

# Multipl Myeloma Tedavisinde Üç Farklı Konvansiyonel Kemoterapi Protokolünün Karşılaştırması: Tek Merkez Deneyimi

*Altuntaş F., Kaynar L., Eser B., Sarı İ., Kaplan B., Özkan M., Çetin M., Ünal A.*

Bu çalışmada ünitemizin multipl myelomada ilk basamak tedavi olarak uyguladığı 3 farklı tedavi ve izlem sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır. 1993-2003 yılları arasında ünitemizde takip ve tedavi edilen, multipl myeloma tanısı almış 85 hastanın özellikleri retrospektif olarak gözden geçirilmiştir.

Hastaların 54'ü erkek, 31'i kadın ve ortalama yaş 58 (39-80) idi. Olguların 4'ü (%4.7) evre I, 41'i (%48.2) evre II, 40'i (%47.1) evre III idi. İlk basamak tedavi olarak hastaların 38'i (%44.7) mulfalan ve prednisolon kombinasyonu (MP), 32'si (%37.6) vinkristin, adriamisin ve deksametazon kombinasyonu (VAD) ve 15'i (%17.7) vinkristin, mulfalan, siklofosamid ve prednisone (VMCP) kombinasyon protokölü aldı

Hastaların %37.6'sında (n=32) objektif yanıt ve %62.4'ünde (53) yanıtızlık görüldü. Tedavi gruplarına objektif yanıt VMCP alan hastalarda %60, VAD alan hastalarda %47, MP alan hastalarda %21 idi. Ortalama takip süresi 12 ay idi (1-133 ay). İki-yıllık genel sağkalım oranı (OS) %74.8 ve iki-yıllık progresyonsuz yaşam (PFS) oranı %27.7 olarak hesaplandı. Genel yaşam süreleri bakımından 3 farklı konvansiyonel tedavi rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bir yıllık PFS oranı bakımından VAD tedavisi ile MP ve VMCP tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür (VAD vs MP; p=.016 ve VAD vs VMCP; p=.009).

Sonuç olarak, multipl myelomada ilk basamak tedavi protokolü olarak VAD kombine tedavisi iyi bir alternatif tedavi seçimi olabilir.

**Anahtar kelimeler:** multipl myeloma, kemoterapi, tedavi

## THE COMPARISON OF THREE DIFFERENT CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY PROTOCOLS IN MULTIPLE MYELOMA: SINGLE CENTER EXPERIENCE

The aim of this study was to present the treatment outcome and follow-up results in patients with multiple myeloma treated with three conventional regimens. The data of 85 patients diagnosed with multiple myeloma and followed in our department between 1993 and 2003 were reviewed retrospectively.

Fifty-four patients were male and 31 were female and the median age was 58 years (range 39-80). Four patients were stage I, 41 were stage II, and 40 were stage III. Thirty-eight patients received the MP regimen (melphalan and prednisolone), 32 received the VAD regimen (vincristine, adriamycin, and dexamethasone), and 15 received the VMCP regimen (vincristine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisolone) as first-line chemotherapy.

Objective response was obtained in 32 patients (37.6%) and treatment failure was detected in 53 (62.4%) patients. According to treatment group objective response was 60%, 47%, and 21% in patients receiving VMCP, VAD and MP respectively. The median follow up period was 12 months (range: 1-133). The Two-year overall survival rate was 74.8% and progression free survival (PFS) rate was 27.7%. However, there was no overall survival advantage among the three different conventional treatment regimens. The One-year PFS rate was significantly superior in patients receiving the VAD regimen (VAD vs MP; p=.016 and VAD vs VMCP; p=.009).

In conclusion, VAD may be the preferred treatment regimen in patients with multiple myeloma as a first-line treatment.

**Key words:** multiple myeloma, chemotherapy, treatment

*Uz. Dr. Fevzi Altuntaş, Hematoloji-Onkoloji BD  
Araştırma Görevlisi, Leylagül Kaynar, İç Hastalıkları ABD  
Yrd. Doç. Dr. Bülent Eser, Hematoloji-Onkoloji BD  
Uz. Dr. İsmail Sarı, Hematoloji-Onkoloji BD  
Yrd. Doç. Dr. Bünyamin Kaplan, Radyasyon Onkoloji ABD*

*Uz. Dr. Metin Özkan, Onkoloji BD  
Doç. Dr. Mustafa Çetin, Hematoloji-Onkoloji BD  
Prof. Dr. Ali Ünal, Hematoloji-Onkoloji BD.  
EÜTF, Dedeman Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji BD, 38039, Kayseri.*

## GİRİŞ

Multipl myelom (MM) kemik iliğinde plazma hücre artışı ve bu hücrelerin salgıladığı M proteinlerin serum ve/veya idrarda bulunmaları ve litik kemik lezyonları ile karakterize bir hastalıktır<sup>(1,2)</sup>. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve 60-70 yaşlarında en yüksek noktaya ulaşır<sup>(3,4)</sup>. Multipl myelom erişkinlerde görülen malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturmaktadır<sup>(5,6)</sup>.

Multipl myelom son yıllarda sistemik ve destekleyici tedavilerdeki gelişmelere rağmen hâla tam iyileştirilmeyen bir hastalıktır<sup>(7,8)</sup>. Tek küratif tedavi yöntemi allogeneik kök hücre transplantasyonu (KHT) olmasına rağmen yüksek morbidite ve mortalite oranı nedeniyle rutinde önerilmemektedir. Ototolog KHT ise MM'da progresyonsuz yaşam süresini (PFS) uzattığı gösterilen en önemli tedavi yöntemlerinden birisidir<sup>(3,4)</sup>. Multipl myeloma'da 30 yılı aşkın süredir uygulanan standart birinci basamak kemoterapi (KT) protokolü mulfalan ve prednizolon (MP) kombinasyonudur. Bu tedavi protokolü ile düşük oranda tam yanıt, yüksek oranda nüks, yüksek oranda kemik iliği ve kök hücre toksisitesi görülmesi nedeniyle alternatif yeni kombine tedavi protokolleri araştırılmaktadır<sup>(3)</sup>. Bunlardan en önemlisi vinkristin, adriamisin ve deksametazon (VAD) kombine tedavi protokolü olup günümüzde MP ile birlikte MM'da önerilen standart KT protokolü olarak kabul edilmektedir<sup>(7-11)</sup>. Ancak PFS süresini uzatmak için yeni bir çok kombine KT protokolü araştırması devam etmektedir.

Bu çalışmada, ünitemizde 1990-2003 yılları arasında takip ve tedavi edilen, MM'lı olgularda uygulanan üç farklı birinci basamak tedavi rejiminin sonuçları analiz edilmiştir.

## HASTALAR VE METOD

1990-2003 yılları arasında MM tanısı ile tedavi ve takip edilen 85 olgu retrospektif olarak gözden geçirildi. Demografik özellikler, birinci basamak tedavi seçenekleri, yanıt oranları, progresyonsuz yaşam süresi (PFS) ve toplam sağkalım süreleri (OS) incelendi. Multipl myelom tanısı klasik SWOG kriterlerine göre konuldu. Evreleme Durie Salmon evreleme sistemine göre yapıldı. Tanı, evreleme ve prognoz tayini için tam kan sayımı, serum biyokimya parametreleri, eritrosit sedimentasyon hızı, serum C-reaktif protein düzeyi, serum beta-2 mikroglobulin düzeyi, kemik düz grafileri ve/veya bilgisayarlı tomografisi ve/veya magnetik rezonans inceleme, serum ve/veya idrar immünelektroforezi ve immünfiksasyonu, serum kantitatif immunglobulin düzeyleri, serum kantitatif lambda ve kappa hafif zincir düzeyleri ve kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı.

Birinci basamak tedavi protokolü olarak MP veya VAD veya vinkristin, mulfalan, siklofosfamid ve prednisone (VMCP) kombine tedavi protokolleri uygulandı. MP tedavi protokolünde melfalan oral yolla 10 mg/m<sup>2</sup> 4 gün süreyle ve prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> oral yolla 4 gün süreyle ve

vinkristin 0.4 mg/m<sup>2</sup> IV infüzyon 4 gün, adriamisin 9 mg/m<sup>2</sup> IV infüzyon 4 gün ve deksametason 40 mg oral 1, 9 ve 17. günlerden itibaren 4'er gün süreyle verildi. VMCP şemasında ise vinkristin 1 mg IV infüzyon 1 gün, mulfalan 5 mg/m<sup>2</sup> oral 4 gün, siklofosfamid 110 mg/m<sup>2</sup> oral 4 gün ve prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> oral 4 gün süreyle verildi.

Hastalara KT ile birlikte veya tek başına bifosfonat tedavisi verildi. Bifosfonat tedavisi olarak pamidronat ayda bir 90 mg 2 saat IV infüzyon veya zoledronik asit ayda bir 4 mg 15 dakika IV infüzyon şeklinde verildi. Spinal kord kompresyonu veya patolojik kırığı olan hastalara KT'ye ilave olarak ortalama 2000-3000 cGy lokal radyoterapi uygulandı.

Yanıt alınan veya plato fazı elde edilen MM'lı hastalara OPKHT seçeneği sunuldu. Allogeneik KHT ise uygun bazı hastalara çalışma protokolü olarak önerildi. Yüksek doz tedaviyi kabul etmeyen yada tıbbi nedenlerle OPKHT uygulanamayan veya birinci basamak tedavi başarısızlığı olan hastalara talidomid tedavisi, ikinci basamak tedavi rejimleri yada sadece destek tedavisi ile takip önerildi. OPKHT uygulanan hastalar ise transplantasyon sonrası 3 farklı araştırma koluna ayrılmaktalar: Bir kolda talidomid tedavisi, diğer kolda interferon tedavisi ve bir kolda herhangi bir tedavi uygulamaksızın takip edilen hastalardan oluşmakta (Bu çalışma halen devam etmektedir).

Minimum altı hafta süreli, immünfiksasyon yöntemi ile idrar ve serumda monoklonal paraprotein saptanmaması, plazmasitomun kaybolması, litik kemik lezyonlarının sayısı ve büyüklüğünde artış olmaması, kemik iliği aspirasyonu ve biopsisinde plazma hücresinin %5 altında olması tam yanıt olarak değerlendirildi. Tedavi başlangıcında serum ve idrarda tespit edilen M proteininde %50 veya daha fazla azalma, plazmasitom boyutlarında %50 veya daha fazla azalma, litik kemik lezyonlarda artış olmaksızın ve hiperkalseminin düzelmesiyle birlikte kemik ağrılarında, anemide ve performans durumunda düzelmeye kısmi cevap olarak kabul edildi. Diğer kriterlerle birlikte M komponentinde %50'den daha az azalma minör yanıt, kısmi ve minör yanıt kriterlerini göstermeyenler tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi. Tedaviyle ulaşılan en düşük M protein değerinde %50'den daha fazla artma, kemik lezyonlarında artma veya kemik dışında plazmasitom gelişimi veya hiperkalsemi gelişmesi relaps olarak kabul edildi.

## İstatistik

Progresyonsuz ve genel yaşam süresinin hesaplanmasında Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Tedavi grupları arasında sağkalım farklılıkları Log-rank testi ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Takip ve tedavi edilen 85 MM olgusunun 54'ü (%63.5) erkek 31'i (%36.5) kadın idi. Ortanca yaş 58 yıl (sınırlar; 39-80) olarak bulundu. M protein tipine göre hastaların

**Tablo 1.** Hastaların Demografik Özellikleri

	N
Yaş, ortalama (sınırlar)	58 (39-80)
Cinsiyet	
Erkek	54 (%63.5)
Kadın	31 (%36.5)
M protein tipi	
IgG	66 (%77.6)
IgA	15 (%17.6)
Hafif zincir	3 (%3.6)
Non-sekretuar	1 (%1.2)
Durie Salmon evre	
Evre I	4 (%4.7)
Evre II	41 (%48.2)
Evre III	40 (%47.1)
Kreatinin (2 mg/dl)	25 (%29.4)
Hemoglobulin <10g/dl	60 (%70.5)
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (100 mm/h)	67 (%78.8)
LDH >400 IU/l	64 (%75.3)
Kemoterapi sayısı, ortalama	4 kür (2-14)

66'sı immunglobulin (Ig) G (%77.6), 15'i IgA (%17.6), 3'ü hafif zincir (%3.6), ve 1'i non-sekretuar (%1.2) myelom idi (tablo 1). Dört hasta (%4.7) evre I, 41 hasta (%48.2) evre II, 40 hasta (%47.1) evre III idi. Hastaların 25'inde de (%29.4) böbrek fonksiyonlarında bozukluk saptandı (tablo 1).

İlk basamak tedavi olarak hastaların 38'ine (%44.7) MP, 32'sine (%37.6) VAD ve 15'ine (%17.7) VMCP kombine tedavi şemaları uygulandı. Tedavi gruplarına göre hasta özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Hastaların 44'üne OPKHT uygulanmıştır. Bunların 28'i VAD, 11'i VMCP ve 5'i MP tedavi protokolü alan hastalardan oluşmaktaydı. Geri kalan hastaların 41'ine yüksek doz tedaviyi kabul etmemeleri nedeniyle yada tıbbi nedenlerle OPKHT uygulanamadı.

Uygulanan ilk basamak tedaviler ile hastaların %37.6'sında toplam yanıt elde edilirken (tam yanıt, kısmi yanıt ve minör yanıt) %62.4'ünde de yanıtızlık görüldü (Tablo 3). İstatistiksel olarak anlamlı yanıt farklılığı VAD ile MP ( $p=0.006$ ) arasında VAD lehine ve VMCP ile MP arasında VMCP lehine görülmüştür (Tablo 3). VAD ile

**Tablo 2.** Tedavi Gruplarına Göre Hasta Özellikleri

	VAD	VMCP	MP
N	32	15	38
Erkek/kadın	23/9	20/18	
Yaş, ortalama (sınırlar)	53 (39-62)	52 (41-63)	58 (42-80)
Durie Salmon Evre			
I	0	0	4
II	6	6	29
III	26	9	5
Kreatinin $\geq 2$ mg/dl	16	4	5
Ortalama kür sayısı (sınırlar)	4 (2-8)	6 (4-12)	6 (2-14)
OPKHT uygulaması (n)	28	11	5

**Tablo 3.** Tedavi Gruplarına Göre Yanıt Oranları

	VAD (n)	VMCP (n)	MP (n)
Toplam yanıt	%47 (15)	%60 (9)	%21 (8)
Yanıtız hastalık	%53 (17)	%40 (6)	%79 (30)

VMCP arasında ise istatistiksel olarak anlamlı yanıt farklılığı görülmemiştir ( $p=0.3$ ).

Ortalama takip süresi 12 aydır (1-133). İki yıllık OS oranı %74.8 ve iki yıllık PFS oranı %27.7 olarak hesaplanmıştır. Şekil 1'de OS ve PFS eğrileri gösterilmiştir. Tedavi şemalarına göre iki yıllık OS oranları ve bir yıllık PFS oranları Tablo 4'de özetlenmiştir. Şekil 2'de ise tedavi şemalarına göre PFS eğrileri gösterilmiştir. Genel sağkalım süreleri bakımından tedavi şemaları karşılaştırıldığında MP ile daha iyi iki yıllık OS elde edilmesine rağmen MP, VAD ve VMCP tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (sırasıyla %74.4 vs %62.36 vs %64.17,  $p=0.32$ ,  $p=0.26$ ,  $p=0.72$ ). Progresyonsuz yaşam süresi bakımından istatistiksel anlamlılık VAD tedavisi ile MP ve VMCP arasında VAD lehine (sırasıyla  $p=0.016$ ,  $p=0.009$ ), ayrıca MP ve VMCP tedavileri arasında MP lehine görülmüştür ( $p=0.011$ ) (Tablo 4).

Böbrek yetmezliği tespit edilen olguların dördünde (%16) tedavi sonrası böbrek fonksiyonlarında düzelme izlenmiştir. Ortalama 12 ay (1-133) takip edilen hastaların 18'i (%21.2) eksitus olmuştur. En sık ölüm nedeni olarak sepsis tespit edilmiştir (16 olgu). En sık tespit edilen enfeksiyon odağı ise pnömöni olarak izlenmiştir. İkinci sıklıkta ölüm nedeni ise iki olgu ile tromboemboli olmuştur. Onaltı olgu herhangi bir nedenle takip dışı kalmıştır. Hala takip edilen 51 olgunun 19'u tam veya kısmi remisyonunda (hepsi OPKHT yapılan olgular), 32'si stabil veya progressif hastalık ile tedavisiz takip veya tedavisi devam etmektedir.

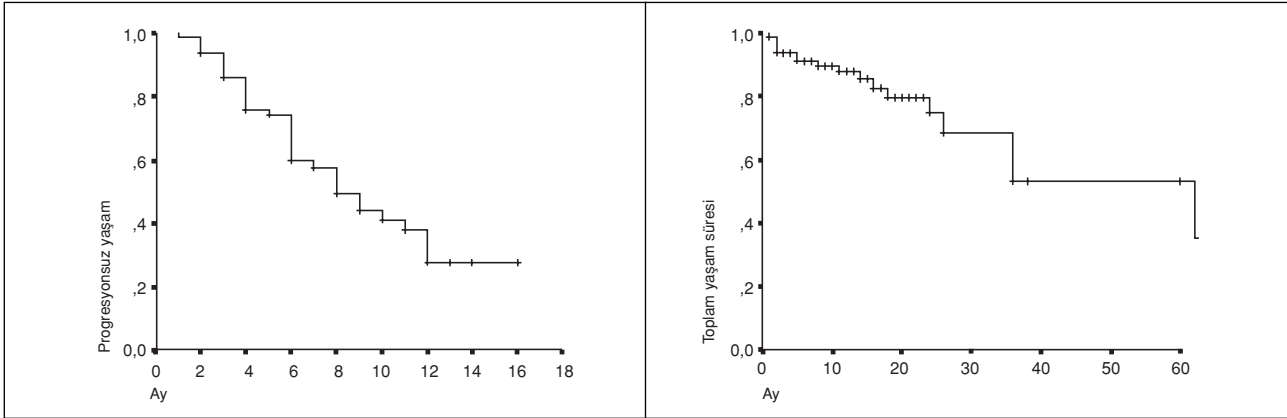
## TARTIŞMA

Multipl myelom kemik iliğinde plazma hücre artışı ve bu hücrelerin salgıladığı M proteinlerin serum ve/veya idrarda tespit edilmesiyle karakterize bir hastalıktır. M protein tipi sıklık sırasıyla IgG (%55-60), IgA (%20-25), hafif zincir (%10-18) ve IgD (%1-2) den oluşmaktadır. 1,12 Bizim hasta grubumuzda da M protein tipi %77.6 oranında IgG, %17.6 oranında IgA, %3.6 hafif zincirler ve %1.2 non-sekretuar şeklinde tespit edildi.

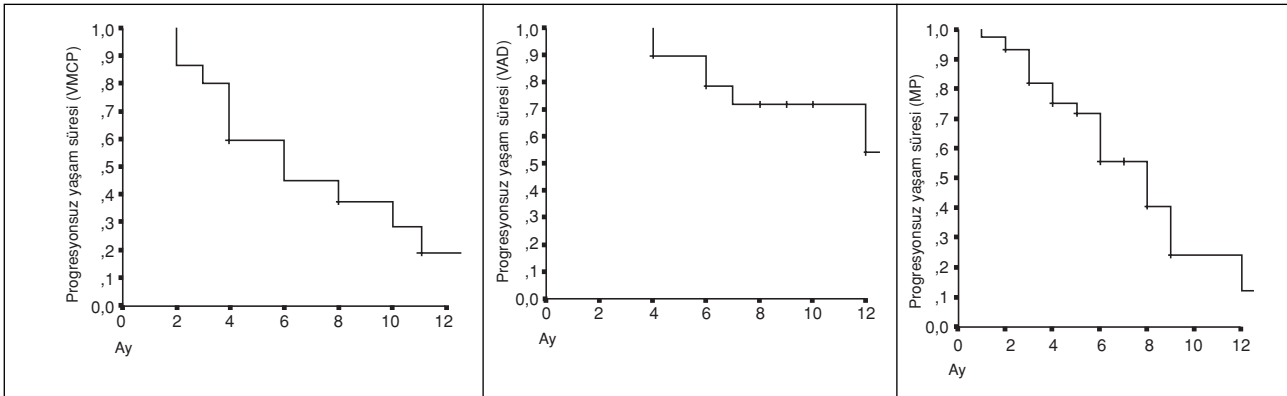
Toplumda MM görülme sıklığı yılda 2-4/100.000 olgu kadardır. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve 60-70 yaşlarında pik yapar<sup>(1,12)</sup>. Erkeklerde kadınlardan biraz daha

**Tablo 4.** Tedavi Gruplarına Göre Yaşam Süreleri

	VAD	VMCP	MP
PFS, ortalama ay (sınırlar)	8.5 (4-16)	6 (2-13)	5 (1-14)
Bir-yıllık PFS, %	54.1	18.7	24.2
İki-yıllık OS, %	62.3	64.1	74.4
<b>PFS:</b> progresyonsuz yaşam süresi, <b>OS:</b> genel sağkalım			



Şekil 1. Progresyonsuz yaşam süresi ve genel sağkalım süresi



Şekil 2. Tedavi gruplarına göre PFS

sık görülmektedir. 1,12 Bizim serideki hastaların ortanca yaşı 58 yıl (sınırlar 39-80) ve çoğu erkek idi.

Osteolitik lezyonlar, anemi, böbrek yetmezliği ve tekrarlayan enfeksiyonlar MM'nin en sık gözlenen komplikasyonlarıdır<sup>(12)</sup>. Multipl myelomalı hastaların yaklaşık %20-30'unda tanı anında böbrek yetmezliği mevcuttur. Kemoterapi ve destek tedavisiyle hastaların yarısında iyileşme olurken, ancak %10'unda kronik hemodiyaliz gereksinimi olabilir<sup>(3,12-14)</sup>. Bizim seride 25 (%29.4) hastada tanı anında böbrek fonksiyonlarında bozukluk mevcuttu. Bu olguların sadece dördünde (%16) tedavi sonrası böbrek fonksiyonlarında düzelme izlenmiştir.

Multipl myeloma'da mortalitenin başlıca nedeni enfeksiyon ve böbrek yetmezliğidir<sup>(12,15)</sup>. Bizim seride de olguların 18'i (%21.2) eksitus olmuştur. En sık ölüm nedeni 16 olgu ile enfeksiyon olarak kaydedilmiştir. Böbrek yetmezliğine bağlı ölüm görülmemiştir.

Multipl myelomalı hasta tanı anında dikkatli değerlendirilmelidir. Herhangi bir semptom veya komplikasyon yoksa veya erken evre hastalık tespit edilirse hastalar tedavisiz yakın takip edilebilir. Kemoterapi ile amaç sıklıkla PFS süresini uzatmak olduğu için progresyon gözleninceye veya semptomatik oluncaya kadar KT'nin geciktirilmesi mantıklı bir yaklaşım olabilir<sup>(3,4,10,14)</sup>.

Multipl myeloma'da 30 yılı aşkın süredir uygulanan

standart tedavi MP protokolüdür. Bu tedavi şeması ile toplam yanıt oranı %50-60'lar civarında ve ortalama remisyon süresi de yaklaşık 2 yıl civarında bildirilmektedir<sup>(14-19)</sup>. Bizim seride ise MP ile %21 toplam yanıt görülmüştür. Ayrıca MP alan hastalarda iki-yıllık OS oranı %74.4 ve bir-yıllık PFS oranı ise %24.25 olarak hesaplanmıştır. MP protokolünde ki esas problem düşük tam yanıt oranı, yüksek oranda ilaç direnci, kısa PFS süresi, kaçınılmaz relaps ve kemik iliği ve kök hücre toksisitesi olarak bildirilmektedir<sup>(3)</sup>. Bu nedenle MP tedavisine alternatif olarak alkilleyici ajanlar, glukokortikoidler, vinka alkaloidleri, nitrozürelere, antrasiklinler, pürin analogları ve taksan derivelerinden oluşan çeşitli kombine KT protokolleri araştırılmaktadır. Boccadoro ve ark.'nın çalışmasında VMCP/VBAP "alterne" tedavisi ile MP protokolü karşılaştırılmıştır. Genel sağkalım süresi ortanca 33.8 ay bulunmuştur. Toplam yanıt oranı kombine "alterne" tedavi kolunda %59 iken MP kolunda %47.3 (p=0.068) olarak tespit edilmiş<sup>(16)</sup>. Benzer şekilde Osterborg ve ark.'nın çalışmasında da yanıt oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (%52 vs %61).<sup>(17)</sup> VMCP/VBAP kombine "alterne" tedavisi ile MP protokollerinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda da kombine "alterne" tedavi ile daha iyi yanıt oranı elde edilmesine karşın sağkalım farklılığı görülmemiştir<sup>(18,19)</sup>. Diğer kombine tedavi protokolleri ile MP'ü karşılaştıran

çalışmalarda yanıt oranı kombine KT kollarında daha yüksek olmasına rağmen yanıt süresi ve genel yaşam süresi bakımından MP' a üstünlüğü gösterilememiştir<sup>(11,20-23)</sup>.

Vinkristin, adriamisin ve deksametazon (VAD) kombine tedavisi alkilleiyici ajanlara dirençli ve/veya yeni tanı MM'lı olgularda yüksek yanıt oranları elde edilebilen ve bu nedenle son yıllarda giderek daha sık kullanılan bir protokoldür. VAD kombine tedavisi ile toplam yanıt oranı %39-84 arasında, PFS 4-18 ay arasında ve OS 4-128 ay arasında bildirilmektedir<sup>(22-30)</sup>. Diğer kombine kemoterapi protokolleri ile karşılaştırıldığında ise remisyona giriş süresi daha kısa olmakla birlikte remisyon süresi veya toplam sağkalım süresinde anlamlı farklılık olmadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise VAD ile %47 toplam yanıt elde edilmiştir. İki-yıllık OS oranı %62.36 ve bir-yıllık PFS oranı %54.14 olarak kaydedilmiştir. VAD kombine tedavisi ile erken remisyon elde edilebilmesi, bu tedavi protokolünün hiperkalsemi veya böbrek yetmezliği olan hastalarda tercih sebebi olabilir. Aynı zamanda VAD kombine tedavi protokolünde yer alan ilaçlar böbrek yoluyla atılmadığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda diğer tedavilere göre bir avantaja sahip olabilir<sup>(3)</sup>. Melfalan tabanlı diğer tedavi rejimleriyle karşılaştırıldığında nispeten düşük oranda toksite ve ilave olarak kök hücre koruyucu etkisi nedeniyle VAD kombine tedavisi kök hücre transplantasyonu planlanan hastalarda yüksek doz tedaviden önce sitoredüksiyon sağlamak için iyi bir tercih olabilir<sup>(10)</sup>.

Bizim seride uygulanan ilk basamak tedaviler ile toplam %37.6 oranında yanıt elde edilmiştir: VMCP ile %60, VAD ile %47 ve MP ile ise %21 oranında yanıt elde edilmiştir. Yanıt oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık VAD ile MP (p=0.006) ve VMCP ile MP arasında (p=0.009) görülmüştür. Ancak VAD ile VMCP arasında istatistiksel olarak anlamlı yanıt farklılığı görülmemiştir (p=0.3). Mulfalan tabanlı kombine tedavi ve MP protokollerinin yanıt oranlarının VAD kombine tedavi protokolünden daha iyi olmaması ve ayrıca VAD protokolünün diğerlerine göre PFS avantajı sağlaması nedeniyle hem kök hücre transplantasyonu planlanan hem de transplantasyon için uygun olmayan olgularda bile ilk basamak tedavide tercih sebebi olabilir.

Kombine KT protokollerinin MM'lı hastaların sağkalımlarını uzattığına dair herhangi bir kanıt gösterilemediği için KT sadece plato fazına ulaşınca kadar veya bir yıl süreyle devam edilmelidir<sup>(4,12,14)</sup>. Uzamış tedavi myelodisplastik sendroma veya akut lösemiye neden olabilir. Plato fazı süresince de hastalar yakın takip edilmeli ve eğer relaps 6 aydan sonra oluşmuşsa aynı tedavi rejimi tekrarlanabilir<sup>(14)</sup>. Bizim çalışmamızda birinci basamak tedavide kullanılan ortanca kür sayısı 4 (2-14) idi.

Uygulanan farklı tedavi rejimlerine rağmen nüks kaçınılmazdır ve ortalama sağkalım süresi 3 yılın altındadır<sup>(2-4,6-8,16)</sup>. Hastaların ancak %3'ünde sağkalım 10 yılın üzerinde olabilir ve bunların büyük kısmında da tekrarlayan nüksler görülür. 4,31 Bizim serimizde de iki-yıllık OS oranı %74.8 ve iki-yıllık PFS oranı %27.7 olarak hesaplandı.

Tedavi gruplarına göre iki- yıllık OS oranları ise MP ile %74.4, VAD ile %62.36 ve VMCP ile %64.17 olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalım süreleri tedavi şemalarına göre karşılaştırıldığında MP ile daha iyi 2-yıllık OS elde edilmesine rağmen MP, VAD ve VMCP tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bir-yıllık PFS oranı VAD ile %54.14, MP ile %24.25 ve VMCP ile %18.17 olarak hesaplanmıştır. Progresyonsuz yaşam süresi bakımından VAD kombinasyon tedavisinin MP ve VMCP'den üstün (sırasıyla p=0.016, p=0.009), ayrıca MP tedavisinin de VMCP kombine tedavisinden üstün olduğu görülmüştür (p=0.011).

Konvansiyonel KT protokolleri ile PFS ve OS'da belirgin iyileşme elde edilememesi nedeniyle yüksek doz tedavi rejimleri son 15 yıldır daha sık kullanılır hâle gelmiştir<sup>(32-37)</sup>. Ancak allogeneik KHT, yüksek mortalite oranı nedeniyle, günümüzde sadece klinik araştırma protokolleri olarak önerilmektedir<sup>(35,36)</sup>. Otolog kök hücre desteğinde yüksek doz tedavi protokolleri ise MM'da PFS'ı uzattığı gösterilmiş en önemli uygulamadır<sup>(32,37)</sup>. Bu araştırmanın amacı OPKHT'nun konvansiyonel kemoterapi sonuçları üzerine etkisini yorumlamak değildir ancak sağkalım üzerine etkili olacağı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada VAD grubunda diğer tedavi gruplarına göre PFS süresinin daha uzun olduğu gözlenmiştir. PFS'da gözlenen bu iyileştirmelere OPKHT'unun etkisi olabilir. Ancak VMCP grubunda da hastaların çoğuna OPKHT uygulanmıştır. Buna rağmen PFS sonuçları VAD ve MP gruplarından daha kötüdür. Bu farklılık VMCP grubunda hasta sayısının daha az olmasına bağlanabilir. Gruplar arasında hasta dağılımı homojen olmadığı için kesin yorum yapmanın güç olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak, bu çalışmada her üç konvansiyonel KT kolundan hiç birinin diğerine genel sağkalım yönünden üstünlüğü görülmemiştir. Ancak VAD kombine tedavi kolunda istatistiksel olarak anlamlı PFS avantajı bulunmuştur. Bu da hastalıksız yaşam süresi üzerine OPKHT'nun katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Mulfalan tabanlı tedavilerin antrasiklin tabanlı tedavilere göre yaşam süresine katkısı bakımından üstün olmaması ve ayrıca mulfalan tabanlı tedavilerin kök hücre hasarı yapma olasılığı nedeniyle OPKHT düşünülen hastalarda birinci basamak kemoterapi protokolü olarak VAD kombine tedavi protokolünün tercih edilmesi mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bataille R, Harousseau JL. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336:1657-1664.
2. Drach J, Kaufmann H. New developments and treatment in multiple myeloma: new insights on molecular biology. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 4:43-47.
3. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330:484-489.
4. Smith ML, Newland AC. Treatment of myeloma. *Q J Med* 1999; 92:11-14.

5. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer Statistics, 2000. CA Cancer J Clin* 2000; 50(1): 7-33.
6. Barlogie B, Epstein J, Selvanayagam P, Alexanian R. *Plasma cell myeloma - new biological insights and advances in therapy. Blood* 1989; 73:865-879.
7. Sporn JR, McIntyre OR. *Chemotherapy of previously untreated multiple myeloma patients: an analysis of recent treatment results. Semin Oncol* 1986; 13:318-325.
8. Bergsagel DE. *Is aggressive chemotherapy more effective in the treatment of plasma cell myeloma? Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:159-161.
9. Blade J, Miguel JFS, Fontanillas M, et al. *Increased conventional chemotherapy does not improve survival in multiple myeloma: long-term results of two PETHEMA trials including 914 patients. The Hematology Journal* 2001; 2:272-278.
10. Ludwig H, Meran J, Zofer N. *Multiple myeloma: An update on biology and treatment. Annals of Oncology* 1999; 10:31-43.
11. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS. *Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. J Clin Oncol* 1992; 10:334-342.
12. Barlogie B, Shaughnessy J, Munshi N, Epstein J. *Plasma cell myeloma. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsobn U (eds). Williams Hematology. Sixth ed. McGraw-Hill Companies* 2001;1279-1304.
13. Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, et al. *Safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and chronic renal failure. Leukemia* 2000; 14:1310-1313.
14. Kyle RA. *Update on the treatment of multiple myeloma. The Oncologist* 2001; 6:119-124.
15. Kyle RA. *Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc* 1975; 50 (1):29-40.
16. Boccadoro M, Marmorat F, Tribalto M, et al. *Multiple myeloma: VMCP/BAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisone even in high-risk patients. J Clin Oncol* 1991; 9:444-448.
17. Osterborg A, Abre A, Bjorkholm M, et al. *Alternating combination chemotherapy (VMCP/VBAP) is not superior to melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma patients stage III- a randomized study from MGCS. Eur J Haematol* 1989; 43(1):54-62.
18. Blade J, San Miguel JF, Alcalá A, et al. *Alternating combination VCMP/VBAP chemotherapy versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma: a randomized multicentric study of 487 patients. J Clin Oncol* 1993; 11(6):1165-1171.
19. Blade J, San Miguel J, Alcalá A, et al. *A randomized multicentric study comparing alternating combination chemotherapy (VCMP/VBAP) and melphalan-prednisone in multiple myeloma. Blood* 1990; 60(6):319-322.
20. MacLennan IC, Chapman C, Dunn J, Kelly K. *Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. Lancet* 1992; 2:200-205.
21. Child JA. *Evolving strategies for the treatment of myelomatosis. Br J Haematol* 1994; 88:672-678.
22. Samson D, Gaminara E, Newland A, et al. *Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. Lancet* 1989; 2:882-885
23. Cavo M, Benni M, Ronconi S, et al. *Melphalan-prednisone versus alternating combination VAD/MP or VND/MP as primary therapy for multiple myeloma: final analysis of a randomized clinical study. Haematologica* 2002; 87(9):934-942.
24. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al. *Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. Br J Haematol* 1999; 105(1):127-30.
25. Lokhorst HM, Meuwissen OJ, Bast EJ, Dekker AW. *VAD chemotherapy for refractory multiple myeloma. Br J Haematol* 1989; 71(1):25-30.
26. Sonneveld P, Suciú S, Weijermans P, et al. *Cyclosporin A combined with vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) compared with VAD alone in patients with advanced refractory multiple myeloma: an EORTC-HOVON randomized phase III study (06914). Br J Haematol* 2001;115(4):895-902.
27. Samson D, Gaminara E, Newland A, et al. *Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. Lancet* 1989; 2(8668):882-885.
28. Anderson H, Scarffe JH, Ranson M, et al. *VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma. Br J Cancer* 1995; 71(2):326-330.
29. Monconduit M, Menard JF, Michaux JL, et al. *VAD or VMBCP in severe multiple myeloma. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur le Myelome (GERM). Br J Haematol* 1992; 80(2):199-204.
30. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. *VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. Am J Hematol* 1990; 33(2):86-9.
31. Kyle RA. *Long-term survival in multiple myeloma. N Engl J Med* 1983; 308:314-316.
32. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. *A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med.* 1996; 335(2):91-97.
33. Harousseau JL, Attal M. *High-dose therapy in multiple myeloma. Hematol J* 2003;4(3):163-170.
34. Harousseau JL. *High-dose therapy in multiple myeloma. Ann Oncol* 2002;13 Suppl 4:49-54.
35. Cavo M, Bandini G, Benni M, et al. *High-dose busulfan and cyclophosphamide are an effective conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in chemosensitive multiple myeloma. Bone Marrow Transplant* 1998; 22(1):27-32.
36. Cavo M, Benni M, Cirio TM, et al. *Allogeneic bone marrow transplantation for the treatment of multiple myeloma. An overview of published reports. Stem Cells* 1995;13 Suppl 2:126-31.
37. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. *High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med* 2003; 348(19):1875-1883.