

Retrospective analysis of patients diagnosed with multiple myeloma: A single center experience

Multipl myelom tanılı hastaların retrospektif analizi: Tek merkez deneyimi

Melih Simsek¹, Pinar Tarkun², Abdullah Hacıhanefioğlu²

¹Yozgat Şehir Hastanesi, Yozgat

²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, Kocaeli

Dergiye Ulaşma Tarihi: 218.10.2018 Dergiye Kabul Tarihi:28.12.2018 Doi 10.5505/aot.2019.24582:

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Multipl myelom, plazma hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu ile seyreden hematolojik bir malignitedir. Multipl myelom tedavisindeki çeşitli seçenekler, hastaların daha iyi tanımlanması ve tedavilerin standardize edilmesini gerektirmektedir. Bu çalışmada multipl myelom hastalarının tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ve klinik bulgularla ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2000-2011 yıllarında izlenmiş olan 151 multipl myelom tanılı hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile sağkalım ve tedavi yanıtı verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

BULGULAR: En çok seçilen tedavi melfalan-prednizolon (%45), vinkristin-adriamisin-deksametazon (%21,3) ve vinkristin-adriamisin-deksametazon ardından bortezomib (%10) olmuştur. En az 1 kez remisyon saptanan hastaların %22,35'inde ölüm görülmüştür. Bu oran remisyon sağlanamayan hastalarda %77,35 olarak bulunmuştur (p=0.000). Evre III hastalıkta daha düşük evrelere göre remisyon oranı anlamlı olarak azalmış (p=0.008) ve ölüm riski anlamlı olarak artmıştır (p=0.000). Ototolog kemik iliği transplantasyonu, nüks riskini (p=0.009) ve ölüm riskini anlamlı olarak azaltmıştır (p=0.001). Tedavi şemaları değerlendirildiğinde sırasıyla remisyon oranları vinkristin-adriamisin-deksametazon ardından bortezomib tedavisiyle %57,9, melfalan-prednizolon ile %33,3, bortezomib ile %29,2, talidomid ile %9,4, lenalidomid ile %23,8 ve vinkristin-adriamisin-deksametazon tedavisiyle %25,7 olarak bulunmuştur. Remisyon sağlanan 101 hastanın 23'üne düşük dozlu lenalidomid tedavisi verilmiş ve 21 hasta otolog kemik iliği transplantasyonuna gönderilmiştir. Nüks oranı düşük dozlu lenalidomid tedavisi uygulanan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.002, OR: 12,52).

TARTIŞMA ve SONUÇ: En yüksek remisyon oranları vinkristin-adriamisin-deksametazon ardından bortezomib tedavisi ile sağlanmıştır. Ototolog kemik iliği transplantasyonu ile daha düşük nüks ve ölüm oranları saptanmıştır. Düşük dozlu lenalidomid tedavisi uygulanan hastalarda ölüm ve nüks oranı daha düşük bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Epidemiyoloji, lenalidomid, multipl myelom, otolog kök hücre nakli

ABSTRACT

INTRODUCTION: Multiple myeloma is a hematological malignancy which is proceeding with the uncontrolled proliferation of plasma cells. Patients should be determined more definitely and treatments should be standardized to modify various treatment options in multiple myeloma. The aim of this study is to analyse the responses to treatments and the association between clinical features and treatments of multiple myeloma patients.

METHODS: The clinical and laboratory findings with survival and treatment response data of 151 multiple myeloma patients who have been followed between 2000-2011 were analysed retrospectively.

RESULTS: The most preferred treatments were melphalan-prednisolone (45%), vincristin-adriamycin-dexamethasone (21,3%) and vincristin-adriamycin-dexamethasone followed by bortezomib (10%). Death was observed in 22,35% of the patients that remission was established at least for once. This rate was 77,35% in the patients that remission could not be established (p=0,000). Remission rate was significantly decreased (p=0.008) and death rate was significantly increased (p=0.000) in stage III disease compared with lower stages. Autologous stem cell transplantation, significantly decreased the relapse rate (p=0.009) and death risk (p=0.001). When the treatment protocols were analyzed, remission rate was 57,9% with vincristin-adriamycin-dexamethasone followed by bortezomib, 33,3% with melphalan-prednisolone, 29,2% with bortezomib, 9,4% with thalidomide, 23,8% with lenalidomide and 25,7% with vincristin-adriamycin-dexamethasone, respectively. Maintenance therapy with low dose lenalidomide was administered to 23 of 101 patients that remission was maintained.

Autologous stem cell transplantation was administered to 21 patients that remission was obtained. Recurrence rate was significantly lower in patients who were received low dose lenalidomide maintenance therapy ($p=0.002$) (OR: 12,52).

DISCUSSION AND CONCLUSION: The highest remission rates were obtained with vincristin-adriamicin-dexamethasone followed by bortezomib. Lower recurrence and death rates were established with autologous stem cell transplantation. Recurrence and death rates were found lower in patients that received low dose lenalidomide maintenance therapy.

Keywords: Autologous stem cell transplantation, epidemiology, lenalidomide, multiple myeloma

GİRİŞ

Multipl myelom (MM), kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin birikimiyle karakterize bir plazma hücre malignitesidir. Tanı sırasında ortalama yaş yaklaşık 70 olup hastaların %37'si 65 yaşın altında, %26'sı 65-74 yaş arası ve %37'si 75 yaşın üzerindedir (1, 2). Hastalık tesadüfen saptanabilirse de genellikle enfeksiyonların, kemik yakınmalarının veya böbrek yetersizliği nedenlerinin araştırılması sırasında tespit edilir.

MM tanısı, uç organ hasarına kanıt oluşturacak kemik anormalliklerinin, serum kalsiyum artışının (11,5 g/dL ve üzerinde), böbrek yetersizliğinin (2 mg/dL ve üzerinde serum kreatinin değeri) ya da aneminin (10 g/dL ve altında ya da normalin 2 g/dL altında hemoglobin değeri) gösterilmesi ve de monoklonal protein (M-proteini) varlığı ve/veya kemik iliği içinde (hücrel kemik iliğinin %10 ve fazlasında) belirgin plazma hücresi artışının tespit edilmesi ile konulur. Bunlar içerisinde ise en önemli bulgu serumda ve idrarda monoklonal M proteininin gösterilmesidir. MM tanısı kemik iliği biyopsisi ile doğrulanmalıdır. Plazma hücrelerinin ürettiği monoklonal immünglobulinlerin immünperoksidaz boyama ile gösterilmesi otoimmün hastalıkların, metastatik karsinomun, AIDS'in, karaciğer hastalıklarının ya da enfeksiyonların yol açtığı reaktif plazmositozdan ayırım yapabilmek için önemlidir (3).

MM, Durie-Salmon ve Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) kriterleri kullanılarak sınıflandırılır. Durie-Salmon evrelemesi hemoglobin konsantrasyonu, kalsiyum düzeyi, kemik lezyonlarının yaygınlığı ve serum/idrar M-proteini konsantrasyonunu kapsar (4). ISS ise yapılan çalışmalar sonucu sağkalım için öngördürücü olduğu saptanan serum β_2 -mikroglobulin ve albumin konsantrasyonunu kapsamaktadır (5).

MM tanısı konulan hastalarda tedavi kararını belirleyen en önemli faktör hastanın kemoterapi almaya uygun olup olmadığının belirlenmesidir (6). Tedavi kararı verilirken yaş, performans durumu, eşlik eden tıbbi durumlar ve kronik hastalıklar göz önünde bulundurulur. Burada hasta yaşının en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (7). 65 yaş altındaki kronik hastalığı olmayan MM hastalarında tedaviye talidomid, lenalidomid ya da bortezomible başlanması ve ardından otolog kök hücre transplantasyonu (OKİT) yapılması önerilmektedir (8). Daha yaşlı ya da ek sağlık sorunları olan hastalarda düşük yoğunlukta iyileştirme rejimi ile OKİT göz önünde bulundurulmalıdır (9, 10). 65 yaş ve üzerindeki hastalarda geleneksel tedavi olan vinkristin-adriamisinden-deksametazon (VAD) talidomid, lenalidomid ya da bortezomible kombine edilmelidir (10).

Özgün rehberler olmasa da, hastaların takibinde pekiştirme ve idame tedavisi yaygın kabul görmektedir. İdame tedavisinde talidomid, lenalidomid, bortezomib kullanılabilir ve klinik yanıt durumuna, yan etki gelişimine göre birbirleri arasında değişikliğe gidilebilmektedir (11-13).

Tedavi yanıtı değerlendirmesi; Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Topluluğu (EBMT) ve Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) klinik uygulamada yanıt değerlendirmede kullanılan kriterlere göre yapılmalıdır (14, 15).

Ortalama sağkalım Durie-Salmon evre IA'da 60 ayken evre IIIB'de 6 aya kadar düşer. Son yıllarda myelomun tedavisinde büyük değişiklikler olmuş ve OKİT'in yanı sıra tedavide kullanılan talidomid, lenalidomid ve bortezomib gibi kemoterapi ajanlarıyla sağkalım uzamıştır. Sonuçta 65 yaşının altındaki hastalarda ortalama sağkalım beklentisi 2 katına çıkmış ve 5 yıla ulaşmıştır. Hastaların %20'sinde ise yaşam süresi 10 yılı

aşmış ve %50 tam morfolojik ve biyokimyasal remisyon elde edilmiştir.

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde izlenen MM hastalarının demografik özelliklerinin, tedavi seçeneklerine yanıtlarının, tedaviye bağlı sık görülen yan etkilerin ve sağkalım durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 2000-2011 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinden takip edilmiş olan 151 MM tanılı hasta (73 erkek, 78 kadın) alınmıştır. Hasta verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm MM hastalar IMWG sınıflandırma kriterlerini doldurmaktadır (3). MM tanı kriterlerini doldurmayan plazma hücre diskrazili hastalar, ilk başvuru sonrasında takibe gelmemiş hastalar çalışmaya alınmamıştır. Verilerine hastane dosya kayıt sistemi ve hastane bilgi sisteminden ulaşılamayan hastaların son sağkalım durumları muhtarlık kayıt sisteminden tespit edilmiştir. Tedavi yanıtı IMWG tedavi yanıt kriterlerine göre değerlendirilmiştir (15). Remisyon sağlanan ve klinik izleme başlanan hastalarda rekürrens gelişiminin değerlendirilmesinde IMWG kriterleri kullanılmıştır (3). Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Anlamlılık düzeyi p değeri için $< 0,005$ olarak belirlenmiştir. Parametreler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılarak sağkalım üzerine etkili faktörler değerlendirilmiştir. Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 istatistik programında analiz edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 151 MM tanılı hasta dâhil edilmiş ve hastaların demografik verileri, başvuru yakınmaları, başvuru laboratuvar değerleri, başlangıç evreleri tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalara destek tedavisi olarak bisfosfonatlar,

IVIG, G-CSF, hemodiyaliz, radyoterapi ve OKİT uygulanmıştır (Tablo 1). Hastaların takip süreleri ve ölüm oranları Tablo 1'de belirtilmiştir.

2000-2011 yılları arasında MM tanılı hastalara uygulanan ilk seri tedavi verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. MM tedavisinde ilk seride en çok tercih edilen rejim tüm zamanlarda melfalan-prednol (MP) olmuştur (% 45). Ayrıca % 21,3 ile VAD tedavisi ve % 10 ile VAD-bortezomib-deksametazon (VAD-B) tedavisi en çok tercih edilen kemoterapi rejimleri olmuştur. İlk seri tedavi yanıtı değerlendirilebilen 103 hastanın 40'ında (% 26,5) tam yanıt (TY) ya da çok iyi klinik yanıt (ÇİKY), 12'sinde (%7,9) kısmi yanıt (KY) elde edilmiştir.

Başlangıç yakınmaları değerlendirildiğinde; halsizliği olan hastaların remisyon oranı anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir (sırasıyla; % 50,7, % 69,2, $p=0.017$). Halsizliğin olmaması remisyon şansını iki kattan fazla artırmaktadır. Ölüm riski açısından değerlendirildiğinde ise, halsizlik ölüm riskini yaklaşık 2 kat artırmaktadır (sırasıyla; % 52,5, % 35,5). Başvuru sırasında kilo kaybı olmayanlarda remisyon oranı da anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla; % 65,6, % 41,4, $p=0.015$). Kilo kaybı olmaması remisyon şansını 2,7 kat artırmaktadır. Kilo kaybının ölüm riski üzerine etkisi tespit edilmemiştir ($p=0,230$) Ölüm riski açısından incelendiğinde en az 1 kez remisyon saptanan hastaların % 22,35'inde ölüm görülürken, bu oran remisyon sağlanmayan hastalarda % 77,35 bulunmuştur ($p=0.000$). Remisyon sağlanamaması ölüm riskini yaklaşık 12 kat artırmaktadır. Evre III hastalığa sahip olan hastalarda erken evre hastalara göre remisyon oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla; % 52,6, % 72,9, $p=0.008$),erken evre hastalığa sahip olmak remisyon şansını 2,4 kat artırmaktadır. Evre III hastalıkta ölüm riski anlamlı olarak 3,7 kat oranında artırmaktadır ($p=0.000$).

Fraktür oluşumu açısından tüm bulgular incelendiğinde; serum kalsiyum düzeyinin yüksek olmasının anlamlı risk oluşturduğu görülmüştür ($p=0.007$). Yine başlangıçta iskelet sistemi ağrısı olanların % 38'inde fraktür görülürken, olmayanlarda

fraktür oranı % 9,8 bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$, $OR=5.618$, %95 GA: 2.207-14.303). Yine evre III hastalığa sahip olmak fraktür riskini anlamlı olarak artırmaktadır ($p=0.026$, $OR:2.328$, %95 CI:1.094-4.96).

OKİT yapılması ölüm riskini anlamlı olarak azaltmıştır ($p=0.001$). OKİT yapılan hastalarda ölüm % 10 oranında görülürken, OKİT yapılmamış hastalardaki ölüm oranı % 48,3 bulunmuştur. Nüks oranları da OKİT tedavisi uygulanmayan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla; % 50,9, % 8,3, $p=0.009$). Klinik verilerin remisyona, nüks ve ölüm açısından karşılaştırması Tablo 2'de sunulmuştur.

Remisyona girme açısından değerlendirildiğinde; remisyona saptanan hastaların ortanca kreatinin değerleri 0,9 iken, remisyona girmeyen grubun ortanca kreatinin değeri 1,2 olarak bulunmuştur ($p=0.030$). Kreatinin yüksekliği dışında remisyona girme açısından diğer bir belirleyici laboratuvar değişkeni saptanmamıştır.

Ölüm riskine bakıldığında, remisyona girme için olumsuz risk faktörü olan kreatinin yüksekliğinin ölüm riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmadığı görülmüştür ($p=0.095$). Ölüm riski açısından tek anlamlı değişken hemoglobin düzeyi olarak bulunmuştur. Ölüm gelişen hastalarda hemoglobin için ortanca değer 9,7 iken, yaşayan hastalarımızda başlangıç ortanca hemoglobin değeri 10,4 olarak bulunmuştur. Hemoglobin düşüklüğü ölüm açısından risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

Hastaların aldığı tüm tedavi şemaları göz önünde bulundurulduğunda; % 33,8'inde tüm tedavilere yanıtızlık saptanmıştır. Remisyona elde edilen 85 hastaya uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde en yüksek remisyona oranının VAD ardından bortezomib (VAD-B) tedavisi ile elde edildiği (% 57,9); ardından MP (% 33,3) ve VAD (% 25,7) tedavilerinin bulunduğu tespit edilmiştir.

Remisyona sağlanan olgular değerlendirildiğinde; bu hastaların % 61,2'sinde ilk seri tedavi ile, % 20'sinde ikinci seri tedavi ile, % 8,2'sinde üçüncü seri tedavi ile, bir hastada da beşinci seri tedavi ile

remisyona sağlandığı görülmüştür. Evrelere göre ölüm oranları değerlendirildiğinde, evre arttıkça ölüm oranının arttığı ve remisyona oranının azaldığı görülmektedir.

Remisyona sağlanan 85 hastanın 18'inde (% 21,2) düşük doz tedavi verilmiştir. Diğerleri tedavisiz izlenmiş ve 20 hasta KİT'e gönderilmiştir. Düşük doz tedavi verilen 18 hastanın 15'ine talidomid, üçüne lenalidomid uygulanmıştır. Ancak talidomide bağlı yan etki nedeniyle dört hastada talidomid kesilerek lenalidomid ile idame tedavisine devam edilmiştir. Düşük doz tedavi alanlarda nüks oranı almayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde düşük tespit edilmiştir (sırasıyla; % 4,3, % 36,3, $p=0.002$). Yine ölüm riski anlamlı oranda düşmüştür ($p=0,006$). Düşük doz tedavi uygulanan hastalarda çalışma süresi sonunda ölüm yaşanmazken uygulanmayan hastaların % 31'inde ölüm gözlenmiştir.

Remisyona sağlandıktan sonra OKİT 20 hastaya uygulanmıştır. Bu hastaların ikisi kaybedilmiş, biri takipten çıkmış ve 17'si remisyonda ve takiptedir. Hastaların genel sağkalım durumu Grafik 1'de sunulmuştur.

MM hastalarına uygulanan 341 tedavi şeması incelemeye dâhil edilmiştir. Bu tedaviler sırasında tedaviye ara vermeyi gerektirecek düzeyde yan etkilerin dağılımı; % 13,5 (46) transaminaz yüksekliği, % 18,2 (62) nötropeni, % 12,9 (44) trombositopeni, % 26,1 (89) anemi, % 1,2 (4) enfeksiyon, % 3,2 (11) nöropati, % 2,1 (7) intolerans, % 12,3 (42) pansitopeni olarak saptanmış ve hastaların % 10'unda (34) yan etki nedeniyle tedavi değişikliği gerekmiştir. Hastaların % 39,3'ünde (134) tedaviye bağlı yan etki görülmemiştir. % 60,7 hastada yan etki görülmüş ve bunların % 10,9'unda (37) tedavi değişimini gerektirecek düzeyde ağır yan etki saptanmıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Yaş, kötü performans durumu veya ek hastalıklar nedeniyle OKİT için aday olmayan hastalarda melfalan-prednizolona eklenen talidomid ya da bortezomib kombinasyon tedavisi dünyada artık standart tedavi haline gelmiştir. Ancak ülkemiz koşullarında birinci basamak tedavide henüz bu üçlü ilaç kombinasyonu rutin kullanıma girmemiştir. Bu

çalışma 2000 yılından başlayıp 2011 yılının sonuna kadar olan yaklaşık 11 yıl gibi uzun bir periyodu içerdiğinden doğal olarak bu dönem içinde MM'de tedavi protokollerinde de ciddi değişiklikler olmuştur. 2000-2011 yılları arasındaki bu periyotta OKİT adayı olmayan hastalarda polikliniğimizde tercih edilen tedavi oral melfalan-prednizolondur olduğu görülmüştür. 65 yaş üstü performansı OKİT için uygun olmayan hastalarda ağırlıklı tedavi melfalan-prednizolon tedavisi olmuştur. Bu yaş grubunda birinci basamak tedavide bortezomib, talidomid ve lenalidomid çok az sayıda hastada tercih edilmiştir. Bu belki de son yıllarda başvuran 65 yaş üstü hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bortezomib, talidomid ve lenalidomid son yıllarda ruhsat alıp kullanılmaya başlandığından başvuran hasta sayısı az olunca doğal olarak kullanım da az olmuş gibi görünmektedir. 65 yaş altı hastalar değerlendirildiğinde ise son yıllarda daha fazla sayıda başvuru olsa da yine de çoğu hastanın 2010 yılından önce başvurduğu görüldü. Buna bağlı olarak da ağırlıklı tercih edilen tedaviler MP ve VAD olmuştur.

Yeni tanı MM'de M proteininde %90'ın üzerinde azalma ve idrar M protein düzeyinin 100 mg/gün'ün altına inmesi, kemik iliğinde plazma hücre oranının %5'in altında olması remisyona olarak tanımlanmaktadır. Buna göre remisyona oranı yaklaşık %40 olarak bildirilmiştir (16, 17). Ortanca remisyona süresi yaklaşık iki yıl ve ortanca sağkalım yaklaşık 3 yıl olarak bildirilmiştir ve hastaların %10'undan azı 10 yıl yaşamıştır. Çalışmamızda sağkalım süreleri incelendiğinde ortalama sağkalım $20,8 \pm 18,8$ ay ve ortanca sağkalım 14 ay olarak saptandı. Evre I'de tanı konan hasta sayısının daha az ve evre II'de tanı konan hasta sayısının daha yüksek olması bu sonucun nedeni olabilir. Evre ilerledikçe sağkalımın düşmesi beklenen bir bulgudur.

Yüksek doz kemoterapi ve OKİT adayı olan hastalarda amaç kök hücre elde edilmesini engellemeden hızlı bir şekilde tümör hücre yükünü azaltmaktır. Daha önce VAD ya da VAMP ya da C-VAMP benzeri infüzyonel rejimler sık kullanılmaktaydı. Bu rejimlerle yanıt oranı yüksek olup tam yanıt oranı %10-25 arasında değişmekteydi (18, 19). Ancak son yıllarda bortezomib, talidomid ve lenalidomid

gibi yeni ajanların tedaviye girmesiyle %40'lara varan yanıt oranları bildirilmiştir (20). Ülkemizin sosyal koşulları göz önünde bulundurulduğunda bortezomib, talidomid ve lenalidomid gibi ajanların birinci basamak tedavide kullanılmaları ancak son yıllarda olmuştur. Bu çalışma son 10 yıllık dönemi içerdiğinden doğal olarak 2000'li yılların başında bu ajanlar kullanılmamaktaydı. Ancak birkaç yıl önce bortezomib ülkemizde ruhsat aldığından vinkristin, adriamisin, deksametazon (VAD) rejimine eklenerek ya da tek başına birinci basamakta kullanılmaya başlanmış ve remisyona oranları % 50'yi geçmiştir (9). Genel olarak tedaviler değerlendirildiğinde yeni ajanların devreye girmesiyle bu çalışmada da remisyona oranları % 40'lara ulaşmıştır.

Tedavide sağkalımı en fazla uzatan seçenek olan OKİT tanı anında ya da relaps durumunda yapıldığında genel sağkalım benzer olmaktadır (21). Ancak erken dönemde nakil uygulandığında semptomsuz, tedavisiz ve tedaviye bağlı yan etkiler olmaksızın geçen zaman ve progresyonsuz sağkalım belirgin olarak uzamaktadır (21). Bu çalışmaya alınan hastalarda OKİT, tüm hastalarda tam yanıt elde edildikten sonra uygulanmıştır. Hastaların % 21,2'sine idame tedavisi uygulanırken kalan % 78,8'ine tedavi verilmemiştir. OKİT yapılan hastaların % 10'u kaybedilmiş, % 5'i izlemde çıkmış ve % 85'si remisyonda ve izlemde dir. Bu hastalarda diğer serilerle benzer şekilde sağkalım belirgin olarak uzamıştır. Progresyonsuz sağkalım için ise yeterli izlem süresi olmadığından net değerlendirme yapılamamıştır. Belki izlem süresi uzadığı takdirde bu hastalarda da nüks gelişecektir, ancak bunu söylemek eldeki verilerle mümkün olmamıştır.

Geniş çaplı iki randomize çalışmada melfalan-prednizolon-bortezomib kombinasyon tedavisiyle melfalan-prednizolon tedavisine göre tam yanıt oranında, progresyona kadar geçen sürede ve genel sağkalımda belirgin artış bildirilmiştir (22, 23). Bizim çalışmamızda ise en çok kullanılan tedavi VAD sonrası bortezomib-deksametazon olmuştur ve MP ile karşılaştırıldığında toplam yanıt oranı MP'de % 33, VAD-bortezomibde % 57,9 olmuştur.

Otolog nakil ya da geleneksel tedaviler sonrasında talidomid (11-13) ve lenalidomidle idame tedavisi hem genç hem de yaşlı hastalarda progresyonsuz sağkalımda iyileşme sağlamıştır (24-26). Ancak uzun dönem talidomid maruziyeti sonrası periferel nöropati riski rutin kullanımını sınırlamaktadır (11-13). Otolog nakil uygulanan hastalarla yapılan iki bağımsız randomize çalışmada lenalidomid idame tedavisi, idame tedavisi verilmeyen olgulara göre progresyon riskini %54 ve %58 oranında düşürmüştür (25, 26). Çalışmamızda düşük doz idame tedavisi olarak talidomid verilen bazı hastalarda yan etki nedeniyle kesilerek lenalidomid tedavisine geçilmiştir. Düşük doz idame tedavisi uygulanmayan hastalarda nüks riski ve ölüm riski anlamlı olarak artmıştır.

MM tedavisinde yan etki olarak sıklıkla görülen talidomide bağlı nöropati bizim çalışma grubumuzda daha az sıklıkta (%5,7) görülmüştür. Literatürde sıklıkla ağrılı

olan periferel nöropati bortezomib tedavisi ile %35 olguda bildirilmiş ve daha önce nörotoksik tedavi almış ya da daha önce nöropatisi olan hastalarda daha sık ve daha şiddetli olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmadaki hastalarda ise bortezomib tedavisi ile nöropati oranı % 9,2 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda halsizliği ve kilo kaybı olmayan, en az bir kez remisyona sağlanan hastalarda, OKİT yapılan hastalarda, ölüm riskinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Tüm tedaviler içinde en yüksek remisyona oranı VAD-B tedavisi ile elde edilmiştir. Pek çok hastalıkta olduğu gibi, son dönemde, MM'de de kişiye özel tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişmeler ışığında, ilerleyen yıllarda MM tanılı hastalarda klinik sonuçların daha iyi olması beklenmektedir.

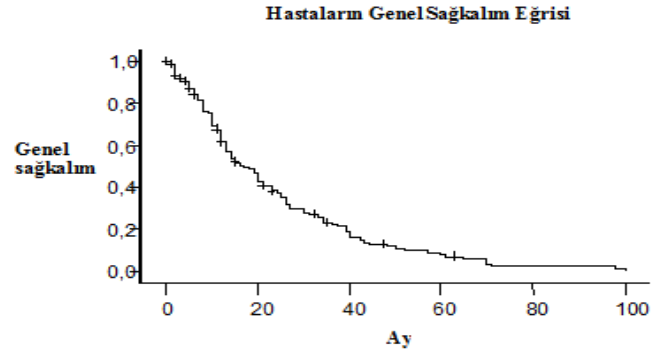
Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1: MM tanılı hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Ortalama	Ortalama
Yaş	Ortalama	62,97±10,6
	Ortalama	64
Cinsiyet n (%)	Erkek	73 (48,3)
	Kadın	78 (51,7)
	İskelet sistemi bulguları	88 (60,3)
	Halsizlik	67 (45,9)
Başvuru Yakınmaları n (%)	Kilo kaybı	28 (19,2)
	Enfeksiyon	20 (13,7)
	Kanama	12 (8,2)
	Bulantı/kusma	10 (6,6)
	Hemoglobin	10,05±1,9
	Lökosit	6594±4377
	Nötrofil	3555±2206
	Trombosit	218000±96870
Başlangıç Laboratuvar değerleri	ESH	68,13±40,7
	Kalsiyum	9,5±1,65
	Albumin	3,48±0,74
	B2mikroglobulin	7,58±5,6
	Kreatinin	1,57±1,55
Başlangıç Evre	ISS n (%)	Durie-Salmon n (%)
Evre 1	19 (19,6)	11 (7,5)
Evre 2	30 (30,9)	52 (35,1)
Evre 3	48 (49,5)	85 (57,4)
	Bifosfanatlar	91 (60,7)
	IVIG	8 (5,3)
Destek tedavileri n (%)	G-CSF	17 (11,3)
	Hemodiyaliz	3 (2)
	Radyoterapi	37 (24,5)
	KİT	20 (13,2)
Takip süresi (ay)	Ortalama	20,8±18,8
	Ortalama	14
Ölüm n (%)	Ortalama	54 (42,5)
Ölüm yaş	Ortalama	64,61±10,7
	Ortalama	65

Tablo 2: Klinik verilerin remisyon, nüks ve ölüm açısından karşılaştırması

Değişkenler	Remisyon			Nüks			Ölüm		
	p	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA
Hastalık tipi	0.410	1.83	0.56-6	0.16	3.043	0.69-13.4	0.801	1.16	0.37-3.64
Cinsiyet	0.894	1.044	0.56-1.95	0.57	1.32	0.5-3.49	0.242	1.49	0.76-2.93
Halsizlik	0.017	2.186	1.14-4.18	0.345	1.65	0.58-4.69	0.048	2.01	1-4
Kilo kaybı	0.015	2.707	1.19-6.16	0.392	2.8	0.48-16.49	0.230	1.75	0.7-4.38
Kanama	0.767	1.289	0.37-4.48	1.0	0.84	0.13-5.39	0.024	0.118	0.02-0.95
Kemik ağrısı	0.261	1.45	0.76-2.79	0.045	0.34	0.12-0.99	0.365	0.722	0.36-1.46
İnfeksiyon	0.947	1.03	0.4-2.66	0.139	2.96	0.67-13.03	0.56	0.743	0.27-2.02
Bulantı	0.742	1.5	0.38-6.08	0.645	2.08	0.32-13.33	0.724	1.357	0.32-5.66
Fraktür	0.57	1.24	0.6-2.56	0.5	1.45	0.49-4.29	0.387	1.397	0.65-2.99
Ölüm	0.000	11.87	5.22-26.98	-	-	-	-	-	-
Bisfosfonat	0.395	0.754	0.393-1.447	0.014	3.83	1.28-11.5	0.07	1.91	0.95-3.84
IVIG	0.712	0.619	0.15-2.57	0.308	4.27	0.42-43.36	1.0	0.79	0.18-3.44
RT	0.736	0.886	0.44-1.79	0.288	1.73	0.63-4.8	0.3	1.49	0.7-3.15
G-CSF	0.831	0.895	0.32-2.48	0.645	2.08	0.324-13.33	0.270	0.45	0.14-1.48
KIT	0.000	1.26	1.14-1.4	0.009	0.089	0.011-0.726	0.001	0.119	0.026-0.534
HD	0.283	1.03	0.99-1.07	0.502	0.55	0.44-0.69	0.129	0.562	0.49-0.65
Evre 3 hastalık	0.008	2.416	1.25-4.69	0.483	1.42	0.53-3.76	0.000	3.667	1.76-7.62

**Grafik 1:** OKİT yapılan hastaların genel sağkalım durumu

REFERANSLAR

1. Kosary CL, Altekruze SF, Ruhl J, Lee R, Dickie L. Clinical and prognostic factors for melanoma of the skin using SEER registries: collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer*. 2014;120 Suppl 23:3807-14.
2. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1993-9.
3. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haemato*. 2003;121(5):749-57.
4. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.
5. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.
6. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haemato*. 2001;115(3):522-40.
7. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(9):908-42.

8. Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood*. 2009;114(27):5436-43.
9. Palumbo A, Gay F, Falco P, Crippa C et al. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):800-7.
10. Palumbo A, Sezer O, Kyle R et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2009;23(10):1716-30.
11. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3289-94.
12. Spencer A, Prince HM, Roberts AW et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1788-93.
13. Ludwig H, Adam Z, Tothova E et al. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. *Haematologica*. 2010;95(9):1548-54.
14. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1860-73.
15. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73.
16. Alexanian R, Haut A, Khan AU et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *Jama*. 1969;208(9):1680-5.
17. McLaughlin P, Alexanian R. Myeloma protein kinetics following chemotherapy. *Blood*. 1982;60(4):851-5.
18. Gore ME, Selby PJ, Viner C et al. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet (London, England)*. 1989;2(8668):879-82.
19. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol*. 1990;33(2):86-9.
20. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60.
21. Fermand JP, Katsahian S, Divine M et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9227-33.
22. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-17.
23. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2259-66.
24. Falco P, Cavallo F, Larocca A et al. Lenalidomide-prednisone induction followed by lenalidomide-melphalan-prednisone consolidation and lenalidomide-prednisone maintenance in newly diagnosed elderly unfit myeloma patients. *Leukemia*. 2013;27(3):695-701.
25. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-91.
26. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-81.