

Multipl Miyelom: Güncel Tedavi

Dr. Orhan Sezer

Charité Üniversite Kliniği Onkoloji ve Hematoloji bölümü, Berlin

1. Arkaplan

Multipl miyelom ikinci en sık rastlanan hematolojik neoplazidir. Sadece non-Hodgkin lenfomalarının toplam prevalansı daha yüksektir. Multipl miyelom terminal diferansiye B-lenfosit hücrelerinin klonal bir neoplazisidir. Bu hastalığı diğer lenfomalardan ayıran önemli biyolojik tümör karakteristikleri vardır. Miyelom hücreleri, tanı ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi açısından büyük önem taşıyan şu özellikleri gösterirler:

1. Kemik iliğinde ya da nadir olarak ilik dışında (ekstramedüller) yayılma. Kemik iliğinin infiltrasyonu sonucunda sitopeni ortaya çıkabilir.

2. İmmünglobülinler ya da hafif zincirlerin üretimi. IgG, IgA ve hafif zincirli miyelom (Bence-Jones Miyelomu) sık görülürken, IgD ya da IgM miyelom oldukça nadir görülmektedir. Asektuar miyelom adı verilen tipte, immünfiksasyonu ile monoklonal proteinin bulunamamasına rağmen, bu tip miyelomların yüzde 50sinde yeni ve daha hassas metodlar ile serumda monoklonal bir protein bulunabilmektedir. İmmünglobülin üretiminin artışının bir sonucu olarak hipervizkozite sendromu ortaya çıkabilir. Özellikle Bence-Jones-Miyelomu sık olarak böbreklerde fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Miyelom hastalığında klonal olmayan B lenfositlerinin azalması sonucu immünglobülinler azalır (örneğin bir IgA miyelomunda IgM ve IgG konsantrasyonunun azalması), antikor eksikliği sendromuna ortaya çıkabilir. Bunun ötesinde, immünglobülinlerin artışına rağmen, immünglobülinler fonksiyonel açıdan yetersiz

kalmaktadır. Bu durumda enfeksiyonlar sık rastlanan bir ölüm nedenini oluşturur.

3. Osteoklastların aktivasyonu: Bu genellikle osteolizlerin oluşmasına neden olmakta, nadiren de osteopeni ve hiperkalsemi meydana gelmektedir.

Miyelomun bu üç temel özelliği hastada paralel şekilde gelişmeyebilir ve hastalık aktivitesinin tesbitinde ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir. Bazı hastalarda miyelom hücrelerinin immünglobülin yapma kapasiteleri hastalık süreci içinde azalır ve bu nedenle serumdaki immünglobülin konsantrasyonu hastalık aktivitesini yansıtmayabilir. Hastalığın aktivitesi ve yayılımı konusunda yanılığa düşmemek için düzenli aralıklarla kemik radyografileri ve kemik iliği incelemeleri yapılmalıdır.

2. Multipl Miyelom Tanısı

Anamnez ve klinik muayene dışında standart tanı aşağıdaki incelemeleri içermelidir:

1. *Laboratuvar:* Kan sayımı, kreatinin, kalsiyum, protein, elektroforez, immünfiksasyon, immünglobulin fraksiyonları IgG, IgA, IgM, CRP ve β_2 -mikroglobülin miktarlarının belirlenmesi. 24 saatlik idrarda günlük protein eliminasyonu, immünfiksasyon, günlük hafif zincir eliminasyonu. Bence-Jones-Miyelomunda serumdaki serbest hafif zincirlerin kantitatif olarak tayini tercih edilir, çünkü hafif zincirlerin idrarda belirlenmesi problemlili bir yöntemdir. Böbrek glomerüllerden filtre edilen hafif zincirlerin günde 1 ila 30 gram arasında değişebilen bir bölümü böbrekte tubuler resorbe edilir, dolayısıyla idrarda ölçülen miktar, hafif zincir üretimi-

ni yansıtmaz. Serbest hafif zincirlerin serumdaki miktarlarının belirlenmesi, immünfiksasyona kıyasla 100 kat daha fazla hassastır ve böylece hafif zincir üretimi açısından asekretuar olarak adlandırılan miyelomlu hastaların yarısından fazlası saptanabilmektedir (Drayson 2001). Serbest hafif zincirlerin serumdaki yarı-ömürleri 2-6 saat olduğu için, yarılanma ömrü yaklaşık 3 hafta olan intakt immünglobülinlere kıyasla bunların ölçümü, tedavi etkisinin kontrolünde daha hızlı bir değerlendirme sağlamaktadır.

2. *Kemik iliği incelemesi*: Kemik iliği sitoloji ve histolojisi, ilik aspiratlarının immün tiplmesi, sitogenetik ve FISH. Kemik iliğinin infiltrasyon düzeyinin belirlenmesi açısından ilik histolojisi sitolojiden daha önemli bir yöntemdir (Terpstra 1992).

3. *İskelet radyografisi*: Kafatası grafisi, HWS, BWS, LWS, kalça, hemitoraks, her iki tarafta humerus ve femur radyografileri değerlendirilir. İskelet sintigrafisi ise aktif osteoblastları gösterir, solid tümörlerin kemik metastazlarının aksine miyelomda osteoblastların aktivitesi artmadığından, kemik sintigrafisi miyelomda kullanılmamalıdır. Geleneksel radyografide görülen osteoliz oluşumu geç ortaya çıkan bir olaydır. Omurganın magnetik rezonansı (MR) geleneksel radyografiye kıyasla daha hassas bir yöntemdir (Kusumoto 1997).

Miyelom teşhisinin konulmasında, Durie ve Salmon (1975), Mayo Kliniği, İngiliz Columbia Kanser Grubu gibi çeşitli araştırmacılar ve kurumlar tarafından değişik tanı sistemleri yayınlanmıştır. Son zamanda primer olarak hastanın tedavi gereksinimlerini hedefleyen tanı kriterleri de yayınlanmıştır (Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu 2003). Bu tanı kriterlerinin kabul edilip edilmeyeceğini görmek için biraz beklemek gerekmektedir. Özet olarak bu sınıflamada aşağıdaki tanımlar kullanılmıştır:

- MGUS (“monoclonal gammopathy of undetermined significance”): Monoklonal gammopati (aşağıdaki tüm kriterlerin yerine gelmesi gerekir): Monoklonal protein < 30 g/l, kemik iliğindeki klonal plazma hücreleri < %10, multipl miyelom ya da başka bir B-hücreli neoplazi kanıtı yok, amiloidoz yok. MGUS’u multipl miyelomdan ayırt etmek için kemik iliği aspiratlarından, FACS aracılığıyla immüfenotip araştırması faydalı olur (Sezer 2001a). Multipl miyelomda kemik iliğindeki plazma hücrelerinden, normal

olmayan bir fenotip gösteren plazma hücrelerinin oranı yaklaşık %90’dır ve MGUS ile bu oran çok daha düşüktür.

- Asemptomatik multipl miyelom: Paraproteinemi ≥ 30 g/l ve/veya kemik iliğindeki klonal plazma hücreleri $\geq$ %10, paraprotein kaynaklı organ hasarı yok.

- “Semptomatik” multipl miyelom, serum ve/veya idrarda monoklonal bir protein bulunması, kemik iliğinde monoklonal plazma hücre kanıtlarının olması ve paraprotein kaynaklı organ hasarı bulunması şeklinde tanımlanmıştır. Bu sınıflamada monoklonal proteinin boyutu ve kemik iliğindeki plazma hücre infiltrasyonu düzeyi önem görmez. Hastalığın yaptığı hasarlar önem kazanır. Bu hasarlar şu şekilde tanımlanmıştır: serum kalsiyumu > 2.75 mmol/l, Kreatinin > 2 mg/dl, Hb’nin normalin standart sınırının 2 g/dl daha altında olduğu anemi. Kemiklerde kırıklarla birlikte osteoliz ya da osteoporoz, amiloidoz. Asekretuar multipl miyelom da serum ve idrarda immünfiksasyonun negatif olması dışında “semptomatik” multipl miyelomun karakteristiklerini gösterir.

Durie ve Salmon tarafından yapılan sınıflamaya göre (Durie & Salmon 1975), multipl miyelom birbirlerinden prognostik açıdan farklı olan 3 evreye bölünmüştür (Tablo 1). Diğer klasik prognostik faktörler, tümör kitlesiyle bağlantılı olan β 2-Mikroglobülin ve karaciğerde interlökin-6 (IL-6) etkisi altında oluşan CRP’yi içermektedir. IL-6 miyelom hücrelerini takviye eden önemli bir faktördür. CRP, genellikle IL-6 üretiminin bir belirteci olarak kullanılabilir. Miyelom hastalarında yaşam beklentisini

Tablo 1. Durie ve Salmon’a göre Multipl miyelomun evrenlenmesi

Evre I	Tüm kriterler uygun değildir
Hb > 10 g/dl	
Serum kalsiyumu normal aralık içinde	
Osteoliz yok ya da 1 tek osteoliz	
Düşük paraprotein konsantrasyonları: Serum IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l, idrarda hafif zincirler < 4 g/gün.	
Evre II	Evre I ve III arası bulgular
Evre III	En az 1 kriterin karşılanması gerekir
Hb < 8.5 g/dl	
Serum kalsiyumu > 3 mmol/l	
İleri düzeyde kemik lezyonları	
Yüksek paraprotein konsantrasyonları: Serum IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, idrarda hafif zincirler > 4 g/gün.	

A Serum Kreatinini < 2 mg/dl, B Serum Kreatinini $\geq$ 2 mg/dl.

araştırmak amacıyla $\beta 2$ -Mikroglobülin ve CRP'nin kullanıldığı bir çalışma yayınlanmıştır (Bataille 1992). Diğer prognoz faktörleri, immünsitoloji ile olarak belirlenen "Labeling-Index" (Greipp 1993) ya da kemik iliği aspiratlarında FACS ("flow cytometry") ile belirlenen miyelom hücrelerinin S-fazı bölümüdür (San Miguel 1995). Ayrıca, periferik kandaki plazma hücrelerinin sayısı da prognostik bir anlama sahiptir (Schneider 1997). Son yıllarda, sitogenetik ve/veya moleküler genetik değişikliklerin çok büyük öneme sahip olduğu açığa çıkmıştır. Bu değişikliklerden özellikle 13. kromozomun monozomi ya da delesyonunun kötü prognoz habercisi olduğu saptanmıştır (Tricot 1997, Zozer 2000). Geleneksel sitogenetik araştırmalarda metafaz gerekli olduğu için ve miyelom hücrelerinin in vitro olarak bölünme oranlarının yeterince yüksek olmadığı için, multipl miyelomda Fluoresans-in-situ hibridizasyon (FISH) kullanımı genellikle uygun görülür.

4. Tedavi

4.1. Destek tedavisi

Bakteriyel infeksiyonlar, multipl miyelom hastalarındaki sık görülen ölüm nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Kemoterapi veya yüksek doz deksametazon ile tedavi edilen hastalarda özellikle tedavinin ilk aylarında enfeksiyon oranı yüksektir. Tedavinin ilk aylarında Trimetoprim-Sulfametoksazol kullanılarak ağır bakteriyel enfeksiyonların oranı azaltılabilir (Oken 1996).

Multipl miyelom bulunan hastalarda ileri evrelerde, uzun vadede ortaya çıkan patolojik kemik bozukluklarının Pamidronat i.v., Zoledronat i.v. ya da Klodronat p.o. kullanılarak azaltılabilir. Kemik rezorpsiyonunun önemi multipl miyelomda büyük olduğu için, bu konu daha sonra ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Ağrının uygun ilaç tedavisi dışında, radyoterapi de genellikle etkili bir tedavi biçimidir. Radyoterapi, kemik kırıklarının önlenmesine yönelik olarak da kullanılır. Tek sayıdaki plazmositom varlığında da radyoterapi iyileştirici tedavi olarak kullanılır.

4.2. Evre I'de tedavi stratejileri

Evre I'de olan asemptomatik multipl miyelom hastalarının kemoterapi tedavisi gerekli değildir, ancak hastalıkta zamanla ortaya çıkabilecek ilerlemeleri kaydetebilmek için düzenli olarak takip yapılmalıdır. Evre I'de asemptomatik multipl miye-

lom hastalarıyla yapılan bir randomize çalışmada, Melfalan ve Prednizon ile derhal kemoterapiye başlanmasıyla, hastalık ilerleme gösterdikten sonra kemoterapiye başlanması arasında karşılaştırma yapılmıştır (Hjorth 1993). Bu çalışmada, hastalarda erken kemoterapide fayda görülmemiştir. Almanya'da yapılmakta olan bir çalışmada, Zoledronatın evre I'deki hastalarda hastalığı ilerlemeyi kısıtlayıp kısıtlamadığı incelenmektedir (Çalışma yöneticileri: Dr. O. Sezer, Berlin).

4.3. Evre II/III'de kemoterapi

4.3.1. Kök hücre nakli olmaksızın kemoterapi

Multipl miyelom, II. ve III. evrede kemoterapi gerektirmektedir. Alexanian tarafından 1969 yılında yayınlanan Melfalan ve Prednizon (MP) kombinasyonu, yüksek doz kemoterapi uygulanmayan ve hematopoetik kök hücre nakli yapılmayan hastaların primer tedavisi olmuştur. MP ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %50'si remisyona ulaşmaktadır. Bu tedavi yaşamı yaklaşık 2-3 yıl uzatmaktadır (Alexanian 1994). Tam remisyon nadirdir. Bu tedavi hematopoetik kök hücreler üzerinde toksisite oluşturur ve otolog kök hücre transplantasyonu yapılması düşünülen hastalarda uygulanmamalıdır. MP tedavisine yanıt alındığında, hastalıkta platoya ulaşıldıktan sonra, ilave 1-2 siklus verilir tedavi bitirilir ki, bu da genellikle 6-12 aylık bir MP tedavisi anlamına gelmektedir. MP tedavisini polikemoterapi (VAD hariç) ile karşılaştırılan 18 çalışmanın meta-analizi, arada anlamlı bir fark saptamamıştır (Gregory 1992). Böbrek yetersizliği bulunan hastalara, MP yerine, doz azaltımına gidilmeden 96 saatlik sürekli infüzyon ile vinkristin ve adriamisin ve yüksek dozda deksametazondan oluşan VAD kombinasyonu verilebilir (Barlogie 1984). VAD tedavisinin diğer bir avantajı da MP'ye kıyasla daha hızlı yanıt oluşturmastır. Bu tedavi venöz merkezi bir kateter gerektirir. Yüksek enfeksiyon oranları ve uygulama biçimindeki zorluklar bu tedavinin olumsuz yönleridir. Genellikle, miyelom hastalarında VAD tedavisi, ilk tedavi olarak verildiğinde bir sürvi avantajı sağlamamıştır (Cavo 2002). Santral ven girişinin gerekli olduğu sürekli infüzyon uygulamasını ortadan kaldırmak için yeni yöntemler incelenmektedir (Eucker 2003). Vinkristinin multipl miyelomdaki etkinliği zayıftır. Son yıllarda yayınlanan kombine tedaviler daha yüksek remisyon oranları sağlayabilir, ancak başlangıçtaki

yüksek remisyon oranlarının uzun bir sürvi sağlayıp sağlamadığını zaman gösterecektir (Szelenyi 2001). MP tedavisi, çalışmaların dışında yüksek doz tedavi kullanılmayan hastalardaki standart tedavi olmaya devam etmektedir.

4.3.2. Yüksek doz kemoterapi

VAD ve benzer tedaviler, kök hücre transplantasyonu nedeniyle yüksek doz tedavi gerektiren bu tür hastalarda kök hücre toksisitesinin olmaması nedeniyle indüksiyon tedavisi olarak uygundur. VAD protokollerinde yapılan bir değişiklik de adriamisin yerine oral olarak kullanılabilen ve uzun bir yarılanma ömrüne sahip olan idarubisin kullanılmasıdır (Glasmacher 2001). Büyük randomize çalışmalarda, evre II ve III'de olan 65 yaşındaki veya daha genç hastaların, indüksiyon polikemoterapisinin ardından, yüksek doz kemoterapi ve otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu ile sürvi avantaj kazandıklarını gösterilmiştir (Attal 1996; Child 2003). 1996 yılında yayınlanan bir Fransız Miyelom grubu çalışması olan IMF-90, geleneksel tedavi uygulanan grupla karşılaştırıldığında, yüksek doz kemoterapi alan grupta belirgin bir sürvi avantajı bulunduğunu ortaya koymuştur (Attal 1996). 7 yıllık sürvi oranı %25'e karşı %43 olarak saptamıştır (Harousseau ve Attal 2003). İngiliz Medical Research Council (MRC) Miyelom VII çalışması 65 yaşından genç olan 407 hastada, standart kemoterapiyi yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu ile randomize karşılaştırmıştır (Child 2003). Tam remisyon oranları, yüksek doz grubunda %44 ve düşük dozda ise %8 olarak bulunmuştur. Hem progresyonsuz sürvi, hem de toplam sürvi yüksek doz grubunda çok daha iyi bulunmuştur. Bu ve diğer verilerin ışığı altında, 65 yaştan genç hastalarda otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu ile birlikte uygulanan yüksek doz tedavi standart olarak kabul edilmektedir. Fransız çalışması IMF-94, tek bir yüksek doz kemoterapi ile iki defa uygulanan yüksek doz tedaviyi karşılaştırmış. Çift yüksek doz kemoterapisinin 7 yıllık sürvisi %42 olarak, tek bir yüksek doz kemoterapiyle elde edilen %20'lik sürviden iki kat daha yüksek oranlar sağladığını ortaya koymuştur (Attal 2003). Günümüzde, 60 yaşın altındaki hastalar için standart tedavi, Melfalan 200 mg/m² ile yüksek doz kemoterapinin ardından otolog kök hücre transplantasyonu uygulanması şeklindedir (Barlogie 2003). Eğer $\geq 5 \times 10^6$ CD34 kök hücre/kg transfüzyonu yapılsa hematopoetik rejenersayon

hızlı olmaktadır (Sezer 2000b). Bu transplantasyonla ilişkili mortalite %5'in altındadır.

Daha yaşlı olan hastalar için de transplantasyon lehine bulgular bulunmaktadır. Yaşları 50 ve 70 arasında olan hastalarla gerçekleştirilen bir randomize İtalyan Miyelom çalışmasında (Palumbo 2004), 100 mg/m² şeklindeki yüksek doz melfalan tedavisi MP ile karşılaştırılmıştır. Hem 65 yaşın altındaki, hem de 65-70 yaşları arasındaki hastalarda yüksek doz gruplarında sürvi süresi daha iyi olmuştur. Bununla birlikte, yaş arttıkça transplantasyonla ilişkili morbidite ve mortalite de artabilmektedir. Bu nedenle hastanın yüksek doz kemoterapi ve transplantasyona uygun olup olmadığının seçiminde gösterilecek dikkatin önemi artmaktadır.

Monozomi 13 ya da kromozom 13'de delesyonu bulunan hastalar, yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre transplantasyonuna rağmen olumsuz bir prognoz göstermektedirler (Tricot 1997, Barlogie 2003). Allojen transplantasyon bu hastalarda tümör kontrolü sağlayabilir. Bununla birlikte, miyoablatif allojen transplantasyon multipl miyelom bulunan hastalarda %30-40 civarında bir mortalite oranına neden olmaktadır ve bu oranlar genelde kabul edilemez. Son yıllarda, allojen transplantasyonda kullanılan kemoterapi dozunun azaltılması şeklinde bir yaklaşım geliştirilmiştir. Bu vakalarda transplantasyonla ilişkili mortalite daha düşük olmuştur (Kröger 2002a,b). Bu tedavinin etkinliği, özellikle daha önce tedavi görmemiş hastalarda yüksek olmuştur (Kröger 2002a,b; Maloney 2003). Bu tedavi ile monozomi 13 ya da 13. kromozomda delesyonu bulunan hastalarda daha iyi sürvi oranı sağlanıp sağlanamayacağı, hala sürdürülen çalışmalarla araştırılmaktadır ve henüz bu soru yanıtlanamamıştır.

4.4. Tedaviye direnç

Melfelana karşı direnç olması durumunda, sıklıkla geleneksel dozajdaki diğer alkilleyici ilaçlara karşı da çapraz direnç bulunmaktadır. MP tedavisine dirençli hastalar için VAD en etkin tedavilerden biridir (Barlogie 1984). Yüksek doz deksametazon VAD protokolünün etkinliğinin büyük bir bölümünden sorumludur. Tek başına yüksek doz deksametazon ile (1-4, 9-12, 17-20'de günde 40 mg po, 28 gün sonra tekrar), MP'ye dirençli hastaların yaklaşık %25'inde yanıt elde edilebilir (Bergsagel 1995). Diğer tedavi seçenekleri Talidomid ve Proteazom inhibitörüdür.

4.4.1. Talidomid

Anjiyogenez, Folkman tarafından solid tümörlerin fizyopatolojik prensibi olarak sunulmuştur (Folkman 1971). Son yıllarda, anjiyogenezin hematolojik malignitelerde de önemli bir rol oynadığı açıkça ortaya çıkmıştır. Bir dizi hematolojik malignitede kemik iliğindeki anjiyogenezin arttığı saptanmıştır. Multipl miyelom, anjiyogenezin bağımsız bir prognostik anlama sahip olduğu gösterilen ilk hastalık olmuştur (Rajkumar 2000, Sezer 2000a). Multipl miyelom bulunan hastalarda bazı anjiyojenik sitokinlerin arttığı bulunmuştur (Sezer 2001b). Multipl miyelomda, hastalık ilerlerken anjiyogenez artmaktadır (Niemoeller 2003). Remisyon indüksiyonu, anjiyojenik sitokin konsantrasyonunu ve kemik iliğinde anjiyogeni normale dönüştürür (Sezer 2001b, Sezer 2001c, Sezer 2003c). Anjiyogenez sınırlayan talidomid, multipl miyelom üzerinde de etkilidir. İlk kez Barlogie gurubu, miyelom hastalarının yaklaşık %30'unda talidomid tedavisi ile paraprotein konsantrasyonunun en az %25 azaldığını göstermiştir (Singhal 1999). Yan etkiler yorgunluk, somnolans, nöropati, konstipasyon, tromboembolizm ve allerjik komplikasyonları içerebilir. Hematolojik yan etkiler azdır. Başlangıçta önerilen doz olan 800 mg/gün'lük doza çok az hastada devam edilebilmiştir. Biz bu nedenle günde 100 mg ile başlıyoruz ve 200 (300) mg/gün'lük dozu hedefliyoruz. 200 mg/gün'lük doz çoğu hastada uygun olmaktadır. Talidomid ile deksametazon kombinasyonu remisyon oranının %50-60'a arttırmaktadır, bu nedenle deksametazona herhangi bir kontrendikasyon olmadığında bu kombinasyon ilgi çekici görünmektedir. Ayrıca, siklofosfamid ve/veya etoposid gibi bir kemoterapi eklendiğinde remisyon oranı daha da artabilir (Moehler 2001, Garcia-Sanz 2002, Kropff 2003). Talidomidin adriamisin ile kombinasyonları tromboembolik komplikasyonların oranında güçlü bir artışa neden olmaktadır (Zangari 2002), bu nedenle genellikle önerilmez. Günümüzde, talidomid türevleri çeşitli çalışmalarda kullanılmaktadır.

4.4.2 Proteazom inhibisyonu: Miyelomda yeni bir tedavi prensibi

26S Proteazom katalitik alt ünitelere sahip olan ve bazı peptidleri tanyan ve onları parçalayan bir multi-katalitik proteazdır. Proteazom, hücrenin en önemli lizozomal olmayan proteazını oluşturur. Proteazom hücre siklusunda yer alan çok sayıda

proteinin posttranskripsiyonel düzenlemesini ve apoptoz gibi önemli hücre mekanizmalarını kontrol eder (Hershko 2000). Proteazom aktivitesinin inhibisyonu, çeşitli insan tümör hücresinde büyümenin inhibisyonuna ve apoptoza yol açmaktadır, buna bağlı olarak kanser tedavisinde yeni bir etki prensibi olmuştur (Naujokat 2000, Zavrski 2003a). Proteazom aktivitesinin inhibisyonu, multipl miyelom tarafından yapısal olarak aktive edilen transkripsiyon faktörleri Nükleer faktör kappaB (NFkB) inhibitörünün konsantrasyonlarını arttırmaktadır (Mitsiades 2002). NFkB, büyüme faktörleri (örn. IL-6), hücre adezyonu molekülleri, anti-apoptoz faktörlerinin oluşumunda bir artışa yol açmakta ve böylece kanser hücrelerin çoğalmasına ve apoptozdan korunmalarına neden olmaktadır. Proteazom inhibitörlerinin multipl miyelomdaki anti-tümör etkinliklerinin kısmen NFkB aktivasyonunun inhibisyonuna bağlıdır (Hideshema 2002). Bununla birlikte, Proteazom aktivitesinin inhibisyonunun başka sonuçları da vardır. Hayvan modellerinde Proteazom inhibitörü PS-341 anjiyogenez sınırlamakta, tümör hücrelerinde apoptozu uyarmaktadır (LeBlanc 2002). Yukarıda açıklandığı gibi, monozomi 13 ya da 13. kromozom delesyonu bulunan hastalar prognostik açıdan olumsuz bir alt grup oluşturmaktadırlar. Farklı Proteazom inhibitörlerinin insan miyelom hücreleri üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışmada Proteazom inhibitörlerinin 13. kromozom durumundan bağımsız olarak büyüme inhibisyonu yaptıkları ve apoptozu uyardıkları sonucuna vardık (Zavrski 2003b).

Bir faz II çalışmada (SUMMIT çalışması), nüks eden multipl miyelomlu 202 hasta Bortezomib (PS-341, Velcade®) ile tedavi edilmiştir (Richarson 2003). Bu hastaların %92'si multipl miyelomda etkili olduğu bilinen ilaç sınıflarından en az 3'ünü içeren tedavi protokolleriyle tedavi edilmişti. %64'ü kök hücre transplantasyonu ve %83'ü talidomid ile tedavi edilmişti. Hastaların %91'i uygulanan son tedaviye direnç göstermişti. Bortezomib, iki hafta boyunca haftada iki defa 1.3 mg/m² dozunda uygulanmış, daha sonra 1 hafta tedaviye ara verilmiştir. Optimalin altında yanıt alınan hastalara Bortezomib uygulanan gün ve bir sonraki gün oral olarak deksametazon (po 20 mg) uygulanmıştır. Maksimum 8 siklus uygulama yapılmıştır. Daha önce yoğun tedavi almış bu hastalardaki tam remisyon ve kısmi remisyon oranları %27'ye yükselmiştir (%4'ü tam remisyon). Medyan yanıt süresi 12 ay ve medyan sürvi 16 ay olarak saptanmıştır. Derece 3

Tablo 2. Multipl miyelom nüksü bulunan hastalarda Bortezomib monoterapisinin etkinliği (Richardson 2003).

Tam remisyon (CR)	% 4
Tam ya da kısmi remisyon (CR ya da PR)	% 27
Minimum yanıt (MR)	% 7
Değişiklik yok (NC)	% 24
Yanıtı kadar olan medyan süre	1,3 Ay
İlerlemeye kadar olan medyan süre	7 Ay
CR veya PR veya MR bulunan hastalarda medyan yanıt süresi	12 Ay
Medyan sürvi	16 Ay

şeklindeki en önemli istenmeyen etkiler trombopeni (hastaların %28'i), periferik nöropati (%12), yorgunluk (%12) ve nötropeni (%11) olmuştur. Hastaların %14'ünde derece 4 yan etkiler görülmüştür.

Bu remisyon oranlarına bağlı olarak, Bortezomib, daha önce en az 2 tedavi protokolü uygulanmasına rağmen ilerleme görülen multipl miyelom hastalarında kullanılmak üzere ABD'de ve Avrupa'da onaylanmıştır. Nüksetmiş ya da dirençli multipl miyelom bulunan hastalarla, yüksek doz deksametazona karşı Bortezomib ile bir faz III çalışması (APEX çalışması) yapılmıştır. Bu çalışma, Bortezomibin deksametazona üstünlüğünü gösterdi.

Multipl miyelomda aktif olan farklı maddelerin Bortezomib ile kombine tedavilerini değerlendiren Faz I/II çalışmaları planlanmıştır ve halen yapılmaktadır. Bu kombinasyonlar deksametazonun dışında, antrasiklin, alkileyiciler, talidomid ya da talidomid türevlerini içermektedir. Özet olarak, Proteazom inhibitörleriyle kanser tedavisine yeni bir tedavi stratejisi geliştirilmiştir. Bortezomib, bu yeni ilaç sınıfının ilk maddesidir. Bu ilacın multipl miyelomdaki etkinliği talidomid ile aynı düzeydedir ve talidomid tedavisine dirençli hastalar da Bortezomib tedavisine yanıt verebilmektedir. Temel yan etkiler trombositopeni, periferik nöropati, yorgunluk ve nötropeniyi içermektedir.

4.4.3. Diğer yeni tedavi yaklaşımları

Preklinik çalışmalar ve erken klinik çalışmalarda araştırılmak üzere Multipl miyelomda etkili olması muhtemel uzun bir madde listesi bulunmaktadır. Bunlar arasında, talidomid türevleri, arsenik trioksit, Histon Deasetil inhibitörleri, Statin ve antikorlar yer almaktadır.

5. Multipl miyelomda kemik rezorpsiyonu

Multipl miyelomda kemik rezorpsiyonunun büyük anlam taşıması nedeniyle burada ayrı olarak

ele alınmıştır. Multipl miyelomda, miyelom hücreleri ve kemik stroma hücreleri tarafından lokal olarak sitokin üretimi, osteoklastların aktive olmalarına ve multipl miyelomda kemik lezyonlarına yol açmaktadır. Artan kemik emilimi ve osteolizler sık olarak ağrıya, patolojik kırıklara ve hiperkalsemiye neden olduğu için hastaların yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenir (Stead 1999). Artan kemik emilimi, multipl miyelomdaki en önemli fizyopatolojik olaylardan biridir. Çok az miyelom hastasında osteoliz gelişmemektedir. Osteoliz, tedaviyle nadiren düzelmetedir. Bu durum, kemik kaybına karşı erken girişimin olasılığını düşündürmüştür. Yakın zamanlarda yayınlanan veriler, osteoklast aktivitesinin sadece osteoliz ile ortaya çıkmadığını, multipl miyelomdaki tümör ilerlemesinde de önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (Yaccoby 2002, Sezer 2003c, Crocher 2003).

5.1. Multipl miyelomda kemik rezorpsiyonunun mekanizmaları

Osteolitik lezyonların indüksiyonu, malign plazma hücre karakteristiklerinin en önemlilerinden birini oluşturmaktadır. Multipl miyelomun aksine, diğer B-lenfosit neoplazilerinde, kemik iliği katılımlından bağımsız olarak, kemik katılımı çok nadiren görülür. Multipl miyelomda aşırı kemik rezorpsiyonu, radyolojik belirtiler ve klinik semptomların ortaya çıkmasından önce görülen bir fenomendir (Bataille 1997). Multipl miyelomda, kantitatif kemik biyopsileri, osteoklast sayısının arttığını ve bunun dışında osteoklast aktivitesinin de arttığını ortaya koymuştur (Bataille 1991). Başlangıçta, osteoblastların aktivitesi, osteoklast aktivitesine bağlı olarak artabilir. Bununla birlikte, hastalığın daha sonraki süreçleri sırasında sıklıkla osteoklast ve osteoblast aktiviteleri arasında bir ayrılma ("uncoupling") ortaya çıkmaktadır. Miyelom hücrelerinin kemik stromasına adezyonu RANKL (NF-κB ligandının reseptör aktivatörü) ekspresyonunu uyarır. RANKL, osteoklastlardaki RANK reseptörü ile etkileşime girerek osteoklastların yetiştirmesine ve aktivitesinin artmasına neden olurlar. Bunun aksine osteoprotegenin, RANKL etkinliğini kısıtlar. Yakın zamanlarda kemik iliğindeki miyelom hücrelerinin, RANKL üreterek osteoklastları uyardıklarını gösterebildik (Sezer 2002a, Sezer 2002b). Miyelom hücreleri üzerindeki RANKL ekspresyonunun gücü, multipl miyelom hastalarındaki osteolizin varlığı ile pozitif bir ilişki içindedir (Heider 2003). Bu veriler, yakın zamanlarda başka çalışma grupları tarafından da

doğrulanmıştır (Farrugia 2003). Miyelom hücreleri, kemik iliğinde RANKL konsantrasyonunda bir artış oluşturmada yanı sıra, osteoprotegerin konsantrasyonunda da azalma oluşturmada (Seidel 2001, Standal 2002), bu durum RANKL lehine güçlü bir dengesizlik oluşturmada ve osteoklastlar aktive olmaktadır (Sezer 2003b). Ayrıca miyelom hücreleri osteoklastlarda kemotaksis sağlayan enflamatuvar makrofaj protein 1 α (MIP-1 α) oluşturmada (Choi 2000, Oyajobi 2003). MIP-1 α , RANKL'dan bağımsız olarak osteoklast aktivitesini sağlayamaz (Oyajobi 2003). Artan osteoklast aktivitesi yeniden miyelom hücreleri için çoğalma faktörlerinin salınmasına yol açar ve böylece bir kısır döğü ortaya çıkar.

5.2. Multipl miyelomda kemik için tanı yöntemleri

Multipl miyelomdaki osteolizi kanıtlamak için kullanılan standart teknik, iskeletin radyografik olarak incelenmesidir. Hastaların yaklaşık %10'unda lokal bir osteoliz kanıtı olmadan osteopeni görünümünde kemik rezorpsiyonu ortaya çıkmaktadır. Hala bazen kullanılmakta olan kemik sintigrafisinin multipl miyelomda yeri yoktur. Hassas olan araştırma tekniği manyetik rezonans görüntülemesidir (MRT). MRT, kemik yapısındaki değişimleri göstermek için tercih edilen yöntemdir ve ayrıca osteoporotik kemik ile miyeloma bağlı değişimlerin ayırıcı tanısının yapılmasını da sağlar. Normal radyografik bulguları olan miyelom hastalarının bazılarında MRT kemikteki bozuklukları ortaya koyabilir. Anormal MRT bulguları, homojen, nodüler ya da karışık bir yapı ortaya koyabilir. Homojen bozukluklar, nodüler yapıya kıyasla daha kötü bir sürvi sağlamaktadır (Kusumoto 1997). Asemptomatik multipl miyelom bulunan hastaların yaklaşık yarısında iskelette anormal MRT bulguları saptanabilir (Moulopoulos 1995). Bu hastalar, normal MRT bulguları olan hastalara kıyasla daha kötü bir prognoz ortaya koymaktadırlar. Ayrıca, evre I multipl miyelomu bulunan hastalarda, omurgadaki anormal bulgular da daha olumsuz bir prognozu göstermektedir (Mariette 1999).

5.3. Multipl miyelomdaki kemik rezorpsiyonunun biyokimyasal parametreleri

Multipl miyelomda, radyolojik olarak saptanabilir bir kemik belirtisi ortaya çıkmadan önce de kemik rezorpsiyonu artmış olabilir. Diğer yandan, multipl miyelomda kemik erimesi, hastalığın diğer aktivite-leri ile eş gitmez (örn. paraprotein sekresyonundaki

artış, kemik iliği infiltrasyonundaki artış) ve diğer remisyon kriterlerine ulaşılmasına rağmen kemikte ilerleme devam edebilir. Bir kemoterapi sonrasında, kemik rezorpsiyon aktivitesinin değerlendirilmesi görüntüleme yöntemleriyle sadece dolaylı olarak yapılabilir, çünkü osteoliz oluştuktan sonra nadiren gerileme gösterir. Görüntüleme yöntemlerinin multipl miyelomun kemik dokusundaki etkileri hakkında kısıtlı bilgi sağlaması nedeniyle, kemik rezorpsiyonuyla ilgili uygun parametreler bulunması büyük yarar sağlayacaktır. Osteoblast aktivitesinin parametreleri olarak, tip I prokollajen karboksiterminal propeptidi (PICP), osteokalsin ve kemiğe özel alkalın fosfataz kullanılmaktadır. Osteoklast aktivitesinin parametreleri olarak, kollajen-I-degradasyon ürünleri, karboksiterminal tip I kollajen telopeptid (ICTP), aminoterminal kollajen tip I telopeptid (NTx) veya deoksipiridinolin (Dpd) kemik rezorpsiyonunun düzeyini göstermektedir. ICTP ve NTx için, histomorfolojik olarak belirlenmiş kemik rezorpsiyonu miktarı ile bir ilişki ortaya konmuştur. Multipl miyelomda, kemik rezorpsiyonu parametrelerinin karşılaştırmalı bir değerlendirmesi, en yüksek prognostik anlama serumdaki ICTP düzeyinin sahip olduğunu, idrardaki NTx düzeyinin ise daha düşük bir anlamı olduğunu göstermiştir (Jakob 2002). Ayrıca, ICTP değerleri, MGUS bulunan hastaların aksine, multipl miyelom hastalarında artmıştır. ICTP, ayrıca MGUS, evre I, II ve III grupları arasında farklılıklar ortaya koymuştur. Bu hastalık gruplarında ICTP'nin aksine, NTx, DPD ve osteokalsin istatistiksel farklar göstermez. Bu nedenle, ICTP multipl miyelomda kullanılabilecek bir kemik rezorpsiyonu parametresi olarak kabul edilmektedir. Manyetik rezonans tomografisinde patolojik değişiklikler görülen multipl miyelomlu hastalarda ICTP'nin pozitif ve negatif prediktif değerleri yaklaşık %85 olmaktadır (Jakob 2003).

5.4. Evre II/III multipl miyelom hastalarında kemik rezorpsiyonunun tedavisi

Kemoterapi uygulanan multipl miyelomlu hastalarda pamidronat i.v. ve klodronat p.o. ile yapılan çeşitli geniş randomize çalışmalarda osteoklast aktivitesinin kısıtlanması açısından bifosfonat tedavisinin değeri ortaya konmuştur (Sezer 1999). Bu çalışmalardan en önemlisi, evre III multipl miyelomu ve en az bir osteolizi bulunan 392 hastanın katıldığı bir çalışmada, hastalar her ay 90 mg Pamidronat 90 mg ya da plasebo almak üzere randomize edilmişlerdir (Berenson 1996, Berenson 1998). Bu çalış-

madaki primer son nokta, iskelet olayları olmuştur: patolojik kırıklar, spinal kompresyon ya da iskelet sisteminde bir operasyon ya da radyoterapi gerekməsi. Çalışmanın sekonder son noktaları arasında, hiperkalsemi, kemik ağrısı, analjezik tüketimi ve fiziksel performans durumu yer almıştır. Dokuz ay tedavi sonrasında iskelet olayları görülen hastaların oranı, pamidronat grubunda (%24) plasebo grubuna oranla (%41) azaltılabilmektedir. Ayrıca, pamidronat alan hastalarda kemik ağrısında da önemli bir azalma elde edilmiştir (Berenson 1996). Pamidronat kullanmaksızın sadece kemoterapi alan hastalarda ağrıda bir düzelleme görülmezken, kullanılan analjezik dozu artmış, genel durum ve yaşam kalitesinde bozulma ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın 21 ay sonra yapılan güncellemesinde iskelet olaylarının yıllık ortalama sayısı, plasebo grubuna (2,2) kıyasla pamidronat grubunda (1,3) düşük bulunmuştur (Berenson 1998). Osteoliz görülen ve kemoterapi gerektiren miyelom hastalarıyla gerçekleştirilen bu çalışmanın sonuçlarından sonra, her ay 90 mg i.v. pamidronat eklenmesi standart tedavi haline gelmiştir. Semptomatik ya da hızlı ilerleyen multipl miyelom bulunan 350 hastanın katıldığı başka bir randomize çalışmada, hastalar melfalan ve prednizolondan oluşan kemoterapiyle birlikte 2.4 g/gün klodronat ya da plasebo almışlardır (Lahtinen 1992). Osteolitik lezyonlarında ilerleme görülen hastaların oranı plasebo grubunda %24, klodronat grubunda ise %12 olmuştur. Bu çalışmanın retrospektif bir alt grup analizi, sadece ileri evre hastalar değil, erken evredeki hastaların da bifosfonat tedavisinden yarar sağladığını ortaya koymuştur (Laakso 1994). Başka bir faz III çalışmada, multipl miyelomu olan 536 hasta kemoterapiye ek olarak günde 1600 mg p.o. klodronat ya da plasebo almıştır (McCloskey 1998). Klodronat tedavisiyle daha az patolojik kırık ortaya çıkmıştır. Kemoterapiye ek olarak verilen ibandronat veya plasebo ile gerçekleştirilen bir randomize çalışma, ortalama 21 aylık bir tedaviden sonra ibandronat grubundaki iskelet olaylarında bir azalma ortaya koymamıştır (Menssen 2002). Halen en güçlü etkinlik gösteren bifosfonat zoledronattır. Bu ilaç, pamidronat ile karşılaştırıldığında, miyelom tarafından uyarılan hiperkalsemide daha üstün bir etkinlik göstermektedir (Major 2001). Tedavinin 4. gününde zoledronat ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %50'sinde, fakat pamidronat ile tedavi edilen hastaların sadece üçte birinde hiperkalsemi normale dönmüştür. Zoledronat grubunda 10. günde hiperkalsemisi tamamen düzelen hastaların oranı %88.4

olurken, pamidronat grunda bu hastaların oranı %69.7 olmuştur. Hiperkalseminin tam remisyonu, zoledronat verildikten sonra 32 gün devam ederken, pamidronat grubunda 18 günden sonra sona ermiştir. Miyelom hastalarında, kemik olaylarının azalması açısından zoledronat, pamidronattan daha iyi olma eğilimi göstermiştir, ancak bu sonuç istatistiksel farka ulaşmamıştır (Rosen 2003). Pamidronatta kıyasla daha kısa olan infüzyon süresi bir avantaj oluşturmaktadır. Böbrek toksisitesi açısından 4 mg Zoledronat ile 90 mg Pamidronat arasında bir farklılık bulunmamıştır (Rosen 2003).

5.5 Evre I Multipl miyelomda yeni tedavi biçimleri

Laakso'nun yukarıda bahsedilen retrospektif analizde görülüyor ki, bifosfonat tedavisi multipl miyelomun erken evrelerinde hatta daha faydalı bile olabilir. Ayrıca, bazı bifosfonatların osteoklastların aktivitesini azaltmalarının ötesinde bazı etkileri olduğu da görülmüştür. Pamidronat ve zoledronatın, miyelom hücrelerinin çoğalması için önemli bir faktör olan IL-6 salınımını kısıtladıkları gösterilmiştir (Derenne 1999). Başka veriler, bifosfonatların in vitro miyelom hücrelerinde apoptozu uyardığını göstermiştir (Shipman 1997, Aparicio 1998). Bu açıdan, aminobifosfonatların $\gamma\delta$ -T-hücrelerini uyarması da önemlidir (Kunzmann 2000). Eğer bu mekanizmalar sadece laboratuvar ortamında değil, hastalarda da miyelomun kontrol altına alınmasında önem taşıyorlarsa, bu etki hastalığın erken evrelerinde görülecektir. Ayrıca, yakın zamanlarda yayınlanan bulgular, hayvan modellerinde osteoklast aktivitesinin inhibisyonunun multipl miyelomun ortaya çıkış ve ilerlemesini bloke ettiğini düşündürmüştür (Yacoby 2002, Croucher 2003, Sezer 2003c). Almanya'da halen sürmekte olan prospektif randomize bir çalışmada, evre I multipl miyelomlu hastalarda zoledronat tedavisi ile multipl miyelomun ilerlemesinin yavaşlatılmasının mümkün olup olmadığı araştırılmaktadır (Sezer 2003c).

Kaynaklar:

1. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 1994; 330: 484-489.
2. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, Stuckey WJ Jr, Wilson HE. Treatment of multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. JAMA 1969; 208: 1680-1685.
3. Aparicio A, Gardner A, Tu Y, Savage A, Berenson J, Lichtenstein A. In vitro cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates. Leukemia 1998; 12: 220-229.

4. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Doyen C, Fuzibet JG, Monconduit M, Hullen C, Caillot D, Bouabdallah R, Voillat L, Sotto JJ, Grosbouis B, Bataille R. Double autologous transplantation improves survival in multiple myeloma patients: final analysis of a prospective randomized study of the intergroupe francophone du myelome (IMF 94). *Hematology J* 2003; 4 (Suppl 1): S58.
5. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97.
6. Barlogie B, Shaughnessy JD, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, Walker R, Crowley J. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2003 Sep 11 [Epub ahead of print].
7. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984; 310: 1353-1356.
8. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733-737.
9. Cavo M, Benni M, Ronconi S, Fiacchini M, Gozzetti A, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Baccarani M, Tura S. 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: 934-942.
10. Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Baldet P, Sany J, Alexandre C. The recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma. *J Clin Invest* 1991; 88: 62-66.
11. Bataille R, Manolagas S, Berenson J. Pathogenesis and management of bone lesions in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 349-361.
12. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-493.
13. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock H, Bell R, Simeone JF, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16: 593-600.
14. Bergsagel DE. The role of chemotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Bailliere's clinical haematology* 1995; 8: 705-856.
15. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875-1883.
16. Choi SJ, Cruz JC, Craig F, Chung H, Devlin RD, Roodman GD, Alsina M. Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma. *Blood* 2000; 96: 671-675.
17. Croucher PJ, De Hendrik R, Perry MJ, Hijzen A, Shipman CM, Lippitt J, Green J, Van Marck E, Van Camp B, Vanderkerken K. Zoledronic acid treatment of 5T2MM-bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease: evidence for decreased osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increased survival. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 482-492.
18. Derenne S, Amiot M, Barille S, Collette M, Robillard N, Berthaud P, Harousseau JL, Bataille R. Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 2048-2056.
19. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001; 97: 2900-2902.
20. Durie BGM, 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: 842-854.
21. Eucker J, Eikel D, Heider U, Jakob C, Zavrski I, Gatz F, Mergenthaler HG, Junglas H, Possinger K, Sezer O. Liposomal daunorubicin (DaunoXome) in multiple myeloma: a modified VAD regimen using short-term infusion. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 793-799.
22. Farrugia AN, Atkins GJ, To LB, Pan B, Horvath N, Kostakis P, Findlay DM, Bardy P, Zannettino AC. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand expression by human myeloma cells mediates osteoclast formation in vitro and correlates with bone destruction in vivo. *Cancer Res* 2003; 63: 5438-5445.
23. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186.
24. Garcia-Sanz R, Gonzalez-Fraile MI, Sierra M, Lopez C, Gonzalez M, San Miguel JF. The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol J* 2002; 3: 43-48.
25. Glasmacher A, Imbach U, Naumann R, Salwender HJ, Ho AD, Schmidt-Wolf IGH, Goldschmidt H. Randomized comparison of vincristine, oral idarubicin and dexamethasone (VID) versus VAD in previously untreated patients with multiple myeloma. *Blood* 2001; 98 (Suppl): 3527.
26. 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.
27. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993; 81: 3382-3387.
28. Harousseau JL, Attal M on behalf of the IMF group. The IMF-90 trial. *Hematology J* 2003; 4 (Suppl 1): S55.
29. Heider U, Langelotz C, Jakob C, Zavrski I, Fleissner C, Eucker J, Possinger K, Hofbauer LC, Sezer O. Expression of receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) on bone marrow plasma cells correlates with osteolytic bone disease in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1436-1440.
30. Hershko A, Ciechanover A, Varshavsky A. The ubiquitin system. *Nat Med* 2000; 6: 1073-1081.
31. Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, Mitsiades C, Mitsiades N, Hayashi T, Munshi N, Dang L, Castro A, Palombella V, Adams J, Anderson KC. NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma *J Biol Chem* 2002; 277: 16639-16647.

32. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rodjer S, Westin J. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I - a randomized study. *Myeloma Group of Western Sweden. Eur J Haematol.* 1993; 50: 95-102.
33. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003; 121: 749-757.
34. Jakob C, Zavrski I, Heider U, Bollow M, Schulz CO, Fleissner C, Eucker J, Michael R, Hamm B, Possinger K, Sezer O. Serum levels of carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP) are elevated in patients with multiple myeloma showing skeletal manifestations in magnetic resonance imaging but lacking lytic bone lesions in conventional radiography. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3047-3051.
35. Jakob C, Zavrski I, Heider U, Brux B, Eucker J, Langelotz C, Sinha P, Possinger K, Sezer O. Bone resorption parameters carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP), amino-terminal collagen type-I telopeptide (NTx) and deoxypyridinoline (Dpd) in MGUS and multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2002; 69: 37-42.
36. Kröger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Nagler A, Renges H, Zabelina T, Fehse B, Ayuk F, Wittkowsky G, Schmitz N, Zander AR. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 2002a; 100: 3919-3924.
37. Kröger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Sayer HG, Renges H, Zabelina T, Fehse B, Togel F, Wittkowsky G, Kuse R, Zander AR. Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood* 2002b; 100: 755-760.
38. Kropff MH, Lang N, Bisping G, Domine N, Innig G, Hentrich M, Mitterer M, Sudhoff T, Fenk R, Straka C, Heinecke A, Koch OM, Ostermann H, Berdel WE, Kienast J. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 122: 607-616.
39. Kunzmann V, Bauer E, Feurle J, Tony FW, Wilhelm M. Stimulation of gamma/delta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood* 2000; 96: 384-392.
40. Kusumoto S, Jinnai I, Itoh K, Kawai N, Sakata T, Matsuda A, Tominaga K, Murohashi I, Bessho M, Harashima K, Heshiki A. Magnetic resonance imaging patterns in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 99: 649-655.
41. Laakso M, Lahtinen R, Virkkunen P, Elomaa I. Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994; 87: 725-729.
42. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992; 340: 1049-1052.
43. LeBlanc R, Catley LP, Hideshima T, Lentzsch S, Mitsiades CS, Mitsiades N, Neuberg D, Goloubeva O, Pien CS, Adams J, Gupta D, Richardson PG, Munshi NC, Anderson KC. Proteasome inhibitor PS-341 inhibits human myeloma cell growth in vivo and prolongs survival in a murine model. *Cancer Res* 2002; 62: 4996-5000.
44. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Seaman J. Zoledronic Acid Is Superior to Pamidronate in the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy: A Pooled Analysis of Two Randomized, Controlled Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-567.
45. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, Sandmaier BM, Bensinger W, Storer B, Hegenbart U, Somlo G, Chauncey T, Bruno B, Appelbaum FR, Blume KG, Forman SJ, McSweeney P, Storb R. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 3447-3454.
46. Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A, Bergot C, Arnould A, Frija J, Brouet JC, Ferman JP. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 104: 723-729.
47. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100: 317-325.
48. Menssen HD, Sakalova A, Fontana A, Herrmann Z, Boewer C, Facon T, Lichinitser MR, Singer CR, Euler-Ziegler L, Wetterwald M, Fiere D, Hrubisko M, Thiel E, Delmas PD. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2353-2359.
49. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T, Munshi N, Treon SP, Anderson KC. Biologic sequelae of nuclear factor-kappaB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2002; 99: 4079-4086.
50. Moehler TM, Neben K, Benner A, Egerer G, Krasniqi F, Ho AD, Goldschmidt H. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 3846-3848.
51. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, Weber DM, Delasalle KB, Libshitz HI, Alexanian R. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 251-256.
52. Naujokat C, Sezer O, Zinke H, Leclere A, Hauptmann S, Possinger K. Proteasome inhibitors induce caspase-dependent apoptosis and accumulation of p21 WAF1/Cip1 in human immature leukemic cells. *Eur J Haematol* 2000; 65: 221-236.
53. Niemöller K, Jakob C, Heider U, Zavrski I, Eucker J, Kaufmann O, Possinger K, Sezer O. Bone marrow angiogenesis and its correlation with other disease characteristics in multiple myeloma in stage I versus stage II-III. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 234-238.
54. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996; 100: 624-628.
55. Oyajobi BO, Franchin G, Williams PJ, Pulkrabek D, Gupta A, Munoz S, Grubbs B, Zhao M, Chen D, Sherry B, Mundy GR. Dual effects of macrophage inflammatory protein-1alpha on osteolysis and tumor burden in the murine 5TGM1 model of myeloma bone disease. *Blood* 2003; 102: 311-319.
56. Palumbo A et al. intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50-70: Results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004 (in press).
57. Rajkumar SV, Leong T, Roche PC, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR. Prognostic value of bone marrow angioge-

- nesis in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3111-3116.
58. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orlowski RZ, Kuter D, Limenitani SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine DL, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-2617.
 59. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein MA, Coleman RE, Reitsma DJ, Chen BL, Seaman JJ. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735-1744.
 60. San Miguel JF, Garcia-Sanz R, Gonzalez M, Moro MJ, Hernandez JM, Ortega F, Borrego D, Carnero M, Casanova F, Jimenez R. A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells. *Blood* 1995; 85: 448-455.
 61. Schneider U, van Lessen A, Huhn D, Serke S. Two subsets of peripheral blood plasma cells defined by differential expression of CD45 antigen. *Br J Haematol* 1997; 97: 56-64.
 62. Seidel C, Hjertner O, Abildgaard N, Heickendorff L, Hjorth M, Westin J, Nielsen JL, Hjorth-Hansen H, Waage A, Sundan A, Borset M; Nordic Myeloma Study Group. Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. *Blood* 2001; 98: 2269-2271.
 63. Sezer O. Angiogenesis in multiple myeloma. *Haematologica* 2003a; 88 (Suppl. 14): 35-36.
 64. Sezer O, Heider U, Jakob C, Eucker J, Possinger K. Human bone marrow myeloma cells express RANKL. *J Clin Oncol* 2002a; 20: 353-354.
 65. Sezer O, Heider U, Jakob C, Zavrski I, Eucker J, Possinger K, Sers C, Krenn V. Immunocytochemistry reveals RANKL expression of myeloma cells. *Blood* 2002b; 99: 4646-4647.
 66. Sezer O, Heider U, Zavrski I, Kühne CA, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood* 2003b; 101: 2094-2098.
 67. Sezer O, Heider U, Zavrski I, Possinger K. Differentiation of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma using flow cytometric characteristics of plasma cells. *Haematologica*. 2001a; 86: 837-843.
 68. Sezer O, Jakob C, Eucker J, Niemöller K, Gatz F, Wernecke KD, Possinger K. Serum levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2001b; 66: 83-88.
 69. Sezer O, Jakob C, Zavrski I, Heider U, Fleissner C, Freund M. Bisphosphonates in early multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2003c; 71: 231-232.
 70. Sezer O, Niemöller K, Eucker J, Jakob C, Kaufmann O, Zavrski I, Dietel M, Possinger K. Bone marrow microvessel density is a prognostic factor for survival in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2000a; 79: 574-577.
 71. Sezer O, Niemöller K, Kaufmann O, Eucker J, Jakob C, Zavrski I, Possinger K. Decrease of bone marrow angiogenesis in myeloma patients achieving a remission after chemotherapy. *Eur J Haematol* 2001c; 66: 238-244.
 72. Sezer O, Possinger K, Metzner B, Illiger H-J, Wattad M, Heit W, Fuss H, Schultze W. Optimal CD 34⁺ cell dose in autologous peripheral stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2000b; 18: 3319-3320.
 73. Sezer O, Schmid P, Mergenthaler H-G, Beinert T, Possinger K. Use of bisphosphonates in therapy and prophylaxis of cancer-induced bone diseases. *Onkologie* 1999; 22: 400-404.
 74. Shipman CM, Vanderkerken K, Rogers MJ, Lippitt JM, Aso-singh K, Hughes DE, Van Camp B, Russell RGG, Croucher PJ. The potent bisphosphonate ibandronate does not induce myeloma cell apoptosis in a murine model of established multiple myeloma. *Br J Haematol* 2000; 111: 283-286.
 75. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-1571.
 76. Standal T, Seidel C, Hjertner O, Plesner T, Sanderson RD, Waage A, Borset M, Sundan A. Osteoprotegerin is bound, internalized, and degraded by multiple myeloma cells. *Blood* 2002; 100: 3002-3007.
 77. Stead M, Brown J, Velikova G, Kaasa S, Wisloff F, Child A, Hippe E, Hjorth M, Sezer O, Selby P for the EORTC Study Group on Quality of Life. Development of an EORTC questionnaire module to be used in quality of life assessment for patients with multiple myeloma. *Brit J Haematol* 1999; 104: 605-611.
 78. Szelenyi H, Kreuser ED, Keilholz U, Menssen HD, Keitel-Wittig C, Siehl J, Knauf W, Thiel E. Cyclophosphamide, adriamycin and dexamethasone (CAD) is a highly effective therapy for patients with advanced multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001; 12: 105-108.
 79. Terpstra WE, Lokhorst HM, Blomjous F, Meuwissen OJ, Dekker AW. Comparison of plasma cell infiltration in bone marrow biopsies and aspirates in patients with multiple myeloma. *Brit J Haematol* 1992; 82: 46-49.
 80. Tricot G, Sawyer JR, Jagannath S, Desikan KR, Siegel D, Naucke S, Mattox S, Bracy D, Munshi N, Barlogie B. Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplants. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2659-2666.
 81. Yaccoby S, Pearse RN, Johnson CL, Barlogie B, Choi Y, Epstein J. Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. *Br J Haematol* 2002; 116: 278-290.
 82. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Saghaififar F, Fassas A, Morris C, Fink L, Tricot G. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002; 100: 1168-1171.
 83. Zavrski I, Jakob C, Fleissner C, Heider U, Sezer O. Proteasom-Inhibitoren. *Onkologie* 2003a; 9: 1102-1107.
 84. Zavrski I, Naujokat C, Niemöller K, Jakob C, Heider U, Langelotz C, Fleissner C, Eucker J, Possinger K, Sezer O. Proteasome inhibitors induce growth inhibition and apoptosis in myeloma cell lines and in human bone marrow myeloma cells irrespective of chromosome 13 deletion. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003b; 129: 383-391.
 85. Zojer N, Königsberg R, Ackermann J, Fritz E, Dallinger S, Kromer E, Kaufmann H, Riedl L, Gisslinger H, Schreiber S, Heinz R, Ludwig H, Huber H, Drach J. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2000; 95: 1925-1930.