beta-2 mikroglobulin ilk kez prognostik bir test olarak kullanılmaya başlanmıştır (Bataille, Child ve Durie).
- 1984:** Barlogie ve Alexanian VAD kemoterapi rejimini tanıtmışlardır.
- 1984 - 1986** Çeşitli araştırmacılar tarafından multipl miyelomda ilk allojenik transplantasyon bildirileri yayınlanmıştır.
- 1986 - 1996** Çeşitli araştırmacılar tarafından kök hücre kurtarılmasıyadaotologkemikiliği eşliğindeyüksek doz tedavileri değerlendiren geniş ölçekli çalışmalar yayınlanmıştır. Hem tek (McElwain) hem de çift (Barlogie) transplant işlemleri gerçekleştirilmiştir.
- 1996 - 1996** - Standart kemoterapiye karşı kemik iliği transplantasyonu eşliğinde yüksek doz tedavinin olası faydalarını gösteren ilk randomize çalışma (Attal).
- Plasebo ile bifosfonat pamidronatı (Aredia) karşılaştıran ve kemik sorunlarında (iskelet ile ilişkili olaylar) azalmayı belirleyen ilk çalışma.
- 1997 :** Virüslerin miyelomu tetikleyebileceğine dair ilk kanıtlar. Miyelom, HIV ve hepatit C’li hastalarda daha sıktır. HHV-8, kemik iliği dendritik hücrelerinde bulunmuştur. SV40 kansere sebep olan maymun virüsü için spesifik olan bir RNA kanda bulunmuştur.
- 1998 :** - Otolog ve allojenik transplantasyon eşliğinde yüksek doz kemoterapinin rolü üzerine devam

eden araştırmalar. Fayda görmesi muhtemel hasta popülasyonu ve ne kadar fayda görüldüğü belirsiz kalmıştır. İndüksiyon tedavisinin bir kısmı olarak uygulanan transplantasyonun, ilk relaps sonrası gerçekleştirilen transplantasyon ile benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

- Kromozom 13 delesyonlarının transplantasyon ve diğer bazı tedaviler için kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

- Remisyon süresini uzatarak prednizonun iyi bir yardımcı idame ajanı olduğu yeni çalışmalar ile de tekrar doğrulanmıştır. Aynı şekilde remisyon süresinin uzatılmasında alfa interferonun da faydasının olduğu gösterilmiştir.

1999 : Relaps/refrakter hastalığı olanlarda talidomidin etkili bir anti-miyelom ajanı olduğu gösterilmiştir.

• “Graft vs miyelom” etkisini meydana getirmek için “mini allojenik” transplantasyonun daha az toksik bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

• Tek ile çift otolog transplantasyonu karşılaştıran randomize bir Fransız çalışması ile bunların arasında fayda açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir.

• Uzun dönemli takipler ile, 2 yıl devam edilen Aredia tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir.

2000 : Miyelom tedavisinde ilk kaz umut veren yeni yaklaşımlar söz konusu olmuştur. Yeni klinik yaklaşımlar arasında; talidomid analogları (Revlimid® gibi), uzun etkili adriyaminin analogları (doxorubicin, Doxil® gibi), arsenik trioksit (Trisenox®), anti-anjiyogenez ajanlar (VEGF tirozin kinaz in-

hibitörü gibi), hücre adezyonunu engelleyen ajanlar ve proteasome inhibitörleri (VECADE® gibi) yer almaktadır.

- 2001 :** Miyelom ve ilgili hastalıklar için yeni sınıflandırma sistemi önerilmiştir (bkz. aşağıdaki tablo 1)
- Yeni prognostik faktörler veya evreleme sistemleri önerilmiştir:
 - o SWOG (Southwest Oncology Group), serum albümini ve beta 2 mikroglobuline dayanarak hastalığı 4 gruba böler.
 - o IFM (French Study Group), serum beta 2 mikroglobulin ile, FISH analizi sayesinde belirlenen kromozom 13 anormalliklerinin varlığı/yokluğuna dayanarak vakaları 3 gruba böler.
- 2002 :**
- BORTEZOMİD (faz III, millennium) ve Revlimid (faz III, Celgene) dahil olmak üzere yeni ajanların etkinliğinde dair kanıtlar.
 - Dekzametazon ile kombine edilen talidomidin miyelomun ön basamak tedavi olarak kullanılması durumunda yaklaşık olarak %70 yanıt oranları gözlenmiştir.
 - Birleşik Krallık'daki MRC, yıllık ASH (Amerika Hematoloji Topluluğu) toplantısında ototransplantasyon sonuçlarını bildirmiştir. Özellikle yüksek serum beta 2 mikroglobulin düzeylerine sahip hastalarda (>7.5 mg/L) genel bir fayda gösterilmiştir.
- 2003 :**
- En az 2 tedaviye rağmen relaps haldeki miyelom tedavisi için Bortezomib, eski ismi PS-341), FDA tarafından onaylanmıştır.
 - MRC ototransplantasyon sonuçları ile standart doz

kemoterapiye üstünlük gösteren ikinci randomize veriler söz konusu olmuştur.

- 4 yıldan fazla takip süresi sonunda, tek ile çift transplantasyonu karşılaştıran IFM çalışmasının sonuçları doğrultusunda, çift transplantasyonun daha faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak, ilk transplantasyon sonrası tam remisyonda olan hastalarda bariz bir fayda farkı söz konusu olmamıştır. Çift transplantasyonun genel etkinliğine ilişkin diğer sorular ise halen cevapsızdır.
- Little Rock Grubu (Shaugnessy/Barlogie), miyelomdaki kemik hastalığının DKK-1 adı verilen belirli bir proteinin üretilmesi ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür.

- 2004 :**
- Daha önceden tedavi edilmemiş miyelomda tek başına dekzametazon ile dekzametazon + talidomid karşılaştıran randomize ECOG çalışmasının sonuçları itibarıyla, sırası ile %41 ve %59 oranında yanıt oranları söz konusu olmuştur (ECOG kriterleri).
 - Bortezomid ile dekzametazonu karşılaştıran çok merkezli ve randomize bir çalışmanın sonuçları itibarıyla, Bortezomid'in üstünlüğü gösterilmiştir (detaylar açıklanacaktır).
 - Temel ilaç olarak verilen Bortezomid'in erken sonuçları harikadır: Bortezomid /dekzametazon ile %83 ve Bortezomid /adriyamisin/dekzametazon ile %94 yanıt oranları ile birlikte, başarılı transplantasyon ve aşılama ile kök hücrelerinde olumlu sonuçlar.
 - Yeni bir miyelom evreleme sistemi tanınmıştır: ISS (International Staging System). Bakınız sayfa 16.

- 2005 :**
- İki büyük faz III çalışması ile relaps miyelomda dekzametazon+Revlimid®'in (lenalidomid), tek başına dekzametazondan daha üstün olduğu gösterilmiştir (progresyona kadar geçen süre >15'a karşı 5 ay, FDA onayı 2006'da beklenmektedir).
 - Bortezomid'in, herhangi bir tedavi sonrası olmak koşuluyla FDA tarafından miyelom hastalarında kullanımı onaylanmıştır.
 - Uluslararası Miyelom Kurumu'nun (IMF) Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu tarafından geliştirilen Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) yayınlanmıştır (bkz. sayfa 16). Tedavi faydasını değerlendirmek için yeni yanıt kriterleri 2006'nın erken dönemlerinde geliştirilmiş ve yayınlanmıştır.
 - Çeşitli yeni ajanlar geliştirilmekte. Isı-şok proteini-90 inhibitörleri faz I-II çalışmalara girmektedir.
 - Talidomidin standart melfalan/prednizon rejimenine eklenmesi sonucunda önemli ek fayda sağlanmıştır. Birkaç destekleyici çalışma halen devam etmektedir.

- 2006 :**
- Lenalidomid önceden en az 1 tedavi alan miyelom hastalarında dekzametazon ile kombine şekilde FDA tarafından onaylanmıştır.
 - Çeşitli yeni ajanların geliştirilmesi devam etmektedir.
 - Tedaviyi değerlendirmek için yeni yanıt kriterleri yayınlanmıştır.

- 2007 :**
- En az bir tedavi alan hastalardaki relaps ya da refrakter miyelom tedavisi için FDA (Amerikan İlaç Dairesi) Bortezomid + Doxorubicin'in kullanımı

için ek NDA kabul etmiştir. Yeni tanı alan miyelom için talidomid/dekzametazon ile karşılaştırılan talidomid/dekzametazon+ Doxorubicin faz III aşamasındadır.

- Gelişim aşamasında olan yeni ajanlar: ısı-şok proteini-90 inhibitörleri, yeni proteosome inhibitörleri ve yeni arsenikli formüller. Bazı yeni tedavilerin, bazı yüksek risk faktörlerini alt edebileceğine dair kanıtlar oluşmaktadır.

- 2008 :**
- Talidomid, "MPT"(melfalan/prednizon/talidomid) rejimeninin bir parçası olarak EMEA tarafından Avrupa'da temel tedavi olarak onaylanmıştır.
 - Bortezomid, "VMP" (Bortezomid /melfalan/prednizon) rejimeninin bir parçası olarak FDA tarafından Birleşik Devletler'de temel tedavi olarak onaylanmıştır.
 - Birçok yeni ilaç geliştirilmektedir ve çalışmalar devam etmektedir. İkinci jenerasyon proteasome inhibitörü olan karfilzomib (Proteolix 171) ilk çalışmalar sonucunda umut verici bulunmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Miyelom, ABD’de tüm kanserlerin yaklaşık olarak %1’ini oluşturacak şekilde 3-4/100.000 oranında görülmektedir. Amerikan Kanser Topluluğu, her yıl yaklaşık 20.000 Amerikalı’nın miyelom tanısını alacağını ön görmektedir. Bu hastalık için şu an Amerika’da 100.000 kişi tedavi altındadır. Miyelom, Afro-Amerikanlar’da Kafkasyalılar’a oranla daha sık görülmektedir. Örneğin, Los Angeles’ta Afro-Amerikanlar’daki miyelom insidansı 9.8/100.000 iken, burdaki Kafkasyalılar’da ise bu insidans 4.3/100.000 şeklindedir. Bu insidans, Çin’de <1/100.000, sanayileşmiş Batılı ülkelerde ise 4/100.000 olacak şekilde ülkeden ülkeye büyük değişkenlik göstermektedir. Erkek/kadın oranı 3:2’dir. İnsidans yaşla artış gösterir. Daha iyi tanısal teknikler ve genel popülasyonun daha yaşlı hale gelmesi ile son birkaç dekattaki insidans artışı kısmen açıklanabilmektedir. 55 yaşın altındaki kişilerde görülen sık miyelom eğilimi sonucunda son 60 yıldaki çevresel faktörler önem kazanmaktadır. Yeni yapılan birkaç çalışma miyelom, MGUS ve ilgili hastalıkların nedenlerini ve bunları predispoze eden faktörleri ele almaktadır. İtfaiyeciler, toksik maruziyeti olan bazı meslek grupları ve obez kişiler miyelom açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Ağır metaller ve/veya kimyasallar ile kontamine olmuş deniz ürünlerini yemek, miyeom için bir risk faktörü oluşturabilmektedir. Bağışıklık sistemi sorunları ve enfeksiyonlar gibi diğer tıbbi durumlar bu faktörleri tetikleyebilmektedir ve/veya hastalığın altında yatan sebep olabilir.

Birkaç çalışma ise miyelom için genetik risk faktörleri üzerine odaklanmıştır.

TABLO 1
Miyelom ve ilgili monoclonal gammopatilerin tanımları

ESKİ İSMİ	YENİ İSMİ	TANIM
MGUS (Belirlenemeyen önemi olan monoclonal gammopati)	MGUS (değişiklik yok)	- Monoklonal protein mevcuttur. - Altta yatan hastalık durumu yoktur
SİNSİ veya UYKU HALİNDEKİ MİYELOM	ASEMPTOMATİK MİYELOM	MGUS’dan daha yüksek bir hastalık derecesi söz konusudur ancak halen belirti ya da organ hasarı yoktur.
MİYELOM	SEMPATOMATİK MYELOMA	Monoklonal protein vardır ve bir ya da daha fazla organ hasarının “CRAB” özelliği mevcuttur

*Organ hasarı “CRAB” olarak sınıflandırılmaktadır
 C - kalsiyum yüksekliği (>10 mg/L)
 R - renal disfonksiyon (kreatinin >2 mg/dL)
 A - anemi (hemoglobin <10 g/dL)
 B – kemik hastalığı (litik lezyonlar veya osteoporoz)
 Semptomatik miyelom tanısı için bir ya da daha fazlası gerekmektedir.

PATOFİZYOLOJİ

Miyelom hücrelerinin kontrol edilemeyen büyümesinin birkaç sonucu olmaktadır bunların arsında; iskelet yıkımı, kemik iliği yetmezliği, artmış plazma hacmi ve viskozitesi, normal immünglobulin üretiminin baskılanması ve böbrek yetmezliği vardır. Bununla birlikte, MGUS konusunda tartışıldığı üzere

hastalık yıllarca asemptomatik kalabilmektedir. Semptomatik dönemde ise en sık şikayet kemik ağrısıdır.

Serum ve/veya idrar M-proteini, tanı anında yüksektir ve yükselme eğilimindedir. (Lütfen unutmayın: M; tam olarak aynı olmayan ancak eş anlamlı olarak kullanılan monoklonal, miyelom, monoklonal immünoglobulin ve M-komponenti için kullanılmaktadır.). Miyelom hastalarındaki genel hastalık seyri şekil 4’de gösterilmiştir. Yanıt ve remisyonun sıklıkla birçok periyodunun olduğunu bilmek önemlidir. Miyelomun patofizyolojisi tablo 2’de şematik olarak özetlenmiştir.

KEMİK HASTALIĞI

Miyelomun ilk tanındığı 1844 yılından itibaren anormal protein varlığının kemik yıkımı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Söz konusu mekanizmaların anlaşılması oldukça yakın bir geçmişe uzanmaktadır. İlk ipucu, hem miyelom hücrelerinin hem de artmış osteoklast sayısının kemik yıkımının görüldüğü yerlerde söz konusu olmasıdır. Mekanizmalarının anlaşılması, miyelom hücrelerinin IL-1beta, IL-6 ve TNF-alfa gibi lokal sitokinlerin; MIP-1alfa gibi kemokinlerin ve av beta3 integrin gibi hücre-hücre adezyon süreçlerinin (ki hepsi artmış osteoklast sayısı ve aktivitesinin yapımında yer almaktadır) belirlenmesi için ürettikleri osteoklast aktive edici faktörler (OAFs) üzerine gerçekleştirilen bir gözlem sonrası sağlanabilmiştir. En son olarak ise kritik bir osteoklast aktivasyon mediyatörü olan RANK ligandı (RANKL) adı verilen bir molekül tanımlanmıştır. Çalışmalar, RANKL’ın spesifik inhibitörleri olan ve ikisi

için de laboratuvar çalışmaları ve klinik deneyler sonucunda umut verici veriler elde edilen RANK.Fc ve osteoprotegerin’in (OPG) klinik etkinliklerini değerlendirmek için gerçekleştirilmektedir. Tamamıyla yeni bir bulgu ise, Little Rock grubu tarafından fark edilmiştir ve litik kemik hastalığının DKK-1 adı verilen bir proteinin lokal üretimi ile ilişkili olduğudur. Bu da yeni terapötik stratejiler için bir diğer hedeftir.

Osteoklastların aktivasyonunun yanı sıra miyelomlu kemiğin bir diğer özelliği de, yeni kemik üretimi ve kemik iyileşmesinden sorumlu olan osteoblastların inhibisyonudur. Osteoklast ve osteoblast fonksiyonlarının “birlikteliği”, normal kemik yenilenmesi ve onarımından sorumludur. Miyelomda bu birlikteliği bozan sorumlu mekanizmalar ise henüz araştırılmaktadır. Önemli ve yeni bir gözlem ise kolesterol düşürücü statinlerin (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri: Lipitor®, Mevacor® gibi) osteoblast aktivitesini arttırdığı ve kemik iyileşmesini kolaylaştırdığıdır.

Ek olarak Bortezomid’in (bkz. relaps tedavisi) kemik iyileşmesini attırdığı ve aynı zamanda güçlü bir anti-miyelom ajan olduğu gösterilmiştir. Miyelomda bu tür ajanların faydalarının araştırılmasına yönelik çalışmalar halen devam etmektedir.

ANEMİ

Anemi, miyelomun karakteristik bir özelliğidir. İlikteki kırmızı küre öncülerinin basit fiziksel deplasmanı bariz şekilde bir etken olsa da, mikro-çevresel sitokin ve adezyon moleküllerinin spesifik şekilde kırmızı küre üretimini inhibe etmesi daha

geçerli bir açıklama olarak düşünülmektedir.

TABLO-2, Patofizyolojinin şeması

İskelet bulguları

- Tekli ya da çoklu osteolitik lezyonlar
- Yaygın osteoporoz (osteopeni)

Kemik yıkımının ilişkili etkileri

- Artmış serum kalsiyumu
- Hiperkalsiüri (kalsiyum idrarda artar)
- Kemik kırıkları
- Boy kaybı (vertebral çökmeler) İskelet-dışı Miyelom (Nadirdir)
- En sık baş/boyunda olmak üzere yumuşak doku tutulumu (ör: nazofarenks); aynı zamanda karaciğer, böbrek ve diğer yumuşak dokularda

Periferik kan

- Anemi
- Anormal pıhılaşma
- Lökopeni
- Trombositopeni
- Plazma hücreli lösemi
- Dolaşımda bulunan monoklonal B lenfositleri (miyelom hücrelerinin öncüleri)

Plazma Protein Değişiklikleri

- Hiperproteinemi (artmış protein)
- Hipervolemi (genişlemiş hacim)
- Monoklonal immunglobulinler (IgG, IgD, IgA, IgM, IgE, ya da sadece hafif zincirler)
- Azalmış anyon açığı (düşük serum sodyumu)
- Artmış serum β 2-mikroglobulini
- Azalmış serum albumini
- Artmış serum IL-6 ve C-reaktif protein (CRP)

Böbrek Anormallikleri

- Proteinüri, lökosit ya da eritrositsiz çökeltiler
- Asidozlu tübüler disfonksiyon
- Üremi (böbrek yetmezliği)
- Amiloidoz ve renal disfonksiyon

TNF-alfa, eritropoiezin önemli bir inhibitörü olarak bilinmektedir; ancak aktif miyelom, sadece anemi değil, aynı zamanda nötropeni ve garip şekilde bazen artmış ya da azalmış trombosit sayıları ile sonuçlanan karmaşık bir tablo ile sonuçlanabilmektedir. Artmış trombosit düzeylerinden en çok sorumlu olan etken ise interlökindir (IL-6). Aynı zamanda bazofil, eozinofil ve monosit sayılarında artış da söz konusu olabilmektedir. Anemide düzelme, miyelomun başarılı tedavisi ile gerçekleşebilir ve rekombinant eritropoietin kullanımı ile arttırılabilir.

BÖBREK BOZUKLUĞU

Böbrek fonksiyonlarının bozulması miyelom hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Ancak bu, her hastada bu sorunun görüleceği anlamına gelmemektedir. Bazı hastalarda başlıca Bence Jones hafif zincirleri olmak üzere miyelom proteinleri, Fanconi sendromu adı verilen bir antitenin metabolik etkileriyle sonuçlanan selektif tübüler hasar ya da amiloid olarak depolanan miyelom proteinlerinin etkileri ile birlikte, çökmüş hafif zincirlerin geniş kümeleşmesiyle oluşan tübüler hasar gibi çeşitli mekanizmalar ile böbrek bozukluğuna yol açmaktadırlar. Fanconi sendromu, idrara aminoasit ve fosfat sızıntısı ile sonuçlanan böbrek tübüllerinde selektif hasar, ve bu sebeple metabolik kemik hastalığı ile karakterize bir hastalıktır.

Multipl miyelom hastalarındaki böbrek bozukluğu ile ilişkili diğer önemli faktörler arasında artmış kalsiyum ve/veya ürik asit düzeyleri, enfeksiyonlar ve nefrotoksik antibiyotikler, NSAİİ'ler veya tanısal işlemler için kullanılan kontrast maddelerin etkileri yer almaktadır. Bir diğer önemli bulgu ise MRI ile kullanılan kontrast madde olan Gadolinium'un olası toksik

etkisidir. Böbrek problemi olan hastalar, bu konuyu hekimleri ile görüşmelidirler. Miyelom hastalarının bu potansiyel böbrek hasarından haberdar olmaları ve gerekli sıvı alımını almaları, söz konusu faktörlerin böbrek hasarlarından korunmak için oldukça önemlidir.

DİĞER ORGAN BOZUKLUKLARI

Miyelom hücreleri kemik iliği ve/veya çeşitli hücrelerde birikir ve bir çok komplikasyona yol açabilir.

- Nörolojik etkiler: Sinir hücreleri, ya miyelom proteinlerinin sinirler (ör: miyelin kılıf) üzerindeki doğrudan antikor etkisi ya da amiloid fibrillerin sinirler üzerinde birikmesi sonucunda miyelom hastalarını sıklıkla etkilemektedir, böylece fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Bu etkiler, diyabetes mellitus gibi diğer nöropati sebeplerinden ayrımı gereken periferik nöropati ile sonuçlanabilmektedir. Enfeksiyona yatkınlık sebebiyle, en sık varisella zoster (Zona) ve Bell's palsy (kısmi yüz felci) olmak üzere sinir dokusunun viral enfeksiyonları oldukça sıktır.

-Plazmasitomlar: Plazmasitomlar; hem kemik hem de yumuşak dokularda sinirler, omurilik ve hatta beyin dokusunun kompresyonuna sebep olabilmektedir. Bu baskı etkileri sıklıkla acil durumlardır ve yüksek doz steroid, radyasyon tedavisi ya da cerrahi ile acil müdahale gerektirmektedir.

- Enfeksiyonlar: Miyelom hastalarında görülen kemik hastalığı yatkınlığı yanında belki de en karakteristik özellik enfeksiyonlara yatkınlıktır. Söz konusu enfeksiyon yatkınlığından sorumlu mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Kemik iliğinde aktif miyelom varlığı; normal bağışıklık fonksiyonunun ve antikor yanıtının (hipogammaglobulinemi ile belirir) bozulması ve T lenfosit ile monosit/makrofaj fonksiyonlarında kötüleşme ile sonuçlanabilmektedir. Bazı çalışmalar sonucunda aktive makrofajlardan salınan bir etkenin hem miyelom aktivitesini arttırdığı hem de normal immunglobulin üretimi ile T-lenfosit fonksiyonunu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.

Miyelom hastaları hem viral enfeksiyonlara, hem de pnömokok gibi kapsüllü bakteriler ile oluşan enfeksiyonlara yatkındırlar. Ancak nötropeni, yüksek doz kemoterapi etkisi ve implante kataterlerin (ör: Hickman katateri) lokal etkileri söz konusu olduğunda; her türlü bakteriyel, fungal ve fırsatçı enfeksiyon tedavi alan miyelom hastalarında görülebilmektedir.

MİYOLEM TİPLERİ

Üretilen monoklonal proteinin tipi hastadan hastaya değişmektedir. En sık rastlanan IgG'dir ve en nadir rastlanan IgE'dir. Tablo 3'te farklı miyelom tiplerinin yüzdeleri gösterilmektedir. Her bir tip farklı hastalık paternleri ile ilişkilidir. Örneğin IgA miyelomu daha çok kemik dışı hastalık ile ilişkiliyken (ekstramedüller hastalık), IgD miyelomu ise daha çok plazma hücreli lösemi ve böbrek hasarıyla ilişkilidir.

KLİNİK SEMPTOMLAR

Miyelom hastalarının yaklaşık %70'i başta sırt veya kaburgalarda olmak üzere değişen yoğunlukta ağrılar ile başvururlar.

Ani gelişen ağrı, vertebranın çökmesi ya da kırığı ile ilişkili olabilir. Genel kırgınlık ve halsizlik sık görülen bulgular arasındadır. Aşırı kilo kaybı ise nadirdir.

Nötropeni ve hipogammaglobulinemi, enfeksiyon ihtimalini arttırmaktadır. Pnömonokokkal pnömoni başvuru anında miyelomun klasik enfeksiyonu olsa da, streptokok ve stafilokok gibi bakteriler artık sıklıkla izole edilmektedirler. Hemafilus ve herpes zoster enfeksiyonları da yine görülebilmektedir.

TABLO 3
Monoklonal Protein tipleri (%)*

1.Serum	%	Toplam
IgG	52	75%
IgA	21	
IgD	2	
IgE	<0.01	
2. İdrar (Bence Jones ya da Sadece hafif zincirler) tip K ve λ		11%
3. İki ya da daha fazla monoklonal paraproteinler Sadece ağır zincirler (G ya da A) Monoklonal paraprotein yok	% 52 21 2 <0.01	2%
4. IgM (miyelom nadiren Waldenstrom makroglobulinemisi ile ilişkili olabilir)		12%
TOPLAM		100%
* Waldenstrom gibi MGUS ve miyelomun farklı tiplerini içermektedir Kaynak: Pruzanski ve Ogryzlo tarafından 1970’de toplanan ve analiz edilen 1827 miyelom hastasının verileri		

Geleneksel olarak hastaların tanı anında %30’unda görülen hiperkalsemi; yorgunluk, susuzluk ve mide bulantısına sebep olmaktadır. Kalsiyum tuzlarının çökmesi sonucunda böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gözlenebilir. Önemli olarak son yıllarda, muhtemelen daha erken tanı koymaya bağlı olarak yeni tanı alan hastalarda görülen hiperkalsemi oranları %10-15’e düşmüştür. Yüksek miyelom proteini düzeylerine bağlı olarak gelişen hiperviskozite; çürükler, burun kanaması, buğulu görme, baş ağrısı, gastrointestinal kanama, uyku hali ve sinir dokusuna azalmış kan akımı ve oksijen sunumu ile oluşan çeşitli iskemik nörolojik semptomlara yol açmaktadır. Hiperviskozite, miyelomlu hastaların %10’ndan daha azında görülürken, Waldenström makroglobulinemili (IgM paraproteini veya M-komponenti) hastaların yaklaşık %50’sinde söz konusudur. Artmış kanama eğilimi trombositopeni sebebiyle oluşabilirken aynı zamanda monoklonal proteinlerin pıhtılaşma faktörlerine ve/veya trombositlere bağlanması da kanama ihtimalini arttırmaktadır.

Nörolojik tutulum, tutulma yerine bağlı olarak spesifik sorunlara yol açabilmektedir. Özellikle daha sık olan sorunlar arasında omuilik kompresyonu, menenjit ve karpal tünel sendromu sayılmaktadır. İlk ikisi plazma hücreli tümör ya da infiltrasyon sebebiyle oluşurken, karpal tünel sendromu sıklıkla amiloid birikiminden kaynaklanmaktadır (Bence Jones proteinlerinin özel bir beta-pili şekilde birikmesi).

EVRELEME VE PROGNASTİK FAKTÖRLER

Miyelom prognozu belli bir hastada miyelom hücrelerinin sayısı ve spesifik özellikleri ile belirlenmektedir. Bu spesifik özellikler arasında; miyelom hücrelerinin büyüme hızı, monoklonal proteinlerin üretilme hızı ve vücut fonksiyonları, dokuları ya da organları bozan ya da bunlara hasar veren çeşitli sitokin ve kimyasalları üretme ya da üretmeme sayılabilir. Durie/Salmon evreleme sistemi 1975’de geliştirilmiştir (bkz. tablo 4). Bu sistem majör klinik parametreleri ölçülen miyelom hücre kütlesi (vücuttaki toplam miyelom hücre sayısı) ile korrele şekilde bir araya getirmektedir. Durie/Salmon evreleme sistemi tüm dünyada kullanılmaya devam eden bir sistemdir. Ancak, birçok grup miyelom hastalarını daha doğru ve basit şekilde evreleyebilecek ve/veya sınıflandırabilecek yeni sistemler önermektedir. 2005’te IMF tarafında sponsorluğu yapılan Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Daha önceden tedavi edilmiş 10.750 miyelom hastasından Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya’da olmak üzere toplam 17 kurumda klinik ve laboratuvar verileri toplanmıştır. Olası prognostik faktörler birkaç çeşit istatistiksel teknik kullanılarak değerlendirilmiştir. Serum beta2 mikroglobulin (Sβ2M), serum albümin, trombosit sayısı, serum kreatinin ve yaş önemli sağ kalım prediktörleri olarak düşünülmüştür ve bunlar daha sonra detaylıca analiz edilmiştir. Serum beta 2 mikroglobulin ve serum albüminin kombinas

TABLO 4

Durie ve Salmon Evreleme Sistemi

KRİTERLER

ÖLÇÜLEN MİYELOM HÜCRE KÜTLESİ
(billions/m2 cinsinden myeloma hücreleri)

EVRE I (düşük hücre kütlesi)

Aşağıdakilerin hepsi

- Hemoglobin değeri >10 g/dL
- Serum kalsiyum değeri normal ya da <10.5 mg/dL
- Kemik X-ışını, normal kemik yapısı (skala 0)

ya da sadece tekli kemik plazmasitomu

- Düşük M-komponent üretim oranları

IgG değeri <5.0 g/dL

IgA değeri <3.0 g/dL

Elektroforezde idrarda hafif zincir M-komponenti < 4g/24 saat

EVRE II (orta derecede hücre kütlesi)

600 milyar ile 1,2 trilyon
miyelom hücre*

Ne ever I’e, ne de evre III’e uymaz

EVRE III (yüksek derecede hücre kütlesi)

>1,2 trilyon miyeloma hücresi*

Aşağıdakilerin bir ya da daha fazlası

- Hemoglobin değeri <8.5 g/dL
- Serum kalsiyum değeri >12 mg/dL
- İlerlemiş litik kemik lezyonları (skala 3)
- Yüksek M-komponent üretim oranları

IgG değeri >7.0 g/dL

IgA değeri >5.0 g/dL

Elektroforezde idrarda hafif zincir M-komponenti > 12 g/24 saat

ALT SINIFLANDIRMA (A ya da B)

- A: rölatif olarak normal renal fonksiyon
(serum kreatinin değeri) <2.0 mg/dL
- B: anormal renal fonksiyon
(serum kreatinin değeri) >2.0 mg/dL

Örnekler: Evre IA (normal böbrek fonksiyonu ile birlikte düşük hücre kütlesi)

Evre IIIB (anormal böbrek fonksiyonu ile birlikte yüksek hücre kütlesi)

yonu ile en basit, en güçlü ve yeniden üretilebilir bir üç evreli sınıflandırma sağlanmıştır. Bu yeni Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) tamamen geçerlilik kazanmıştır ve tablo 5’te gösterilmektedir. ISS’nin daha sonra, 65 yaş üstü ve altı kişilerde; Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya’daki hastalarda; standart tedavi ya da ototransplantasyon yapılan kişilerde ve Durie/Salmon sistemi ile kıyaslanacak şekilde etkinliği kanıtlanarak geçerliliği genişletilmiştir. ISS basittir, kullanımı kolay değişkenler üzerine dayanmaktadır (serum beta 2 mikroglobulin ve serum albümin) ve geniş çaplı kullanım amaçlı geliştirilmiştir. Miyelom aynı zamanda moleküler floresans in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ve beta 2 mikroglobulin, LDH ve albümin ile kombine edilmiş sitogenetik tanısal kemik iliği yöntemi kullanılarak genetik olarak yüksek ve standart riskli olacak şekilde kategorilere ayrılmaktadır. Bu tür bir sınıflandırma tedavide önemli fayda sağlayabilmektedir. Genetik olarak yüksek riskli hastalık aşağıdakilerin herhangi biri olarak tanımlanmaktadır: t(4;14), t(14;16), t(14;20), FISH ile 17p delesyonu, kromozom 13 delesyonu ya da konvansiyonel metafaz sitogenetiği ile hipodiploidi varlığı. Yüksek serum LDH (üst sınırın 2 katından fazla) ve beta 2 mikroglobulin (>5.5 mg/L) düzeyleri de aynı zamanda yüksek risk özelliği olarak ele alınmaktadır.

TABLO 5
Uluslar Arası Evreleme Sistemi (ISS)
EVRE KRİTERLERİ

EVRE	KRİTERLERİ
I	Serum β2 mikroglobulin <3.5 mg/L -- Serum albumini ≥ 3.5 g/dL
II	I ya da III değil*
III	Serum β2 mikroglobulin >5.5 mg/L
*Evre II için iki olasılık vardır: • Serum β2 mikroglobulin <3.5 mg/L, ancak serum albumin <3.5 g/dL ya da • Serum β2 mikroglobulin 3.5 - 5.5 mg/L (serum albuminine bakılmaksızın)	

Bu sınıflandırma ile konvansiyonel tedavi sonrası erken progresyon riski için genetik olarak yüksek riske sahip miyelom hastalarının %25’i belirlenmektedir. Yüksek riskli hastalar konvansiyonel tedavi sonrası sıklıkla erken relaps olacaklarından ve bortezomib ve/veya lenalidomide olumlu yanıt vereceklerinden, moleküler tanısal işlemlerin sonuçlarına dayalı karar verdirici algoritmalar geliştirilebilmektedir.

KLİNİK YANIT TANIMI

Yeni IMWG yanıt kriterleri, yanıtı sınıflandırmak için önerilmektedir (bkz. tablo 7). M-komponentindeki düzeltilmeler, klinik düzelme kanıtı ile ilişkilendirilmelidir (azalmış kemik ağrısı, kırmızı küre sayısının düzelmesi, vs). Daha yüksek bir regresyon yüzdesinin her zaman daha iyi bir sağ kalım ile sonuçlanmayacağını akılda tutmak önemlidir. Rezidü bir hastalık söz konusu olduğunda kalan ilaca dirençli miyelom hücrelerinin özellikleri sonucu belirlemektedir. Dirençli miyelom hücrelerinin oranı, başlıca tedavi öncesi tümör yükü veya evresine bağlıdır. Yanıt veren hastalar, miyelom bulgusu kalmayana ya da rezidü hastalık varken stabil bir plato fazına ulaşana dek, yüksek ile düşük arasındaki risk durumlarından birine dahil edilmektedir. Plato fazına ulaşana dek gerekli olan süre 3-6 (hızlı yanıt) ay ile 12-18 ay (yavaş yanıt) arasında olacak şekilde değişkenlik göstermektedir. Lütfen sayfa 3’deki şekil 4’e bakınız.

Tedaviler gelişmekte olduğundan dolayı tedaviye yanıtın olabildiğince doğru şekilde ele alınması daha önemli hale gel-

miştir. VGPR ($\geq$ %90 düzelme) ya da PR ($\geq$ %50 düzelme) ile belirtilen yanıt derinliğinin yanı sıra, yanıt süresi ve müddeti de aynı zamanda ele alınmalıdır. İki önemli terim şunlardır:

- TTP: Time to progression (Progresyona kadar geçen süre): Tedavi başlangıcından relapsın meydana geldiği zamana kadar geçen süre.
- PFS: (Progression-free survival) (Progresyonsuz sağ kalım): Hastanın halen remisyonda olduğu sağ kalım süresi*

*Remisyon sıklıkla 6 ay ya da daha fazla devam eden yanıt olarak düşünülmektedir (en azından PR başka bir deyişle $\geq$ %50 düzelme).

TEDAVİ

GENEL BAKIŞ

Güncel olarak kullanımda olan ilaçların oluşumuna ait genel bir bakış için lütfen Tarihçe kısmına bakınız. Melfalanın geliştirildiği 1962'den beri çeşitli kemoterapi rejimlerinin kombinasyonları denenmiştir ve yüksek doz kemoterapi ile birlikte kemik iliği transplantasyonu (BMT) ya da periferik kök hücre transplantasyonu (PSCT) gerçekleştirilerek sonuçların düzeltilmesi için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Standart BMT ya da PSCT tiplerinde “transplantasyon”, vücuttaki kök hücrelerin yüksek doz kemoterapi ile yok edildiği durumda (genellikle melfalan) normal kemik iliği kök hücreleri ile yapılan bir “kurtarma” işlemidir. Şimdilik miyelomu tedavi etmenin en iyi yolu üzerinde henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak aşağıdakiler kılavuz niteliği taşımaktadır.

MGUS YA DA ASEPTİK MİYELOMUN DIŞLANMASI

İlk ve en önemli karar, tedavinin gerekip gerekmediğinin belirlenmesidir. MGUS ve asemptomatik miyelomlu hastalar (Tablo 1), tedaviden ziyade daha yakın gözlenmelidir. Şu an erken miyelomun bağışıklık regülasyonunu iyileştiren ya da hastalığın aktivasyon ihtimalini düşüren herhangi bir tedavi bulunmamaktadır. Ancak bazı çalışmalar erken tedavinin faydalı olup olmayacağını incelemektedir. Bifosfonat tedavisi erken kemik hastalığı olan hastalarda kullanılabilmektedir. Eritropoietin ise izole anemi tedavisinde akılda bulundurulabilir. Sistemik anti-miyelom tedavisi, artan M komponenti ve/veya aşikar klinik problemler ile “CRAB” özellikleri ile beliren semptomatik miyelom söz konusu olduğunda önerilmektedir (tablo 1). Tedavi gerektirecek problemler arasında kemik yıkımı (litik lezyonlar ve/veya osteoporoz), böbrek yetmezliği, kan sayımlarında progresif düşüş (anemi, nötropeni gibi), kan kalsiyumunun yükselmesi, sinir hasarı ya da miyelom veya miyelom proteini ile oluşan diğer önemli organ ya da doku hasarı sayılmaktadır. Tedaviye başlamak için gerekli olan bu endikasyonlar CRAB özellikleri olarak özetlenmektedir: kalsiyum yüksekliği (C), böbrek problemleri (R), anemi (A) ya da kemik sorunları (B). Tedavinin genel amacı spesifik sorunları ele almak ve hastalık kontrolünü sağlamaktır. Tedavi tiplerine ait bir özet tablo 6'da verilmiştir, en sık kullanılan kemoterapötik ilaçlar tablo 8'de gösterilmiştir.

TABLO 6

Miyelomda Tedavi Seçenekleri

1. Kemoterapi
2. Transplantasyon eşliğinde yüksek doz tedavi
3. Radyoterapi
4. İdame tedavisi (ör: steroidler ya da IMiD'ler)
5. Destek Tedavisi:
 - Eritropoietin
 - Ağrı tedavisi
 - Bifosfonatlar
 - Büyüme faktörleri
 - Antibiyotikler
 - Breys/korse
 - Egzersiz
 - Acil tedavi ör: diyaliz, plazmaferez, cerrahi, radyasyon)
6. Ilaca dirençli ya da refrakter hastalığın tedavisi
7. Yeni ve gelişmekte olan tedaviler
 - Talidomid ve Lenalidomid (IMiD'ler)
 - Bortezomid (proteasome inhibitörü) ve çalışma aşamasında olan yeni-nesil proteasome inhibitörleri
 - Adriyamisin infüzyonunun yerine Doxil® (peglenmiş lipozomal doksorubisin)
 - Trisenox® (arsenik trioksit) ve çalışma aşamasında olan ZIO-101 (organic arsenik)
 - Mini-allo (miyeloablatif olmayan) transplantasyon
 - Çalışma aşamasında olan ısı-şok protein-90 inhibitörleri
 - Çalışma aşamasında olan ve IL-6 ile VEGF'I hedef alan ajanlar
 - Çalışma aşamasında olan histon deasetilaz inhibitörleri

1. SİSTEMATİK ANTİ-MİYELOM

TEDAVİSİ GİRİŞ

Miyelomun ilk tedavi şekli, melfalanın geliştirilme yılı olan 1962'de ortaya çıkmıştır. Melfalan ile prednizonun basit oral kombinasyonu halen geçerli bir yaklaşım olsa da, şu an bu tedavi seçimini etkileyen birkaç faktör bulunmaktadır.

- Melfalan normal kemik iliği kök hücrelerine zarar verebilir ve bu sebeple kök hücrelerinin toplanması planlanan hastalarda kullanılmamaktadır.

- Yüksek yaş (>70 yaş) kök hücre toplanması ve transplantasyonu için mutlak bir belirteç olmadığından, kök hücre transplantasyonunun rolü her hasta için bireysel şekilde değerlendirilmelidir.

KÖK HÜCRE TOPLANMASININ PLANLANMADIĞI DURUMLARDA STANDART DOZDA GÜNCEL TERAPİ ÖNERİLERİ

Yeni ajanlar olan talidomid, bortezomib (BORTEZOMİD) ve lenalidomid'in geliştirilmesiyle tedavi yaklaşımları büyük ölçüde değişime uğramıştır. Yaşlı hastalarda melfalan/prednizon (MP) halen bir seçenek olsa da, transplantasyon için uygun olmayan hastalarda MP'ye üstünlüğü gösterilen iki yeni kombinasyon mevcuttur (tablo 9): melfalan/prednizon/talidomid (MPT) ve bortezomib) /melfalan/prednizon (VMP). Aynı zamanda transplantasyonun düşünülmediği durumlarda talidomid + dekzametazon (Thal/Dex) ve lenalidomid +düşük doz dekzametazon (Lena/Dex) gibi iki farklı kombinasyon da söz konusu olmaktadır.

Melfalan/Prednizon/Talidomid (MPT): Üç randomize çalışma MP ile MPT'yi karşılaştırmıştır. Her birinde MPT lehine daha çok yanıt oranı, daha uzun remisyon süresi ve daha uzun progresyonsuz sağ kalım (PFS) saptanmıştır.

Bortezomib Melfalan/Prednizon (VMP): Ortanca yaşları 71 olan 682 hastayı dahil eden geniş ölçekli bir çalışma sonucunda (VISTA çalışması), MP ile karşılaştırıldığında VMP ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. VMP kolunda yanıt, remisyon süresi ve genel sağ kalım oranlarının tümü daha üstün bulunmuştur. Burada en önemli konu ise VMP kolundaki hastaların %13'ünde Bortezomid kombinasyonu ile ciddi (grade 3 ya da 4) nöropati gelişmesidir. Her ne kadar nöropati hastaların büyük çoğunluğunda geri dönüşümlü olsa da, bu konu endişe vericidir.

Talidomid/Dekzametazon (Thal/Dex) ve Lenalidomid/Düşük-doz deksametazon (Lena/Dex): Transplantasyon düşünülmeyen durumlarda özel olarak denenmese de, hem Thal/Dex hem de Lena/Dex, transplantasyon düşünülen hastalarda olduğu gibi transplantasyon düşünülmeyen hastalarda da akılda bulundurulabilir.

Birleşik Devletler'de, talidomid/dekzametazon kombinasyonu, yeni tanı alan miyelom hastalarından en sık kullanılan tedavi rejimidir. VAD ve MP kemoterapi rejimlerinin yerini almıştır (aşağıya bakınız). Thal/Dex ile deksametazonu karşılaştıran sonuçlar ışığında Thal/Dex'in bariz şekilde daha üstün olduğu ancak derin ven trombozunda risk artışına sebep olduğu gösterilmiştir: Thal/Dex ile %17, tek başına deksametazon ile %3.

TABLO7 Uluslar arası Miyelom Çalışma Grubu Yanıt Kriterleri: CR ve Diğer yanıt Kategorileri	
YANIT ALT KATEGORİ	YANIT KATEGORİLERİ
sCR	CR, aşağıdakine ek olarak şu şekilde tanımlanmaktadır: •Normal FLC oranı, ve •İmmünohistokimya ya da immüno floresan ile kemik iliğinde klonal hücrelerin yokluğu
CR	• serum ve idrarda negative immüno fiksasyon, ve •Herhangi yumuşak doku plazmasitomunun kaybolması, ve •Kemik iliğinde plazma hücrelerinin ≤5% olması
VGPR	•İmmüno fiksasyon ile serum ve idrar M-proteininin tespit edilmesi, elektroforez ile tespit edilememesi, ya da •24 saatte serum M-proteininde 90% ya da daha fazla düşüş + idrar M-protein düzeyinin 24 saatte <100 mg olması
PR	• 24 saatte serum M-proteininin ≥50% azalması ve 24 saatlik idrarda M-proteininin ≥90% oranında azalması veya <200 mg düşmesi •Eğer serum ve idrar M-proteini ölçülemiyorsa, M-protein kriterlerinin yeri ne dahil olan ve dahil olmayan FLC düzeyleri arasındaki ≥%50 oranında bir düşüş gerekmektedir. •Eğer serum & idrar M-proteini ve serumsuz hafif zincir numunesi ölçülemiyorsa, bazal kemik iliği plazma yüzdesi ≥30% olduğunda plazma hücrelerinde ≥50%'lik bir düşüş gerekmektedir.
	Yukarıda bahsedilen kriterlere ek olarak eğer bazal olarak mevcutsa, yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında ≥50%'lik bir azalma gerekmektedir.
SD	CR, VGPR, PR veya progresif hastalık kriterlerini karşılamayanlar (yanıtın belirtici olarak kullanılması önerilmemektedir, hastalığın stabilitesi en iyi şekilde progresyona kadar geçen sürenin tahmini ile tanımlanmaktadır)

Kısaltmalar: CR = tam yanıt; FLC = serbest hafif zincir; PR = kısmi yanıt; SD = stabil hastalık; sCR = zorlayıcı tam yanıt; VGPR = çok iyi kısmi yanıt
a - tüm yanıt kategorileri herhangi yeni bir tedaviye başlamadan önce herhangi bir zamanda yapılan iki ardışık değerlendirme gerektirmektedir; tüm kategoriler aynı zamanda eğer radyografik çalışmalar yapıldıysa progresif ya da yeni kemik lezyonlarına ait kanıtların olmamasını gerektirmektedir. Bu yanıt gerekliliklerini karşılamak için radyografik çalışmalar zorunlu değildir.
b -Tekrarlı kemik iliği biyopsileri ile doğrulama gereksizdir.
c - Klonal hücrelerin varlığı/yokluğu, KX oranına dayanmaktadır. İmmünohistokimya ve/veya immüno floresan ile belirlenen anormal bir KX oranı, analiz için en az 100 plazma hücresinin varlığını gerektirir. Anormal bir klonun varlığını düşündürecek KX oranı >4:1 ya da < 1:2'dir.

Relaps durumunda ve temel ilaç olarak ele alındığında lena-
lidomid/dekzametazon’un (Rev/Dex) onaylanması ile Revlo/
Dex kombinasyonu farklı bir indüksiyon tedavisi alternatifi
haline gelmiştir. Önemli bir ECOG çalışması ile Revlimid® +
konvansiyonel doz (4 gün pulse) dekzametazon’a karşı Rev-
limid + düşük doz (haftalık) dekzametazon’da çok olumlu so-
nuçlar ortaya çıkartılmıştır.

Erken mortalite ihtimali %0.5 olacak şekilde erken yan etkiler
oldukça düşük bulunmuştur (ilk 4 ay içinde). Bu sebeple Rev-
loDex indüksiyon için harika bir alternatif haline gelmiştir. Tek
önemli konu ise kök hücre toplanması ihtimali bulunan hasta-
larda görülmektedir. Mayo ekibi; kök hücre toplanması öncesi
tek başına Neupogen® büyüme faktörü kullanılarak Rev/Dex
indüksiyon tedavisi uygulanan hastaların küçük bir kısmında
transplantasyon için yetersiz sayıda kök hücrenin elde edile-
bildiğini belirtmiştir.

TABLO 8
En Sık Kullanılan Kemoterapi İlaçları

İLAÇ İSMİ	DİĞER TEDAVİ ADI	YORUMLAR
GELENEKSEL AJANLAR	-	<i>Tedavi için en iyi tekli ajan</i>
MelFalan*(M)**	(oral ya da IV)	
Siklofosfamid* (C ya da CY)**	(oral ya da IV)	<i>M ile benzer etkinlik ancak daha sık GI ve GU toksitesi, daha az kemik iliği kök hücre hasarı</i>
BCNU* (B)**	Karmustin (IV)	<i>M ve C ile benzerdir ancak daha az etkindir ve özellikle kemik iliği ve akciğere olmak üzere daha toksiktir</i>
Prednizon (P)**	(genellikle oral)	<i>Doğrudan etkilidir, M, C ve B ile kombineyen iyi sonuçlar verir. Kemik iliği supresyonu yapmaz</i>
Dekzametazon (D)**	(oral ya da IV)	<i>Prednizona benzerdir ancak daha potenttir ve daha ciddi yan etkilei vardır</i>
Vinkristin (V ya da O)**	(IV)	<i>Orta derecede aktivite, sıklıkla kombinasyon rejimlerinin bir parçası olarak kullanılır (ör: VAD)</i>
Doksorubisin (A)**	-	<i>Orta derecede aktivite, kombinasyon şeklinde kullanılır (ör: VAD, ABCM, VMCP-VBAP)</i>
Busulfan* (B or BU)**	(oral ya da IV)	<i>M ve C ile benzer aktivite, genellikle transplantasyon eşliğinde verilen yüksek doz tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır (ör: BU/CY rejimi)</i>
VP - 16	-	<i>Orta derecede aktivite, tek başına ya da kombine halde kullanılır.</i>
Sisplatin (CP ya da P)**		<i>Tek başına etkinliği çok azdır, genellikle kombinasyonların bir parçası olarak kullanılır (ör: EDAP ve DT-PACE)</i>
YENİ AJANLAR	-	
Peglenmiş, lipozomal dokzorubisin*		<i>Kombine şekilde kullanılır, umut verici aktivitesi vardır ve A'dan daha az toksiktir</i>
Bortezomib (B, V, ya da P)**	(IV)	<i>Doğrudan aktiftir, tek başına ya da kombine halde kullanılır</i>
Talidomid (T)	-	<i>Doğrudan aktiftir, dekzametazon ile kombinasyonu onaylanmıştır, diğer kombinasyonlar dahilinde de kullanılır</i>
Lenalidomid (R ya da L)	(oral)	<i>Doğrudan aktiftir, dekzametazon ile kombinasyonu onaylanmıştır, diğer kombinasyonlar dahilinde de kullanılır</i>
* Alkilleyici ajanlar	**Sık kısaltmalar	

TABLO 9
Sık Kullanılan Kombinasyonlar

MP	<i>Başlangıç tedavisi için standart kombinasyon MP'ye alternatiftir</i>
CP	<i>Doğu ABD'de bu kombinasyon sıklıkla kullanılmaktadır.</i>
VBMCP (M2)	<i>Savunanlar, MP'ye oranla daha iyi yanıt ve sağ kalım oranları elde edildiğini düşünmektedirler</i>
VMCP/VBAP	<i>Combination developed by SWOG and often used in western USA. SWOG tarafından geliştirilmiştir ve batı ABD'de sıklıkla kullanılır. M2'ye oranla daha toksiktir ve göreceli faydası daha azdır.</i>
ABCM	<i>Özellikle Birleşik Krallık olmak üzere Avrupa'da kullanılmaktadır. MP'ye oranla çok az ekstra faydası vardır.</i>
VAD	<i>MP'ye alternatif olarak en sık kullanılan kombinasyondur; özellikle de:</i> <i>Miyelom agresifse</i> <i>Böbrek yetmezliği varsa</i> <i>Transplantasyon eşliğinde yüksek doz tedavi planlanıyorsa</i>
D ya da MD ya da CD	<i>D, tek başına ya da M ya da C ile kombine halde VAD'a alternatif olarak kullanılır. 4 günlük infüzyon söz konusu değildir.</i>
TD	<i>(thal/dex) Özellikle kök hücre transplantasyonu için adaylık durumunda popülerliği giderek artan temel bir kombinasyondur.</i>
MPT	<i>(MP + thal) MP'nin etkinliğini arttırmak içindir.</i>
VMP	<i>(MP+BORTEZOMİD) Temel tedavi olarak kullanımı onaylanmıştır.</i>
RD ya da Rd	<i>(Rev/dex) Özellikle kök hücre transplantasyonu için adaylık durumunda popülerliği giderek artan temel bir kombinasyondur.D= tam doz dekz; d=düşük doz dekz, haftada bir gün</i>
MPR	<i>(MP + Rev) MP'nin etkinliğini arttırmak içindir.</i>
BD ya da VD	<i>(BORTEZOMİD/dex) Temel tedavi olarak kullanımı onaylanmıştır.</i>

TRANSPLANTASYON İÇİN ELVERİŞLİ OLMAYAN HASTALARDA BAŞLANGIÇ TEDAVİ ÖNERİLERİ

Hem MPT hem de VMP, önerilme açısından mükemmel faz III çalışmalarına sahiptir. Her ikisinin uzun dönemli sonuçlarını değerlendirmek için daha çok takip gereklidir. İlk veriler ışığında VMP'nin kromozomal kötü prognostik özelliklerin negatif etkilerini yenebileceği görülmüştür (yukarıya bakınız). DVT (derin ven trombozu) MPT'de önemli bir sorunken VMP'de değildir. MPT tamamen oralken, VMP'de intravenöz Bortezomid tedavisi söz konusudur. Hem MPT hem de VMP'de nöropati riski söz konusudur. VMP sonrası görülen ağrılı nöropati de bir diğer önemli sorundur.

MP, Thal/Dex ya da Revlo/Dex'e alternatifler, klinik şartlara bağlı olarak düşünülebilir.

KÖK HÜCRE TOPLANMASI PLANLANIYORSA

Temel ya da indüksiyon tedavi konusundaki yaklaşımlar son 20 yıl içinde önemli ölçüde değişkenlik göstermiştir.

VAD kemoterapisi: İlk olarak 1984'de geliştirilen VAD protokolü MP ya da CP indüksiyonuna iyi bir alternatif halinde gelmiştir. Bunun asıl sebebi VAD'ın normal kemik iliği kök hücrelerine zarar vermeden yanıt sağlayabilmesidir. Diğer taraftan, önemli dezavantajları arasında ise olası enfeksiyon ve kan pıhtılaşma sorunları sayılabilir. VAD'ın bir parçası olan yüksek doz dekzametazon başlangıçta agresif hastalığı olanlarda ve/veya acil tıbbi sorunları gidermek için hastalığın hızlı kontrolüne ihtiyaç duyan böbrek yetmezlikli hastalarda oldukça faydalı durumdadır. Bu tür sorunlarLa karşılaşıldığında gündeme

gelen bir alternatif ise dekzametazonu tek başına kullanmaktır. Bu yaklaşım ile kan sayımlarının azaltmadan ve 4 günlük infüzyon tedavisi için gerekli olan intravenöz katater gereksinimi olmadan klinik durum dramatik şekilde düzeltilebilmektedir. Talidomid/dekzametazon, Revlimid®/dekzametazon ve dekzametazonlu ya da dekzametazonsuz bortezomib VAD ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar vermektedir. Açık olarak VAD'a birkaç alternatif mevcuttur ancak hangisinin en iyi olduğu hala belirsizdir.

Talidomid/dekzametazon (Thal/Dex): Relaps durumlarında Thal/Dex'in başarısından ötürü birkaç grup temel tedavide talidomidi düşünmektedir. Pulse dekzametazon ile talidomidi kombine eden bir Mayo Kliniği çalışması ile %64'lük bir yanıt oranı bulunmuştur. Tek başına dekzametazon ile talidomid + dekzametazon tedavisini karşılaştıran bir randomize faz III çalışması sonucunda Thal/Dex için %68, tek başına dekzametazon için ise %46'luk yanıt oranları saptanmıştır. %68'lik bir yanıt oranı VAD'ın başarı oranına oldukça benzer olduğundan ve VAD'ın yukarıda bahsedilen dezavantajlarından ötürü talidomid/dekzametazon kombinasyonu hızlı bir şekilde temel tedavi haline gelmiştir. Bu konuda birçok çalışma devam etmektedir. Tek başına dekzametazon ya da Thal/Dex alan 470 yeni, miyelom tanılı hastayı kapsayan MM003 çalışması ile kombinasyon grubunda anlamlı şekilde daha yüksek yanıt oranları ve bu grupta progresyona kadar geçen sürenin anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptanmıştır. Kombinasyon grubunda DVT oranları %17 iken tek başına dekzametazon grubunda bu oran %3 olarak bulunmuştur. Talidomid dozu, dekzametazon dozu ve zamanlaması ile profilaktik antikoagülasyon gibi eş zamanlı destek bakım tedavileri gibi bazı sorunlar halen cevapsız

durumdadır.

He ne kadar günlük 50-100 mg gibi düşük dozlar da eşit derecede etkin ve toksik düşünülse de, güncel olarak günlük 200 mg talidomid önerilmektedir. Bu sebeple talidomid/dekzametazon temel tedavi olarak şiddetle önerilmektedir. Mayo kliniği ve ECOG çalışmaları kök hücre toplanması ve müteakip HDT'yi birleştirmişlerdir ki bunların birleşimi öncelikli talidomid/dekzametazon için uygun bir tedavi ortamıdır.

BORTEZOMİD: Haziran 2008'de BORTEZOMİD temel tedavi olarak onaylanmıştır. Çok aktif bir tekli ajan olmasına rağmen, refrakter/relaps hastalığı olanlar ile birlikte yeni tanı alan hastalardaki tedavi seçeneklerine eklenecek şekilde genellikle bu ajanın kombine halde kullanılması beklenmektedir. Birkaç çeşit bortezomib (BORTEZOMİD) kombinasyonları mevcuttur:

- Bortezomib/talidomid/dekzametazon (VTD): Cave ve diğerleri yakın zamanda 256 kişilik randomize bir çalışma ile talidomid/dekzametazon ile VTD'yi karşılaştırmıştır. 21 günlük üç kür sonrası tam yanıt (CR) + VGPR oranları VTD grubunda (%60) talidomid/dekzametazon grubuna (%27) göre anlamlı şekilde daha yüksektir
- Bortezomib/dekzametazon'a karşı VAD: Birkaç çalışma ilk tedavi olarak bortezomib/dekzametazon (VEL/dex) kullanıldığında %70-90 oranında başlangıç yanıt oranlarını göstermiştir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada Harousseau ve diğerleri transplantasyon öncesi indüksiyon amaçlı VEL/dex ile VAD'ı karşılaştırmıştır. CR + VGPR oranları şöyledir: transplantasyon öncesi VEL/dex için %47, VAD için %19; oto-

log kök hücre transplantasyonu sonrası ise VEL/dex için %62, VAD için %42, ki her iki sonuç da anlamlıdır.

- Diğer bortezomib kombinasyonları: Çeşitli sayıda bortezomib kombinasyonu güncel şekilde değerlendirilmektedir. Birkaç tanesi faz II-III çalışmalarda umut verici sonuçlar vermiştir: VCD bortezomib /Siklofosfamid/Dex); VDoxorubusin ± Dex; VRd bortezomib /RevloDex); VCRd (bortezomib /Siklofosfamid/Tal-Dex). Hangi kombinasyonun en iyi etkinlik ve tolerans profiline sahip olduğunu anlamak için zaman gerekmektedir.

Ek olarak bortezomib, sinerjinin beklendiği birkaç yeni ilaç kombinasyonlarının bir parçası halindedir (bakınız Relaps/Yeni ilaç kısmı, sayfa 32-35).

Transplantasyon öncesi ortamda lenalidomid kombinasyonları: Lenalidomid /dekzametazon sonuçları daha önceden de bilinmektedir. İşin özü itibariyle Rev/Dex, -her ne kadar şimdiye kadar çalışmalar bu amaçla yapılsa da- kök hücre transplantasyonu niyeti söz konusu olduğunda gerekli olan indüksiyon tedavisi için kullanılabilmektedir. İndüksiyon sonuçları mükemmeldir ve bortezomib kombinasyonları ile benzer düzeydedir. Kök hücre toplanması tek başına büyüme faktörü veya büyüme faktörü + siklofosfamid ya da pleriksfor gerektirebilmektedir. Transplantasyon öncesi ortamda Lenalidomid kullanımının ileri detayları için ekstra çalışmalar gerekmektedir. Transplantasyon adayları için indüksiyon tedavisine ilişkin öneriler: Faz III randomize çalışmaların desteğini alan seçenekler:

- Thal/Dex (TD)
- Bortezomid /Dex (VD)
- Bortezomid /Talidomid/Dex (VTD)
- Lenalidomid/Düşük doz Dex (RevloDex- Rd).

Bu 4 rejim hızlı bir yanıt oluşturur ve aynı zamanda yanıt oranları yüksektir. TD ve Rd oralken, VTD ve VD’de intravenöz BORTEZOMİD söz konusudur. TD ve Rd’de pıhtılaşma riski (DVT) vardır ve aspirin ya da farklı antikoagulan tedavi gerektirir. Nöropati ise bortezomib içeren rejimlerde daha sık bir antitedir.

TABLO 10

Tedavi Yanıtlarını Görüntülemek İçin Gereken Testler

Kan testle-	•Rutin kan sayımları •Biyokimya paneli •Karaciğer fonksiyon testleri •Miyelom protein ölçümleri (serum protein elektroforezi + kantitatif immünglobulinler) •Serum serbest hafif zincir kitleri (Freelite™) •Serum β2 mikroglobulin •C-reaktif protein •Periferik kan etiketleme indeksi (LI) •Serum eritropoietin düzeyi
İdrar	•Rutin idrar analizi •Total protein ölçümü için 24 saatlik idrar tetkiki, elektroforez ve immünelektroforez •Serum kreatinini yüksekse kreatinin klirensi için 24 saatlik idrar tetkiki
Kemik değerlendirmesi	•Düz grafiler ile kemik incelemesi •Özel durumlarda MRG/BT hastalık durumu belirsiz ise tüm vücut FDG/PET •Bifosfonat tedavisinin faydasını değerlendirmek için bazal ve tedavi sonrası kemik yoğunluğu ölçümü (DEXA taraması)
Kemik iliği	•Tanı ve düzenli takip için aspirasyon ve biyopsi •Multipl olası karyotipik ve FISH anormalliklerini araştırmak amaçlı prognoz değerlendirmesi için özel testler (kromozom sayıları, translokasyonlar, delesyonlar- ör: FISH 13q-, t[4:14], 1q21, vs)
Diğer Testler (özel durumlar)	•Amiloidoz •Nöropati •Renal ya da enfeksiyöz komplikasyonlar

Her hastada en iyi tedaviyi seçmek önemli bir güçlüktür. Tedavinin erken riskleri, yanıtlar, remisyon süresi, DVT ve nöropati riskleri, uygunluk ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır. Genetik yüksek risk özelliklerinin ve/veya böbrek yetmezliğinin bulunması sonucunda seçim bortezomib yönünde olmalıdır. Her tedavinin avantaj ve dezavantajlarını açık şekilde hastayla tartışmak çok önemlidir.

2.TRANSPLANTASYON

OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU İLE YÜKSEK DOZ TEDAVİ (HDT)

- Ototolog transplantasyonun rolü geniş şekilde açıklanmıştır.
- Ototolog kök hücre transplantasyonu ile HDT'nin miyelom hastalarında hem yanıt hem de sağ kalım oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. Ancak bu yaklaşım ile kür sağlanmamaktadır ve maalesef hastaların %90'dan fazlasında relaps gözlenmektedir.
- Temel tedavinin bir kısmı olarak HDT'nin tam remisyon oranları %24-75 arasında değişkenlik göstermektedir.
- Temel tedavi olarak HDT'nin kısmi remisyon (ör:>PR) oranları ise %75-90 civarındadır.
- Progresyona kadar geçen süre (ilk progresyon ya da relaps) 18-24 aydır.
- HDT ile ortalama genel sağ kalım 4-5 yıl civarındadır. Bu ise, öyküsel vaka kontrollü Nordic Miyelom çalışmasında (2000) olduğu gibi Attal Çalışması (1996) ve MRC çalışmasında (2003) gösterildiği üzere istatistikî üstünlük işaretidir.
- Morbidite ve Mortalite: Güncel büyüme faktörü, antibiyotik ve diğer destek tedavileri ile HDT'ye bağlı işlem ile ilişkili mortalite oldukça düşüktür: <%5. Birçok merkez hazır-

layıcı rejim olarak tek başına 200 mg/m² dozunda yüksek doz intravenöz melfalan kullanmaktadır. Toplam vücut radyasyonu (TBI), bariz bir sağ kalım faydası sağlamadan toksite riskini arttırdığından sadece birkaç merkez tarafından hazırlayıcı rejimenin bir parçası olarak TBI önerilmektedir.

- HDT için gerçekleştirilen hem hayat kalitesi hem de maliyet faydalarına dair analizler standart doz kemoterapininkiler ile karşılaştırılmıştır. Nordic Miyelom Çalışması sonucunda maliyetin arttığı ancak hayat kalitesinin ve sağ kalım süresinin (ortalama sağ kalım 44 aya karşı 62 ay) olumlu yönde etkilendiği görülmüştür.

Güncel öneriler

Ototolog kök hücre desteği eşliğinde HDT, semptomatik miyelomu olan yeni tanı almış hastaların temel tedavisinin bir parçası olarak şiddetle akılda tutulmalıdır.

- Standart rejim 200mg/m² melfalandır. Total vücut radyasyonu ise önerilmemektedir.
- Kök hücre temizlenmesi, ekstra klinik fayda sağlamadan maliyeti arttırdığından dolayı önerilmemektedir.
- Periferik kan kök hücreleri kemik iliğinden daha fazla önerilmektedir çünkü toplamak daha kolaydır ve daha hızlı aşılama söz konusudur.
- Transplantasyon öncesi rejimler yukarıda tartışılmıştır.
- Birkaç yeni tedavi kombinasyonu transplantasyon öncesi rejim olarak geliştirilmiştir.

İLK RELAPS ANINDA

OTO-TRANSPLANTASYONUN ROLÜ

Ototransplantasyon süreci açısından relaps sırasındaki karar aşamasında erteleme nin yaratacağı etkiler göz önünde bulun-

durulmalıdır. İki Fransız randomize çalışma sonucunda relaps anında transplantasyonun ertelenmesinin genel sağ kalımda bir düşüş ile sonuçlanmadığı gösterilmiştir. Hayat kalitesi, kararı etkileyen önemli bir etkidir.

TABLO 11 Yüksek doz tedavi		
TİP	Avantajları	Dezavantajları
Tekli otolog- transplantasyon	•Tam remisyon oranı 50% •Genel sağ kalım açısından en az standart tedavi kadar başarılıdır; yüksek Sβ2M düzeyli hastalarda muhtemelen daha etkindir •Gerçek remisyon ya da uzun dönemli kür oluşturacak stratejiler için temel oluşturur •Yeni hazırlayıcı rejimler gerçek tam remisyon oluşturabilir	•Relaps patterni standart tedavininkine benzerdir •Daha toksik ve pahalıdır •Transplantasyondan fayda görecektir hastalar tam olarak belirlenmemektedir •idame tedavi halen gerekebilir/önerilebilir
Çift otolog transplantasyon	•CR veya VGPR'de olmayan hasta alt gruplarında Fransız verilerinin 2002 güncellemesi ile sağ kalım faydasından bahsedilmektedir. •Sıralı transplantasyonlar ile harika sonuçlar elde edilmektedir (metne bakınız)	•Tekli & çift transplantasyonun etkinlikleri henüz belirsizdir •Tekliye oranla çok daha toksik ve pahalıdır •İlk transplantasyon sonrası CR veya VGPR'de ise sağ kalım faydası yoktur.
Geleneksel allojenik transplantasyon	•İlik/kök hürelerinin miyelom ile kontaminasyon riski yoktur •Remisyonu uzatmak için olası graft vs miyelom etkisi	•Tek yumurta ikizlerinde dahi ölüm dahil erken komplikasyon riski (25-30%) •Komplikasyon riski ön görülememektedir. •55 yaş altı ile sınırlıdır •Otologa oranla daha toksik ve pahalıdır
Mini-Allo Transplantasyon	•Allo-nun daha az toksik formudur •Hazırlayıcı kemoterapi genellikle iyi tolere edilir •Anti-miyelom immün graft ile sonuçlanır.	•Anti-miyelom kemoterapi verilmez •Graft vs. host (GVH) hastalığı oluşturabilir •Tam faydaları halen belirsizdir •Başlangıç mortalitesi riski yaklaşık 17%'dir.
Tek yumurta ikizler arasındaki transplantasyon	•Transplante edilen hücrelerde miyelom ile kontaminasyon riski yoktur •Allojenik transplantasyondan çok daha az risklidir	•Graft vs miyelom etkisi yoktur •55 yaşından küçük tek yumurta ikizi gerektirir

Diğer taraftan planlı bir strateji olarak transplantasyon yapılmazsa, idame tedavisi dahil olmak üzere ek tedaviler -toksikite ve yan etki profilleri akılda tutularak- gerekmektedir. Diğer taraftan bazı hastalar için daha iyi bir seçim olan transplantasyonun faydalarından feragat edilmektedir.

İLERİKİ BİR ZAMANDA KULLANMAK İÇİN KÖK HÜCRELERİN TOPLANMASI VE DEPOLANMASI

Birçok merkezde kullanımı için açık bir planlama olmadan örneğin hemen kullanımı- kök hücrelerin toplanması konusunda ciddi bir isteksizlik mevcuttur. Bu isteksizliğin sebebi protokol öncelikleri, toplama ve depolamanın maliyeti/kullanımı ve çeşitli diğer faktörlerdir. Ancak birçok hasta yüksek doz tedavi konusunda hevesli olmasa da kök hücrelerinin toplanmasını istemektedir.

Güncel öneriler

- Vaka bazlı bir gözden geçirme ile ileriki bir zamanda kullanılmak üzere kök hücrelerin toplanması ve depolanması önerilmektedir.
- Daha sonraki kullanımlar için kök hücrelerin korunmasına yönelik tıbbi ve bilimsel gerekçeler söz konusudur.
- Gecikmiş transplantasyon halen geçerli bir tedavi seçeneğidir. Eğer özellikle 2 yıldan daha uzun bir remisyon süresi sağlanabildiyse ikinci bir transplantasyon işlemi geçerli bir seçenektir (“çift” transplantasyon kısmına bakınız).

ÇİFT YA DA SIRALI TRANSPLANTASYONUN ROLÜ

- Şimdilik tek bir otolog transplantasyon ile karşılaştırıldığında çift ya da sıralı transplantasyonun ek faydaları halen belirsizdir.
- Planlı primer sıralı transplantasyon sonuçları (Arkansas Üniversitesi'ndeki total tedavi I, II ve III)şimdilik başarılı görünmektedir. Bazı alt gruplarda daha uzun olmak kaydıyla ortalama sağ kalım 68 ay olarak bildirilmiştir. Bortezomid kullanımını içeren Total Tedavi III çalışması ile -her ne kadar yüksek LDH, anormal citogenetik, ileri yaş ya da ilerlemiş hastalık gibi belli risk faktörleri olan hastaların yanıt vermesi çok olası olmasa da- erken ve artmış yanıt oranları gösterilmiştir.
- Fransız randomize çalışmalar dahil olmak üzere yeni karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda bazı alt grup hastalarda belirgin fayda söz konusu olmuştur (CR sağlayamamış hastalar). Daha uzun takip süreleri ile daha çok faydanın tespit edilebileceği düşünülmektedir.

Güncel öneriler

- a. Planlı sıralı transplantasyon, şimdilik klinik seçenek olarak durmakla birlikte bu alanda uzmanlaşmış merkezlerde gerçekleştirilmelidir.
- b. İlk transplantasyona iyi yanıt veren ve en az iki yıl remisyonunda kalan bir hastada ikinci bir transplantasyon faydalıdır ve geçerli bir seçenektir (Sirohi, 2001).
- c. İkinci ya da ek bir transplantasyon için -eğer uygunsa- yeterince kök hücrenin korunması ve depolanması şiddetle önerilmektedir.

ALLOJENİK TRANSPLANTASYONUN ROLÜ

- Allojenik transplantasyonun sonuçlarına ilişkin detaylar derinlemesine gözden geçirilmiştir.
- Son 20 yılda söz konusu olan tıbbi gelişmelere rağmen mü-kemmel bir kardeş donör varlığında bile allojenik transplan-tasyon multipl miyelomun tedavisinde yüksek riskli bir iş-lemdir. Tedavi ilişkili morbidite ve mortalite yüksektir. En fazla deneyime ve en iyi risk ortamına sahip merkezlerde dahi mortalite en az %15-20 oranındadır. Diğer merkezlerde ise bu oran %20-30 oranında bildirilmektedir. Miyelom has-talarında akciğer komplikasyonları genellikle en ciddi so-runlar arasındadır.
- Allojenik transplantasyonun olası avantajları arasında mi-yelomsuz kök hücreler ve graft versus miyelom etkidir. An-cak bu faktörlere rağmen ile uzun süreli kür söz konusu ola-mamaktadır. Uzun dönemli takipler sonucunda yıllık relaps oranının yaklaşık %7 şeklide olduğu bildirilmiştir. Graft ver-sus host (GVH) hastalığı yine tedavi gerektiren ve hayat ka-litesini düşüren önemli bir sorundur.
- Graft versus miyelom etkisi, donör lenfosit infuzyonları kullanılarak arttırılabilmektedir ve bazı serilerde bunun kli-nik faydasının olduğu gösterilmiştir.
- Miyelomda “mini” ya da non-miyeloablatif allojenik trans-plantasyon konusunda yeni bir akım meydana gelmiştir. Bu yaklaşımın amacı tam eşleşmiş allojenik transplantasyona oranla daha az toksisite ile graft versus miyelom etkisinin oluşturulmasıdır. Ancak anti-miyelom etkiler umut verici ol-masına rağmen, riskler halen yüksektir: akut ve kronik GVH hastalığı oranları sırasıyla %45 ve %55 oranında bildirilmektedir.

Güncel öneriler

- a.Risklerinin çok yüksek olmasından ötürü konvansiyonel tam-eşleşen allojenik transplantasyon nadiren önerilmektedir.
- b. “Mini” allojenik transplantasyon, iyi planlanmış klinik çalışmalar ile ileri destek ihtiyacı olan umut verici bir yaklaşımdır.
- c.Tek yumurta ikizleri veya genetik özdeş ikizler arasındaki transplantasyon ise nadiren mümkün olmaktadır ancak iyi sonuçları vardır ve güvenlidir, eğer mümkünse önerilmektedir.

3.RADYASYON

Radyasyon tedavisi miyelomda önemli bir tedavi seçeneğidir.

Kemik yıkımı, ciddi ağrı ve sinirler ya da omuriliğe baskı bulguları gibi ciddi lokal sorunları olan hastalarda lokal radyasyon dramatik etkinliği olan bir yaklaşımdır. Önemli dezavantajı ise tedavi bölgesindeki normal kemik iliği kök hücrelerinin de hasarlanmasıdır. Çok miktarda normal kemik iliğini kapsayan geniş çaplı radyasyondan kaçınılmalıdır. Genel strateji, belirli sorunları olan bölgelerde lokal radyasyon tedavisini sınırlayacak şekilde sistemik kemoterapi ile genel hastalık kontrolü sağlamak üzerinedir.

Total vücut Radyasyonu (TBI): Total vücut ya da vücut yarısının sıralı radyasyonu, relaps ya da refrakter hastalığın tedavisinin ve/veya transplantasyon eşliğinde yüksek doz tedavinin bir parçası olarak kullanılabilir. Eskiden transplantasyon için hazırlayıcı rejimin bir parçası olarak kullanılsa da, yeni çalışmalar sonucunda ilave fayda gösterilemezken, toksisitenin artacağı bildirilmiştir. Bu sebeple TBI artık hazırlayıcı rejimlerin bir parçası olarak önerilmemektedir. Refrakter

hastalığı olan hastalarda sıralı yarı-vücut radyasyonu, hastalığı geçici olarak kontrol etmek için kullanılabilir. Bu yaklaşım, özellikle agresif ve aktif miyelomu olan hastalarda nadiren başarılıdır. Aynı zamanda bölgesel radyasyonun normal kemik iliğini yok etmesi ve böylece sonraki tedavi seçeneklerinin başarısını düşürme gibi bir dezavantajı da vardır.

4. İDAME TEDAVİ

Alfa interferon: Son 15 yılda birçok araştırmacı, standart ya da yüksek doz tedavi ile elde edilen remisyon süresini uzattığı gösterilen interferonun etkinliğini değerlendirmiştir. Çelişkili sonuçlar elde edilmesine rağmen remisyon süresine ilişkin küçük bir yarar gözlenmiştir. Bu yarar, remisyon ve sağ kalımın uzatılması bakımından sadece %10-15 oranındadır. %10-15’lik farkların (ör: 6-9 ay) klinik çalışmalar ile kanıtlanması zordur. Araştırmacıların çoğu alfa interferonun miyelom tedavisinde az miktarda olsa da bariz bir rolünün olduğunu düşünmektedir.

Prednizon: Miyelomda sağ kalım ve remisyon sürelerini alfa interferonun yol açtığı gibi hayat kalitesinde düşüş olmadan uzatan bir tedavi bulmak oldukça zordur. Ancak yeni çalışmalar 1980’lerde elde edilen gözlemleri desteklemektedir ve prednizonun etkin bir idame ajanı olduğunu, hatta alfa interferondan daha üstün olduğunu göstermektedir. Haftada 3 kere uygulanan prednizonun (ör: başlangıç dozu 50 mg) kabul edilebilir bir toksisitesi vardır ve remisyon ve sağ kalım sürelerini uzatabilmektedir. Önemli bir avantajı da hastaların direnç söz konusu olmadan yıllarca prednizonu kullanabilmesidir. Ancak uzun dönemli kullanımı takiben oluşabilecek yan etkiler konusunda uyanık olunmalıdır ve bu sebeple dozların düşürülmesi

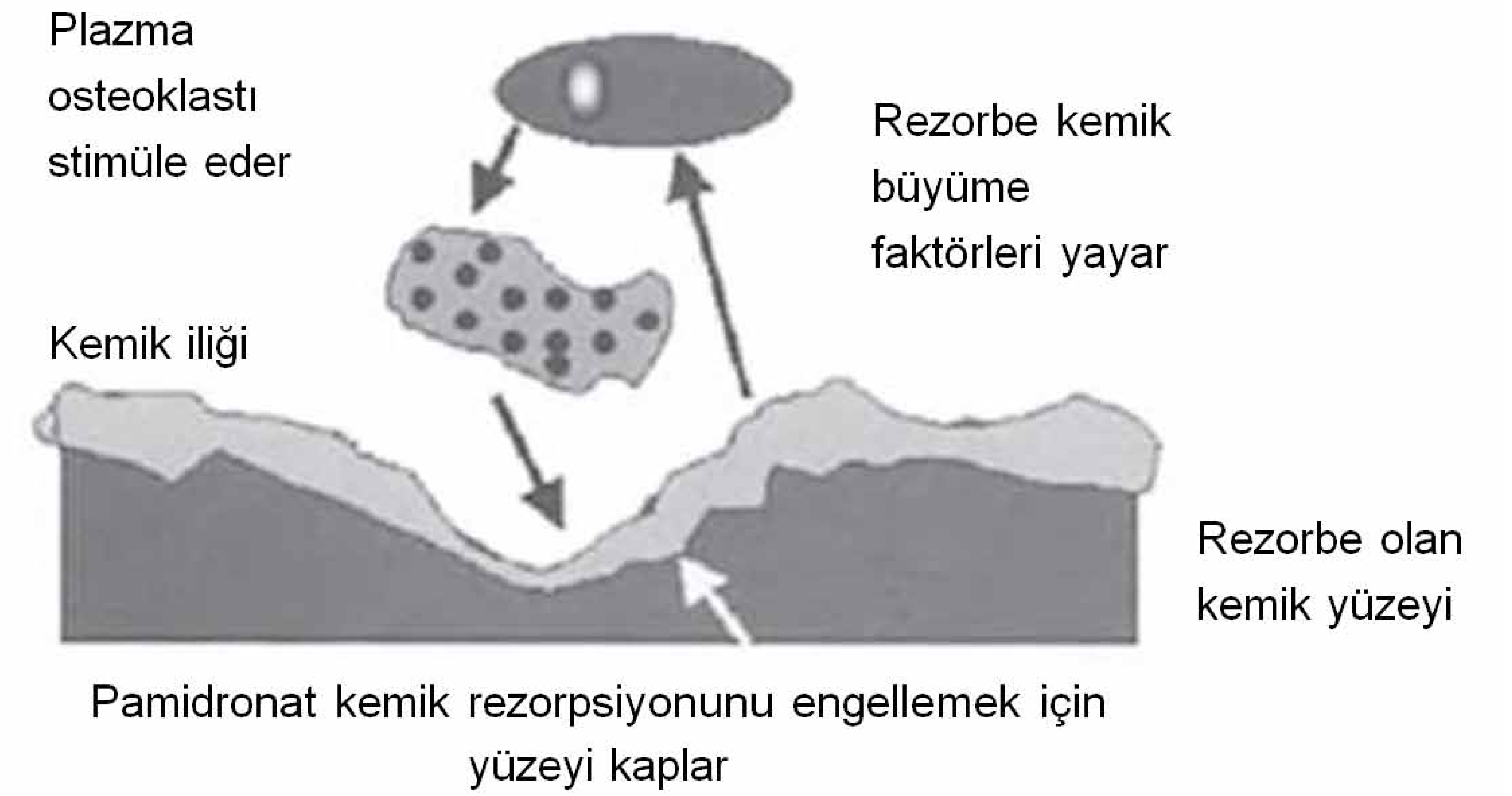
genellikle gerekli olmaktadır.

İmmonmodulator ilaçlar (IMiD'ler): İdame tedavide talidomidin rolünü kapsamlı şekilde değerlendirmek için veriler henüz toplanma aşamasındadır. İlk sonuçlar umut vericidir. Tek başına ya da steroidlerle kombine talidomidin aynı oranda faydalı olacağı düşünülmektedir. Periferik nöropati ise uzun dönem talidomid kullanımının önemli bir istenmeyen sonucudur.

- **Lenalidomid:** MPR ile tedavi sonrası idame tedavide Revlimid'in rolünü değerlendirmek için çalışmalar devam etmektedir.

5. DESTEK TEDAVİSİ

Eritropoietin: Eritropoietin doğal olarak oluşan ve genetik mühendislik teknikleri ile artık mevcut olan bir hormondur. Kronik anemili hastaların hemoglobin düzeylerini düzeltmek için uygulanmaktadır. Eritropoietin enjeksiyonları (ör: 40.000 ünite/haftada subkutan) hemoglobin düzeyleri ve performans durumunda dramatik fayda sağlamaktadır. Kronik anemisi olan hastalarda şiddetle önerilmektedir. Ancak yeni kılavuzlar ile eritropoietinin sadece miyelomun devam eden aktif tedavisi süresince verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Sadece bariz fayda gören hastalarda eritropoietin tedavisine devam edilmelidir. Maksimum fayda sağlamak için demir preparatları da tedaviye eklenebilmektedir. Yeni FDA kılavuzları doğrultusunda hastaların eritropoietin almak için onam formlarını imzalamaları gereklidir.



Bifosfonatlar: Bifosfonatlar, miyelomlu hastaların hasarlı kemiklerinin yüzeyine tutunan kimyasallardır. Bu bağlanma ile devam eden kemik yıkımı inhibe edilir ve kemik iyileşmesi ve sonucunda kemik yoğunluğu ve sağlamlığı olumlu yönde etkilenir. Bifosfonat olan pamidronatı kullanan randomize bir çalışma sonucunda kemoterapiye yanıt veren hastalarda ayrı bir fayda gösterilmiştir. Kemik sorunları olan miyelom hastalarında bifosfonatın birleşik tedavi olarak kullanılması güncel olarak önerilmektedir (bakınız şekil 5). Miyelom tedavisi için Avrupa'da kullanımda olan oral formüllü klodronat ve hem kemik hastalığı hem de hiperkalsemi tedavisi için ABD ve Avrupa'da onaylanan zoledronik asit gibi diğer bifosfonatlar da piyasadadır. Birkaç yeni bifosfonat ise çalışma aşamasındadır. Bunlardan bir tanesi olan ibandronat ise Avrupa'da mevcut hale gelmiştir.

Bifosfonat kullanımına ilişkin iki yeni sorun söz konusudur. İlki böbrek hasarıken, ikincisi ise çenenin osteonekrozu (ONJ) adı verilen klinik bir durumdur detaylıca ele alınmaktadır. Her

iki durum da neyse ki oldukça nadirdir ancak bu sorunların akılda tutulması önleme konusunda en önemli noktadır. Böbrek fonksiyonları (her bir tedavi öncesi serum kreatinini görülmesi gereklidir) özellikle zolendronik asit kullanılıyor ise seri şekilde takip edilmelidir. Eğer serum kreatinini 0.5-1.0 mg/dL yükselirse, hem pamidronik asit hem de zolendronik asit için doz ve/veya takvim ayarı gerekmektedir. Zolendronik asit için en basit ayarlama, böbrek bozukluğu riskini azaltacak olan infüzyon süresinin 15 dakikadan 30-45 dakikaya yükseltilmesidir.

- Rezorbe kemik büyüme faktörleri yayar
- Plazma osteoklastı stimüle eder
- Kemik iliği

Bifosfonat-ilişkili ONJ tedavisi üzerine bir Amerikan Oral İlaç Akademisi makalesi Aralık 2005’de Amerikan Diş Cemiyeti Dergisi’nde (The Journal of the American Dental Association) yayınlanmıştır. İlk öneri düzenli diş kontrolleriyle oluşma ihtimali olan sorunları önlemedir. Eğer bir sorun bulunursa, uzmana (ör: ağız cerrahı) sevk ise şiddetle önerilmektedir. Konsültasyon istenene kadar majör bir çene cerrahisinden kaçınılmalıdır. Tam konsültasyon elde edilene kadar diş çektirmekten kaçınılmalıdır. Enfeksiyon varsa antibiyotik tedavi gerekli olabilir. Mayo Klinik tarafından Ağustos 2006’da yayınlanan Multipl Miyelomda Bisfosfonat Kullanımı İçin Mayo Konsensüs Bildirisi’nde şunlar yer almaktadır: “ Komplikasyonlara (çenenin osteonekrozu) ilişkin daha fazla veri elde edilene dek zoledronik asit yerine pamidronat tercih edilmelidir.” Bu kılavuzların bazı modifikasyonları IMF Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından öne sürülmüş ve Mart

2007’de Mayo Klinik Raporları’nda yayınlanmıştır. IMWG, tam yanıt elde edilen ya da hastalığın plato fazına sahip hastalarda bir yıllık tedavi sonrası bifosfonatın kesilmesini önermektedir. Hastalığı aktif olan kişiler, yanıt vermeyen hastalar ya da 2 yıl sonrası için tehdit edici kemik hastalığı olan hastalarda tedavi üç ayda bire indirilebilir.

Antibiyotikler: Miyelomlu hastalarda enfeksiyon, sık ve tekrarlayan bir problemdir. Enfeksiyon tedavisi için dikkatli bir strateji gereklidir. Eğer aktif bir enfeksiyondan şüpheleniyorsa antibiyotik tedavisine derhal başlanmalıdır. Rekürren enfeksiyonlarda önleyici ya da profilaktik antibiyotiklerin kullanımı henüz çelişkilidir. Profilaktik antibiyotiklerin devamı antibiyotik direncini arttırabilir ancak aynı zamanda rekürren enfeksiyöz komplikasyonların ihtimali düşebilir. Yeni bir karşılaştırmalı çalışma sonucunda indüksiyon kemoterapisinin ilk 2 ayında kullanılan profilaktik antibiyotiklerin faydasından bahsedilmektedir. Yüksek doz gamma globülin kullanımı ise akut ve ciddi rekürren enfeksiyonu olan hastalarda gerekli olabilmektedir. Enfeksiyöz komplikasyonları alt etmek için beyaz kürelerin sayılarının arttırılmasında GM-CSF yardımcı olmaktadır. G ya da GM-CSF kullanımı kemik iliği ya da kök hücre transplantasyonu sonrası derlenme fazında faydalıdır. G ve GM-CSF aynı zamanda kök hücrelerin toplanması esnasında da kullanılmaktadır.

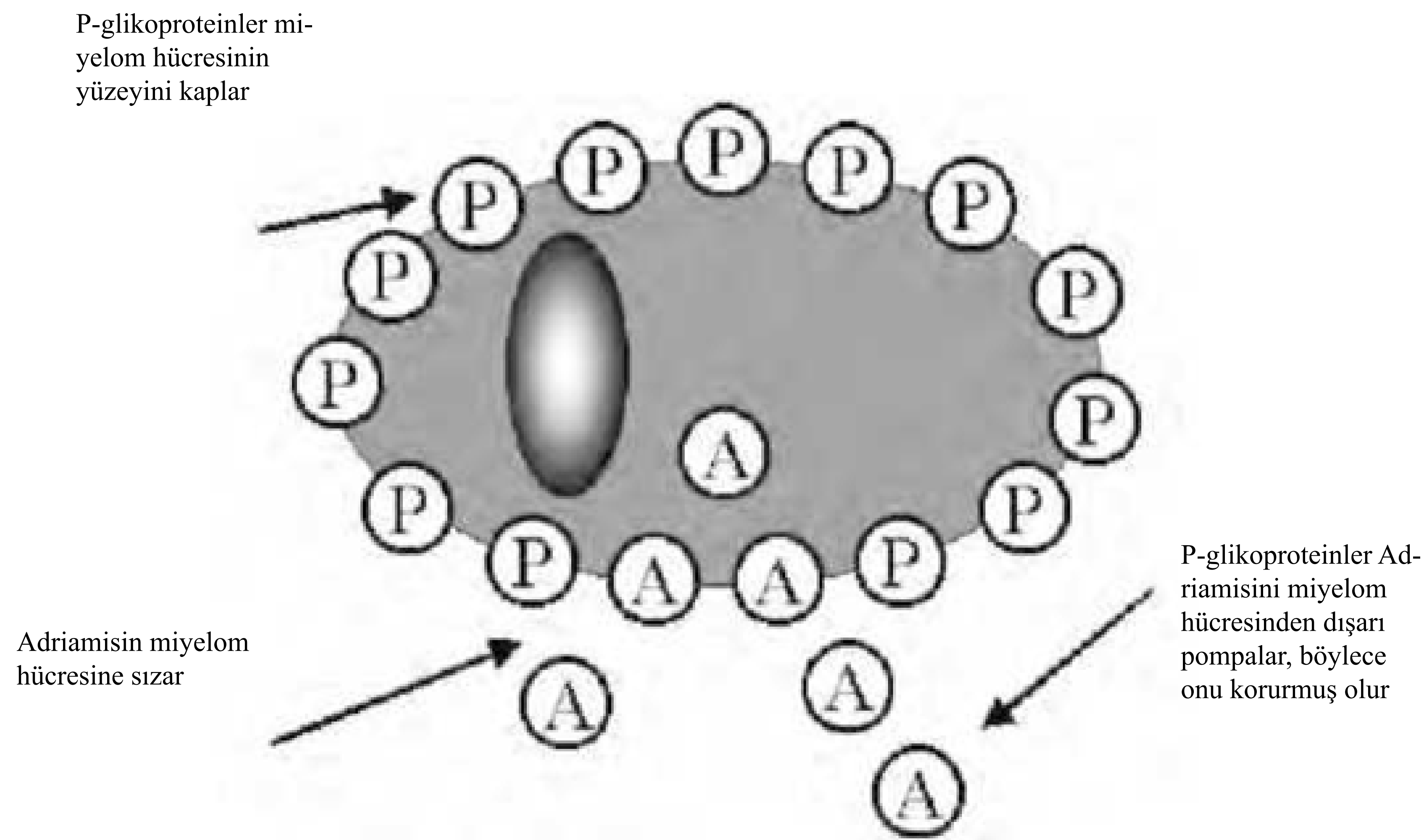
Antiviraller: bortezomib ile tedavi edilen miyelom hastalarının (diğer malignitelerde değil) bazılarında artmış bir herpes zoster (zona) insidansı gözlenmektedir. Bu sebeple bortezomib

tedavisi alanlarda profilaktik bir antiviral tedavi düşünülebilir.

6. RELAPS YA DA REFRAKTER HASTALIĞIN YÖNETİLMESİ

Patofizyoloji bölümünde açıklandığı üzere miyelomda görülen sık problemlerden biri de remisyonu takiben 1 ile 3 yıl içinde görülen relapstır. İlk remisyon süresini uzatmada idame alfa interferon, prednizon, Lenalidomid veya talidomid tedavisi faydalı olmasına rağmen, aniden meydana gelen relaps sonrası tekrar bir indüksiyon tedavisi gerekli olmaktadır. Aşağıda relaps yapan bir hastalığın tedavisine ilişkin genel bir strateji bulunmaktadır.

ŞEKİL 6: MDR MİYELOM HÜCRESİ



Relaps miyelomda bortezomib: Relaps tedavisinde bortezomib önemli bir yaklaşımdır. FDA bu alanda BORTEZOMİD kullanımını 2003'te onaylamıştır. Relapslı ve refrakter miyelomu olan ve daha önce ciddi tedaviler alan (ortanca 6 farklı tedavi alan) 202 hastadan oluşan, çok merkezli, faz II bortezomib “SUMMIT” çalışmasının nihai sonuçları yayınlanmıştır. Blade kriterleri kullanılarak yanıt oranları doğrulanmıştır ve bağımsız gözden geçirme komitesi tarafından onaylanmıştır.

Genel yanıt oranları (CR+PR+MR) %35'tir. Önemli olarak ortanca yanıt süresi 12 ayken, ortanca genel sağ kalım 16 aydır. Sonraki takipler sonucunda yanıt veren hastalardaki ortanca yanıt süresinin 12.7 ay olduğu anlaşılmıştır. Literatürde refrakter hastalarda bildirilen çok daha kötü sonuçlar ile karşılaştırıldığında bu sonuçlar oldukça iyidir. Aynı zamanda daha hafif tedaviler ile önceden tedavi edilen hastaları kapsayan “CREST” çalışmasının sonuçları da yayınlanmıştır. Bu hastalar, %48'nde kök hücre transplantasyonu olacak şekilde ortanca 3 farklı tedavi rejimi almışlardır. CREST çalışmasında 1.0 ve 1.3 mg/m²'lik dozlardaki genel yanıt oranları (CR, PR, MR) %33 ve %50 şeklinde bulunmuştur. Bu çalışmalar aynı zamanda Bladé ve diğerleri yanıt kriterleri kullanılarak da değerlendirilmiştir. SUMMIT faz II çalışmasında, yanıtların önceki tedavilerin sayısı ve tipinden bağımsız olduğu ve artmış hayat kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu umut verici sonuçlara dayanarak bortezomib FDA (Amerikan İlaç Dairesi) tarafından, en az iki farklı tedavi alan ve son tedavi sonrasında progresyon gösteren multipl miyelom hastalarında kullanım konusunda onay almıştır.

Bortezomid daha sonra, daha önce 1 ile 3 arasında tedavi sonrası relaps hastalığa sahip 80 farklı yerden toplam 669 hastanın dahil edildiği ve kendisi ile yüksek doz dekzame-tazonun karşılaştırıldığı çok merkezli faz III çalışması olan “APEX” ile de değerlendirilmiştir. Primer sonlanım nok-tası progresyona kadar geçen süredir. APEX aynı zamanda bortezomib’in yanıt veren hastaların idame tedavisindeki ro-lünü de değerlendirmiştir. Bortezomib ile dekzametazonu karşılaştıran ve relaps miyelom konusunda yapılan bu rando-mize faz III çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalış-ma uluslar arası şekilde gerçekleştirilmiş ve multipl miyelom konusunda bu zamana kadar yapılan en geniş ölçekli çalış-madır. Zorunlu erken interim analizinde bortezomibin dekza-metazondan anlamlı şekilde daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bortezomib alan 327 ve yüksek doz dekzametazon alan 330 hastanın analizi sonucunda bortezomib grubunda progresyo-na kadar geçen sürelerde %58 oranında uzama saptanmıştır (fark için $p < 0.0001$). Toplamda ise bortezomib grubunda ilk bir yıl boyunca sağ kalımda yaklaşık %30’luk bir uzama bu-lunmuştur. Bu veri, Bortezomid’in etkinliğini açıklamak ve bu ilacın “standart tedaviler” arasında girmesini sağlamak için oldukça anlamlıdır. Relaps/refrakter miyelomda cesaret verici bir diğer seçenek de steroidin verilmediği bir yaklaşım ile bortezomib ile Lenalidomid kombine etmektedir ki bu sayede 36 hastada %58’lik bir yanıt oranı bulunmuştur Bor-tezomid multipl miyelomda temel ilaç olarak onaylanmıştır). **Diğer seçenekler:** Relaps/refrakter hastalığın tedavisinde birçok tekli ya da kombine kemoterapi protokollerinin mev-cut olduğunu akıla bulundurmak önemlidir. Asıl soruna bağlı

olacak şekilde birçok girişim mümkündür. Örneğin, eğer re-laps bir ya da iki kemik lezyonu ile ilişkiliyse, relapsın teda-visi için kemik tutulumunun olduğu yerlere uygulanacak rad-yasyon tatmin edici olabilir. Eğer genel bir relaps söz konusu ise, hastalığın genel kontrolü için tekli ajan olarak dekzame-tazon çok faydalı olmaktadır. Dekzametazon kullanımı oral olarak verilebildiği ve saç dökülmesi ya da periferik kan sa-yımlarında düşüşe yol açmadığı için oldukça cazip bir tedavi seçeneğidir.

Bir diğer önemli husus da, transplantasyon eşliğinde veri-len yüksek doz tedavi sonrası gelişen relapsın bir çok vaka-da daha standart tedaviler sonrası görülen relapslar ile benzer patterne sahip olduğudur. Kemik iliği transplantasyonu son-rası relapslarda ikinci, bazen de üçüncü remisyon elde edi-lebilmektedir. Bazı diğer düşük doz kemoterapi yaklaşımı-na oranla transplantasyon eşliğinde verilen ikinci bir yüksek doz tedavinin en uygun strateji olup olmadığı henüz belir-sizdir. 1980’lerin başı ve ortalarında tedavi edilen hastalar-da ikinci ya da üçüncü tur yüksek doz melfalan kullanarak Londra’daki Royal Marsden Hastanesi’nin çalışanları mü-kemmel sonuçlar elde etmiştir. Aynı kişiler aynı hasta popü-lasyonunda, yüksek doz tedaviyi takiben verilen idame alfa interferon tedavisinin remisyonun kalitesi ve süresini olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir. Miyelom tedavisi için her türlü destek tedavisi oldukça önemlidir. İlk tanı konduğunda, sinir-omurilik veya diğer hayati organlara baskıyı azaltmak için diyaliz, plazmaferez, cerrahi ve radyasyon dahil olmak üzere birkaç acil işlem gerekebilmektedir.

Ağrı tedavisi miyelomlu hastaların başlangıç tedavisi olarak oldukça önemlidir

Hastalık kontrolü sağlanana kadar bu zor olabilmektedir. Mi-yelomlu hastaların yeni ilaçlar ve stratejiler sebebiyle şid-detli şekilde ağrıdan muzdarip olmalarına hiç gerek yoktur. Bağımlılık endişesi sebebi ile hekim ve/veya hastanın bir şe-kilde eksiksiz ağrı kontrol işlemlerini uygulama konusunda isteksiz oldukları görülebilmektedir. Ağrı kontrolü her za-man öncelikli olmalıdır. Korse ya da breys ile hareket ve ağrı azaltılarak omurilik ya da diğer bölgeler stabilize olur. Aynı zamanda ılımlı derecede egzersiz de kemik mobilitesi ve sağlamlığını geri kazandırmada önemlidir ve genel ağrı teda-visinde oldukça merkezi bir noktadadır.

7. YENİ GELİŞMEKTE OLAN TEDAVİLER

Yeni tedavilerin çoğu klinik çalışma aşamasındadır. Klinik ça-lışma fazları tablo 12’de gösterilmektedir. Konvansiyonel ke-moterapi ürünlerinden Doksorobisin biyolojik ajanlar (CNTO 328: anti IL-6 monoklonal antikor ve bevacizumab anti-VEGF monoklonal antikor), yeni ajanlar [ör: arsenik trioksit (ATO), ZIO-101 (organik arsenik) ve atiprimod], ısı-şok protein (HSP) inhibitörleri, gen tedavisi ve aşı stratejilerine kadar oldukça ge-niş bir kapsamda birçok ajan klinik çalışmalara dahil olmaktadır.

TABLO 12
Klinik Çalışma Fazları

- | | |
|-----|---|
| I | Tolerans ve toksisiteyi değerlendirmek için erken araştırmalar |
| II | Seçilen doz ve takvimde tedavinin etkinliğini değerlendirmek için ileri tetkikler |
| III | Yeni tedavinin üstünlüğünü belirlemek için yeni tedavi ile önceki tedavi veya tedavilerin karşılaştırılması |
| IV | Maliyet-etkinliği, hayat kalitesine olan etkiyi ve diğer karşılaştırmalı konuları değerlendirmek için sıklıkla FDA onayından sonra gerçekleştirilir |

KAYNAKLAR

(Kaynaklar yeniden eskiye doğru sıralanmıştır)

GENEL

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood. 2008;111(6):2962-2972.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. Multiple Myeloma and Related Disorders. Oxford Uni-versity Press 2004 ISBN: 0-89603-706-1.
- Berenson James R. Biology and Management of Multiple Myeloma. Humana Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1.
- Mehta J, Singhal S, eds. Myeloma, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.
- Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. New England Journal of Medicine. 1997; 336: 1657-1664.

GEÇMİŞ

- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: Neoplastic Diseases of the Blood, 3rd edition. (Wi-ernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: Neoplastic Diseases of the Blood, 2nd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991: 325-32.

EPİDEMİYOLOJİ

- Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, et al. Familial Myeloma. NEnglJMed 2008; 259(2):152-157.
- Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gam-mopathy of undetermined sig-nificance among white and black make United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. Blood 2008; 111(7):3388-3394.
- Kirkeleit J, Riise T, Bratveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. Cancer Causes Control 2008;19:13-23.
- American Cancer Society Facts & Figures 2007.

- Birnmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7):1474-1478.
 - LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, et al. Cancer risk among firefighters: A review and meta-analysis of 32 studies. *J of Occup Environ Med* 2006;48(11):1189-1202.
 - Infante PF. Benzene exposure and multiple diagnosis: A detailed meta-analysis of Benzene cohort studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2006;1076:90-109.
 - Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA CancerJ Clin* 2002; 52: 23-47.
 - Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6: 49-56.
 - Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd edn. New York: Oxford University Press; 1996: 946-970.
 - Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: *Myeloma Biology and Management* (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.). Oxford, England, Oxford University Press: 1995: 127-168.
- KEMİK HASTALIĞI

- Roodman, GD. Bone building with bortezomib. *J Clin Invest* 2008; 118(2):462-464.
- Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos M-A. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood* 2007; 110(4):1098-1104.
- Walker R, Barologie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25(9); 1121-1128.
- Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J AM Soc Nephrol* 2001; 12: 1164-1172.

- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase II, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-387.
- Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19, 558-67.
- McCloskey EV, et al. A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100: 317-25.
- Berenson J, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 593-602.
- Mundy, GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 398-400.
- Berenson J, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1996; 334: 488-493.
- Bataille R, et al. Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7: 1909.
- Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation to osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1981; 47: 21-26.

KROMOZOMLAR

- Stewart AK: A risk-adapted approach to myeloma therapy. *ASCO Educational Book*. 2008:380-84 (ISSN:1548-8748).
- Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3):323-341.

- Dewald GW, Therneau T, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood*. 2005;106(10):3553-8.
- 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(28):7069-73.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18: 804-812.
- Durie BGM, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. New York: Springer-Verlag, 1991: 137-41.

MGUS VE ASEPTOMATİK MİYELOM

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346: 564-569.
- Weber DM, et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 1997; 97: 810-4.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1980; 302: 1347-49.

EVRELEME VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

- Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111(8):4039-4047.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5):2516-2520.
- Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:791-792.

- Greipp PR, Durie BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.
- Gahrton G, Durie BGM, et al. Multiple Myeloma and Related Disorders, The role of imaging in myeloma. *Arnold* 2004. 10:155-63.
- Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie BGM, Crowley J. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *BrJ Haematol* 2003; 122: 441-450
- Greipp RR, San Miguel JF, Fonesca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Durie BGM. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 2003; 4 (suppl.1): p 7.1, S43-S44.
- Facon T, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β 2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97: 1566-71.
- Zojer N, et al. Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2001; 95: 1925-30.
- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and β 2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733-7.
- Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pre-treatment serum β 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1990; 75: 823-30.
- Greipp PR, et al. Value of β 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72: 219-23.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842-54.

YANIT KRİTERLERİ

- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma respon-

se criteria. Blood 2008;

111(12):5759.

- Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20:1467-1473.

KEMOTERAPİ VE RADYASYON TEDAVİSİ

- Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, Crowley J. Magnitude of Response with Myeloma Front-line Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. Journal of Clinical Oncology 2004; 22:1857-1863.
- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, Bensinger et al. Myeloma management guidelines, a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. The Hematology Journal 2003; 4:379-398.
- Kumar A, Loughran MA, Durie BGM, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. Lancet Oncology 2003; 4: 293-304.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Journal of Clinical Oncology 1998; 16: 3832-42.
- Alexanian R, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. Blood 1992; 80: 887-90.
- MacLennan ICM, et al, for the MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. Lancet 1992; 339: 200-5.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. American Journal of Hematology 1990; 33: 86-9.
- Alexanian R, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. Journal of the American Medical Association 1969; 208: 1680-5.

REFRAKTER HASTALIK

- Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II multicenter study of the protease inhibitor bortezomib (BORTEZOMID formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease. New England Journal of Medicine 2003; 348:2609-2617.
- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. New England Journal of Medicine 1994; 330: 484-9.
- Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma -a review. Journal of Clinical Oncology 1988; 6: 889-905.

SİTOKİNLER VE SİNYAL İLETİMİ

- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM et al. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. Blood 2004; 104:607–618.
- Bladé J, Estve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? Med Oncology 2000; 77-84.
- Mandelli F, et al. Maintenance treatment with alpha 2b recombinant interferon significantly improves response and survival duration in multiple myeloma patients responding to conventional induction chemotherapy. Results of an Italian randomized study. New England Journal of Medicine 1990; 322: 1430.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. New England Journal of Medicine 1990; 322: 1693-9.
- Musto P, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. European Journal of Haematology 1997; 58: 314-19.

OTOLOG TRANSPLANTASYON

- Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: Results of a multicenter randomized clinical trial.

Blood 2008; 111(4):1805-1810.

- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. Blood. 2005;106:35-9.
- Bensinger WI. The Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Myeloma. Journal of National Comprehensive Cancer Network 2004; 2: 371-378.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. Blood 2004; 103: 3960-3963.
- Desikan KR, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 100 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. Blood 2000; 95: 4008-4010.
- Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology 2000; 18: 2273-81.
- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. Blood 1999; 93: 55-65.
- Cunningham D, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. BrJ Haematol 1998; 102: 495-502.
- Mehta J, Powles RL. Autologous blood and marrow transplantation. In: Leukaemia and Associated Diseases. (Whittaker JA, Holmes JA, eds). Oxford: Blackwell Science, 1998; 455-81.
- Feraud JP, Ravaud P, Chevert S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trail. Blood 1998; 92: 3131–3136.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. New England Journal of Medicine 1996; 335: 91-97.

- Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. Lancet 1989; 14:879-882.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. Lancet 1983; 2: 822-824.

SİNGENEİK VE ALLOJENİK TRANSPLANTASYON

- Maloney DG, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al. Combining an allogeneic graft-vs.-myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma [abstract]. Blood 2001; 98 (11. pt 1): 435a Abstract 2063.
- Gahrton G, et al. Progress in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2000; 25 (suppl. 1): S54.
- Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. Blood 1996; 88: 2787-2793.
- Bensinger WI, Demirer, T, Buckner CD, et al. Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 1996; 18: 527-31.
- Gahrton G., et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. Br J Haematol 1996; 92:251-254.
- Durie BGM, Gale RP, Horowitz MM. Allogeneic and twin transplants for multiple myeloma: an IBMTR analysis. Multiple myeloma. From biology to therapy. Current concepts. INSERM, Mulhouse, 24-26 October, 1994 (abstract).
- Samson D. The current position of allogeneic and autologous BMT in multiple myeloma. Leukemia and Lymphoma 1992; 7:33.

DESTEK TEDAVİSİ

- Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. Leukemia 2008; Advanced

on-line publication.

- Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: Consensus statements developed by the International Myeloma Foundation’s Nurse Leadership Board. ClinJ OncoNrsg 2008;S12(3):9-12.
- Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K, IMF NLB. Myelosuppression associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Onco Nrsg 2008;S12(3):13-19.
- Rome S, Doss D, Miller K, Westphal J, IMF NLB. Thromboembolic events associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Onco Nrsg 2008;S12(3):21-27.
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S, IMF NLB. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. ClinJ Onco Nrsg 2008;S12(3):29-35.
- Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B, IMF NLB. Gastrointestinal side effects associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. ClinJ Onco Nrsg 2008;S12(3):37-45.
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K, IMF NLB. Steriod-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. ClinJ Onco Nrsg 2008;S12(3):53-62.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008; 22:414-423.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. Blood 2008; 111(12):5759.
- Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. American Journal of Medicine. 1996; 100: 624-28.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin’s lymphoma-a ran-

domized multicenter study. Blood 1996; 87:2675-2682.

- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematology. 1995; 32: 45-59.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. Lancet. 1994; 343: 1059-1063.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. Arch Internal Medicine. 1990; 150: 863-69.
- Ludwig H, Fritz E, Kotsmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. New Englandjournal of Medicine 1990; 233:1693-1699.

YENİ TEDAVİLER: KAN MAKALELERİ

- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. Blood 2007; 111(8):3968-3977.
- Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma. Blood 2008; 111(3):1101-1109.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. Blood 2007; 109(7):2767-2772.
- Harousseau J-L, Marit G, Caillot D, et al. VELCADE/dexamethasone vs VAD as induction treatment prior to ASCT in newly diagnosed multiple myeloma: A preliminary analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase 3 trial. Blood 2006; 108: abstract #56.
- Orłowski RZ, Peterson BL, Sanford B, et al. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as induction therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B study 10301. Blood 2006; 108: abstract #797.
- Orłowski RZ, Zhuang SH, Parekh T, et al. The combination of pegylated liposomal doxorubi-

cin and bortezomib significantly improves time to progression of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone: results from a planned interim analysis of a randomized phase III study. Blood 2006; 108: abstract #404.

- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Combination of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) for relapsed multiple myeloma: results of a phase I/II clinical trial. Blood 2006; 108: abstract #407.

- Palumbo A, Flaco P, Falcone A, et al. Oral Revlimid® plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed **multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study**. Blood 2006; 108: abstract #800.

- Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma (MM 003). Blood 2006; 108: abstract #795.

- Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. Blood 2006; 108: abstract #799.

- Richardson PG, Jagannath S, Avigen DE, et al. Lenalidomide plus bortezomib (Rev-VEI) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): final results of a multicenter phase 1 trial. Blood 2006; 108: abstract #405.

- Palumbo A, Bertola A, et. al. A prospective randomized trial of oral melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) vs. oral melphalan, prednisone (MP): an interim analysis. [abstract] Blood. 2005;104(11):63a. Abstract 207.

- Rajkumar SV. Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. Blood. 2005;106:2.

- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with CC-5013 (lenalidomide; Revlimid) plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma (MM) [abstract]. Blood. 2004;104:98a. Abstract 331.

- Barlogie B, Desikan KR, Eddelman P, et al. Extended survival in advanced and refractory mul-

tiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. Blood 2001; 32: 45-59.

- Hussein MA, Mason J, Ravandi F, Rifkin R. A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma; a preliminary report. Blood 2001; 98: 378a.

- Richardson P, Schlossman RL, Hideshima F, et al. A Phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2001; 98: 775a.

- Thomas D, Cortes J, O'Brian SM, et al. R115777, a farnesyl transferase inhibitor (FTI), has significant anti-leukaemia activity in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). Blood 2001; 98: 727a.

LÖSEMİ MAKALELERİ

- Dimopoulos MA, Kastiris E, Rajkumar SV. Treatment of plasma cell dyscrasias with lenalidomide. Leukemia 2008; 22:1343-1353

- Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. Leukemia 2008; 22:1419-1427.

- Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. Leukemia 2008; 22:850-855.

İNGİLTERE HEMATOLOJİ DERGİSİ MAKALELERİ

- Berenson JR, Boccia R, Sigel D, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II, single-arm study. BrJ Haem 2006; 135:174-183.

- Jagannath S, Durie BGM, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. BrJHaematol. 2005;129:776-83.

- Oakervee HE, Popat R., et al. PAD combination therapy (PS341/bortezomib, doxorubicin

and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. BrJ Haematol 2005;129:755-62.

KLİNİK ONKOLOJİ DERGİSİ MAKALELERİ

- San-Miguel J, Harousseau J-L, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatments of patients with myeloma in the era of novel agents. J Clin Oncol 2008; 26(16):2761-2766.
- Rajkumar SV, Rosinal L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Oncol 2008; 26(13):2171-2177.
- Rajkumar SV, Hayman SR. Controversies surrounding the initial treatment of multiple myeloma. ASCO Educational Book 2008;369-374.
- Barlogie B, Anaissie E, Bolejack V, et al. High CR and near-CR rates with bortezomib incorporated into up-front therapy of multiple myeloma with tandem transplants. J Clin Oncol 2006; 24: abstract #7519.
- Niesvizsky R, Jayabalan DS, Furst JR, et al. Clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone combination therapy as primary treatment of multiple myeloma. J Clin Oncol 2006; 24: abstract #7545.
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. J Clin Oncol 2006;24:3113-3120.
- Richardson PG, Chanan-Khan A, Schlossman R, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated, symptomatic multiple myeloma (MM): results of a phase 2 multicenter study. J Clin Oncol 2006; 24: abstract #7504.

LANCET ONKOLOJİ MAKALELERİ

- Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients

with multiple myeloma (IFM 99-06): A randomized trial. The Lancet 2007; 370:1209-1218.

- Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for treatment of multiple myeloma Lancet Oncology 2004; 5(July) 1-16.

Mayo Clinic RAPORLARI

- Rajkumar SV and Kyle R. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clinic Proc. 2005;80(10):1371-1382. New England Journal of TIP MAKALELERİ

- Barlogie B, Shaughnessy Jr. JD, Crowley J. Duration of survival in patients with myeloma treated with thalidomide. New EnglJ Med 2008; 359(2):210-212.

- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. NewEnglJMed 2005;352:2487-2498.

Oncology AMERİKAN KLİNİK ONKOLOJİ TOPLULUĞU RAPORLARI

- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Phase II study of the proteasome inhibitor PS341 in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 11a.