

Yeni Tanı Multipl Miyelom Hastalarında İlk Kür Tedavi Sonrası İmmünoglobulin Düzeyindeki Azalma Önemli mi?

Is the Decrease in the Immunoglobulin Level Important After First Cycle Chemotherapy of the Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients?

Elif AKYAZI¹, Engin KELKİTLİ², Mehmet TURGUT²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Samsun, Türkiye

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

ÖZET

Amaç: Multipl miyelom (MM) tek bir klonal plazma hücresinin proliferasyonu sonucu gelişen malign bir hastalıktır. Progresyonu ve nüksü geciktirebilmek tedavilerin ana amacıdır. Tedavilere cevap hastalığın uzun vadeli sonuçlarını etkileyebilir bu cevabı en erken zamanda değerlendirebilmek tedavi stratejilerini belirlemede önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı, bir kür kemoterapi sonrasında immünoglobulin düzeyindeki azalmanın tedaviye yanıt oranı, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım ile ilişkisini araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamızda kliniğimizde Ocak 2007-Şubat 2016 tarihleri arasında yeni tanı almış, tedavi takipleri merkezimizde yapılmış 153 MM hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tedavileri, tedaviye yanıtları, ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri belirlendi. Tanı anındaki immünoglobülin değerleri ile birinci kür sonundaki immünoglobulin değerleri arasındaki fark belirlendi. Bu oranlar tedaviye yanıt, PFS ve OS ile karşılaştırıldı.

Bulgular: İmmünoglobulinler'de ilk kür kemoterapi ile tedavi gruplarından bağımsız olarak yapılan değerlendirmede %50'den fazla düşen hastaların %90'ında çok iyi kısmi yanıt (ÇIKY) görülmüştür. En az ÇIKY alınan hastalarda medyan hastaliksız sağkalım süresi 45 ay iken daha kötü yanıtlar alınan hastalarda medyan hastaliksız sağkalım süresi 12 ay olarak bulundu. Beş yıllık median sağkalım süresi; < %25 azalış oranlarda 29 ay, %25-50 azalış oranlarda 61 ay, %51-75 azalış oranlarda 66 ay, > %75 azalış oranlarda 76 ay olarak bulundu.

Sonuç: Biz çalışmamızda ilk kür kemoterapi ile immünoglobulin düşüşünün fazla olmasının yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü. Erken paraprotein yanıtı diğer risk belirteçleri gibi tedavi stratejilerinde kullanılabilir ve cevaplara göre tedavi bireyselleştirilebilir.

Anahtar Sözcükler: Multipl miyelom; M protein

ABSTRACT

Objective: Multiple myeloma (MM) is a malignant disease which develops due to the proliferation of only one clonal plasma cell. Treatment response can influence the long term results of the disease and assessing this response as early as possible is important in determining treatment strategies. The purpose of this study was to find out whether the decrease in immunoglobulins, following a cycle of chemotherapy could predict the rate of treatment response, progression free survival (PFS) and overall survival (OS).

Patients and Methods: One hundred and fifty-three MM patients who had been newly diagnosed our clinic between January 2007-February 2016 and who had been followed up in our center were evaluated retrospectively. The patients treatments, treatment responses, survival and progression-free survival times were found. The difference between immunoglobulin levels at the time of diagnosis and immunoglobulin levels at the end of first cycle was found. These rates were compared with treatment response, PFS and OS.

Makale atfı: Akyazı E, Kelkitli E, Turgut M. Yeni tanı multipl miyelom hastalarında ilk kür tedavi sonrası immünoglobulin düzeyindeki azalma önemli mi? LLM Dergi 2019;3(2):38-44.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Engin KELKİTLİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
Samsun-Türkiye

Geliş: 10.06.2019 - Kabul: 17.07.2019

E-posta: ekelkitli@gmail.com

Results: In the assessment conducted independent from treatment groups of first cycle chemotherapy, VGPR was seen in 90% of the patients whose immunoglobulin dropped more than 50%. While the mean disease-free survival time of patients who had the least VGPR was 45 months, the mean disease-free survival time of patients who had worse responses was found as 12 months. Five-year-long mean survival time was 29 months at < 25% decrease rate, 61 months at 25-50% decrease rate, 66 months at 51-75% decrease rate and 76 months at > 75% decrease rate.

Conclusion: It was found that too much decrease in immunoglobulin with the first cycle chemotherapy was associated with progression-free time and general survival. Early paraprotein response can be used in treatment strategies like other risk indicators and the treatment can be personalized according to responses.

Key Words: Multiple myeloma; M protein

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM) tek bir klonal plazma hücrelerinden köken alan plazma hücrelerinin arttığı hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturan bir hastalıktır. Yaşlı popülasyonu etkiler. Klinik olarak heterojen bir hastalıktır, kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, enfeksiyona yatkınlık gibi semptom ve organ disfonksiyonlarına sebep olabilir. Serum ve idrarda monoklonal antikor "M protein" artışı ile karakterize bir hastalıktır. MM günümüzde halen tedavi ile tam kür sağlanabilen bir hastalık değildir. Tedavi seçimi; hastaya, yaşa, klinisyene, ek hastalıklara, hastalığın evresine ve genetik risklere göre belirlenir (1).

Son yıllarda MM tedavisinde yeni tedavi seçeneklerinin kullanılabilir hale gelmesiyle sağkalımda anlamlı artış olmuştur. Yine yanıtlar çok iyi olsada tüm tedavilere rağmen MM kür sağlanabilmiş bir hastalık değildir nüks kaçınılmaz bir sonudur. Bu nedenle uzun progresyonsuz dönem sağlayabilmek ve progresyonu erken öngörebilmek tedavi yönetiminin büyük bir parçası haline gelmiştir.

Geçerli tedavilere yanıt oranları hastalığın uzun vadeli sonuçlarını etkileyebilir bu yanıt oranlarını tahmin edebilmek MM'de tedavi yaklaşımlarını belirleyebilir. Başlangıç tedavisinde en azından çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY)'a ulaşılmasının, artmış progresyonsuz ve genel sağkalım zamanı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2).

Bazal laboratuvar parametreleri erken yanıtı değerlendirmede yeterli ve net değildir. Bu doğrultuda biz bu çalışmada yeni tanı almış, tedavi takipleri merkezimizde yapılmış MM hastalarında, bir kür kemoterapi sonrası immunoglobulin değerlerindeki düşüşün, tedaviye yanıt oranını, progresyonsuz geçen zamanı ve genel sağkalımı öngörebilecek laboratuvar parametresi olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimizde Ocak 2007-Şubat 2016 tarihleri arasında yeni tanı almış 182 MM hastasından, takipsiz ve dosya bilgileri eksik olan hastalar çıkartıldıktan sonra kalan, tedavi ve takipleri merkezimizde yapılmış 153 MM hastası dahil edildi. Hafif zincir tipinde olan MM hastaları,

merkezimizde serum/idrar kappa ve lambda değerleri ücretli çalışıldığı ve teknik nedenler nedeniyle düzenli takibi yapılamadığı için sadece demografik özelliklerde yer verilmiştir. Diğer kısımlarda IgG ve IgA tipinde olan 129 MM hastası için değerlendirme yapılmıştır.

Hastaların dosyalarından cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, M protein tipi, tanı anındaki kemik iliği plazma hücre oranları, takipleri süresince aldıkları tedaviler, serum ve idrar immünfiksasyonları, hemoglobin, LDH, albumin, total protein, kreatinin, kalsiyum, β 2MG, immunoglobulin, serbest hafif zincir düzeyleri, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi bulguları, litik lezyon olup olmadığı, radyoterapi ve bifosfanat tedavisi alıp almadığı değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki evreleri ISS evreleme sistemine göre belirlendi. Hastaların tanı anındaki immunoglobulinleri ve bir kür tedavi sonrası immunoglobulinleri hastanemiz veri tabanı ve hasta dosyalarından belirlendi. İlk basamak tedavi ve tedaviye cevapları hasta dosyalarından belirlendi. Tedaviye cevap değerlendirmesi IMWG yanıt kriterlerine göre yapıldı. Her hastanın progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağkalım süreleri hesaplandı. Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında Kruskal Wallis Testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi istatistiksel yöntem olarak uygulandı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını bulmaya yönelik bonferroni düzeltmesi uygulandı. Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Sağkalımın tek değişkenli analizlerde incelenmesi Log Rank testiyle yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırma kapsamında 153 hasta incelendi. İncelenen hastaların yaş ortalaması 62.70 ± 9.45 (min: 44-maks: 86) yıl olup %58.8 (n= 90)'ini ≤ 65 yaş hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %58.2 (n= 89)'si erkek, %41.8 (n= 64)'i kadındı, E/K oranı 1:4 olarak bulundu. Hastaların demografik ve tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen 153 hastanın %38.6 (n= 59)'sı immüoglobulin G ağır, kappa hafif zincir, %22.9 (n= 35)'u IgG ağır, lambda hafif zincir, %13.7 (n= 21)'si IgA ağır, kappa hafif zincir, %9.2 (n= 14)'si IgA ağır, lambda hafif zincir, yine %9.2 (n= 14)'si kappa hafif zincir ve %6.5 (n= 10)'i lambda hafif zincirdi.

Araştırma kapsamında incelenen hastaların Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)'ne göre evrelerine bakılacak olursa; %22.9 (n= 32)'u evre I, %37.3 (n= 57)'ü evre II ve %39.9

(n= 61)'u evre III'tü. Hastaların %2 (n= 3)'si aspirasyon plazma değeri %10'un altındayken %13.1 (n= 20)'i %10-30 arasında, %24.2 (n= 37)'si %31-60 arasında ve %60.8 (n= 93)'i %60'ın üzerindeydi ve hastaların %92.2 (n= 141)'sinde litik lezyon vardı.

Araştırma kapsamında incelenen hastalardan ağır zincir tipinde olan 129'unun birinci basamak tedavi şekli Tablo 2'de sunulmuştur.

Ağır zincir tipindeki hastaların %74.4'üne birinci basamak tedavisi olarak VCD, %14 (n= 18)'üne VD ve %11.6 (n= 15)'sına VAD, MP ve TD'den herhangi biri uygulandı (Tablo 2).

İncelenenlerin hastalık tipine göre tedavi öncesi ve sonrası immüoglobulin değerleri ile bunların farkı ve tedavi öncesine göre değişim yüzdesinin dağılımı Tablo 3'te sunulmuştur. Araştırmaya dahil edilen hastalardan hastalık tipi IgG olan 94'ünün tedavi öncesi ortalama immüoglobulin değeri 52.9 g/dL (3.43-134) iken birinci kür tedavi sonrası ortalama immüoglobulin değeri 20.8 g/dL (4.28; 98) idi. Hastalık tipi IgA olan 35 hastada ise bu rakamlar sırasıyla 37 g/dL (5.02; 106) ve 7.44 g/dL (0.87; 47.4) idi. Hastalık tipleri arasında tedavi öncesi ve sonrası immüoglobulin farkı açısından ve tedavi öncesine göre tedavi sonrası immüoglobulin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

İncelenen hastaların tedavi öncesine göre immüoglobulin değeri değişim yüzdesi grupları ve tedavi sonucunun dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur. Hastaların tedavi sonucu grupları arasında birinci kür tedavi sonrası immüoglobulin değeri, tedavi öncesine göre %25'ten daha az azalış veya herhangi bir artış gösterme durumu, %25-50 azalış gösterme durumu, %51-75 azalış gösterme durumu ve ≥ 75 azalış gösterme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Tedaviye tam ve çok iyi kısmi yanıt verenler içinde tedavi öncesine göre birinci kür tedavi sonrası immüoglobulin değeri %51-75 arası ve ≥ 75 azalanların yüzdesi tedaviye kısmi yanıt verenler ile stabil ve progresif hastalık olanlardan anlamlı olarak yüksekken, %25'ten daha az azalış veya herhangi bir artış gösterenlerin ve %25-50 azalış gösterenlerin yüzdesi anlamlı olarak düşüktü.

Araştırma kapsamında incelenen 129 hastanın ortanca takip süresi 23 (min: 2-maks: 121) aydı. Hastaların 5 yıllık sağ-

Tablo 1. Hastaların demografik ve tanımlayıcı özellikleri

(n= 153)	Sayı (%)
Yaş (yıl)	
≤ 65 yaş	90 (58.8)
> 65 yaş	63 (41.2)
Cinsiyet	
Kadın	64 (41.8)
Erkek	89 (58.2)
Serum IF	
IgG-ağır; kappa-hafif	59 (38.6)
IgG-ağır; lambda-hafif	35 (22.9)
IgA-ağır; kappa-hafif	21 (13.7)
IgA-ağır; lambda-hafif	14 (9.2)
Kappa-hafif	14 (9.2)
Lambda-hafif	10 (6.5)
ISS evresi	
Evre I	35 (22.9)
Evre II	57 (37.3)
Evre III	61 (39.9)
Aspirasyon plazma	
%10-30	22 (15)
%31-60	37 (24.2)
> %60	93 (60.8)
Litik lezyon	
Yok	12 (7.8)
Var	141 (92.2)
Radyoterapi	
Yok	132 (86.3)
Var	21 (13.7)
Bifosfonat tedavisi	
Yok	12 (7.8)
Var	141 (92.2)

ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System).

Tablo 2. Hastaların birinci basamak tedavi şekilleri

(n= 129)	Sayı (%)
Birinci basamak tedavi şekli	
VCD	96 (74.4)
VD	18 (14.0)
Diğer*	15 (11.6)

*VAD, MP, TD.

Tablo 3. Hastalık tipine göre tedavi öncesi ve sonrası immünoglobulin değerleri ile bunların farkı ve tedavi öncesine göre değişim yüzdesinin dağılımı

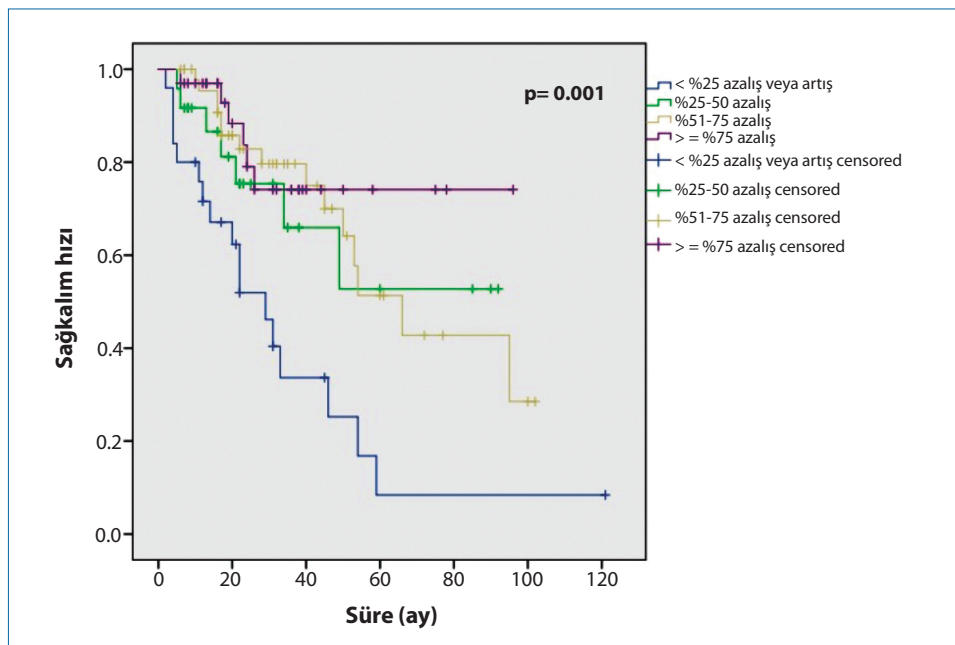
(n= 129)	IgG (n= 94)	IgA (n= 35)	p
	Medyan (min; maks)	Medyan (min; maks)	
Tedavi öncesi immünoglobulin (g/dL)	52.90 (3.43-134)	37.00 (5.02-106)	-----
Birinci kür immünoglobulin (g/dL)	20.80 (4.28-98)	7.44 (0.87-47.40)	-----
Tedavi öncesi immünoglobulin-birinci kür immünoglobulin (g/dL)	26.40 (17.3-86.50)	22.26 (0.77-75.80)	0.327
Değişim yüzdesi	56.04 (1.38-92.88)	63.24 (7.87-97.18)	0.101

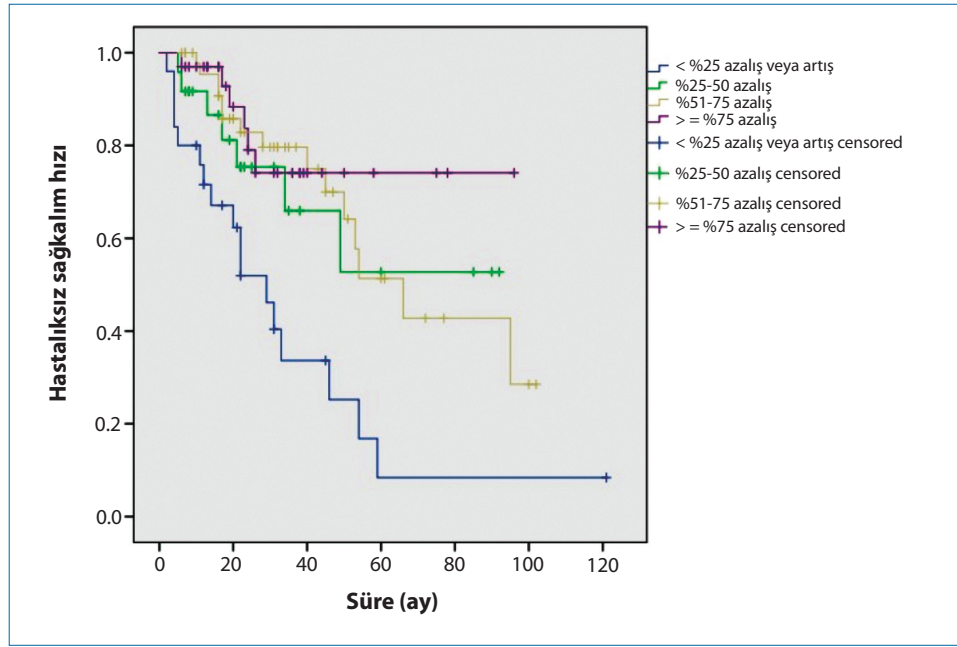
Tablo 4. Hastaların tedavi öncesine göre immünoglobulin değişim yüzdesi grupları ve tedavi sonucunun dağılımı

(n= 129)	Sayı (%)
İmmünoglobulin değişim yüzdesi grubu	
< %25 azalış veya herhangi bir artış	25 (19.4)
%25-50 azalış	24 (18.6)
%51-75 azalış	47 (36.4)
> %75 azalış	33 (25.6)
Tedavi sonucu	
Tam yanıt	26 (20.2)
Çok iyi kısmi yanıt	53 (41.0)
Kısmi yanıt	21 (16.3)
Stabil hastalık	10 (7.8)
Progresif hastalık	19 (14.7)

kalım hızı %76.5'ti. Hastaliksız sağkalım hızlarına bakılacak olursa; 5 yıllık hastaliksız sağkalım hızı %66.1'di (Şekil 1). İncelenen hastaların medyan sağkalım süresi 54 (%95 GA: 43.8-64.2) ay iken medyan hastaliksız sağkalım süresi 23 (%95 GA: 13.2-32.8) aydı.

Tedavi öncesine göre değişim grupları arasında sağkalım hızına bakıldığında; %25'ten az azalış veya herhangi bir artış olan hastaların 5 yıllık sağkalım hızı %8.4, %25-50 arasında azalış olan hastaların %52.8, %51-75 azalış olan hastaların %51.3 ve %75'ten fazla azalış olan hastaların %74.1'di (Şekil 2). Tedavi öncesine göre immünoglobulin miktarı %25'ten az azalanların veya herhangi bir artış olanların medyan sağkalım hızı 29 (%95 GA: 18.2-39.8) ay, %25-50 azalış olanların 61 (%95 GA: 43.6-79.3) ay, %51-75 azalış olanların 66 (%95 GA: 45.3-86.7) ay, %75'ten fazla azalış olanların 76 (%95 GA: 62.6-90.1) aydı. Hastaların immünoglobulin değişim yüzdesi grupları arasında medyan sağka-

**Şekil 1. İmmünoglobulin değişim yüzdesi gruplarına göre sağkalım hızının dağılımı.**



Şekil 2. İmmüoglobulin değişim yüzdesi gruplarına göre hastaliksız sağkalım hızının dağılımı.

İm süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log-Rank, $p=0.001$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın %25'ten daha az azalış veya herhangi bir artış olanlardan kaynaklandığı görüldü. Tedavi öncesine göre immüoglobulin değerleri %25'ten daha az azalan veya herhangi bir artış olan hastaların medyan sağkalım süreleri diğer değişim yüzdesi gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü (Şekil 1).

İmmüoglobulin değişim yüzdesi gruplar arasında hastaliksız sağkalım hızlarına bakılacak olursa; %25'ten daha az azalış veya herhangi bir artış olan hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalım hızı %4.8, %25-50 arasında azalış olan hastaların %15.8, %50-75 azalış olan hastaların %34.6 ve %75'ten fazla azalış olan hastaların %38.5'ti (Şekil 2). Tedavi öncesine göre immüoglobulin miktarı %25'ten az azalanların veya herhangi bir artış olanların medyan hastaliksız sağkalım hızı 10 (%95 GA: 5.2-14.8) ay, %25-50 azalış olanların 16 (%95 GA: 8.1-23.9) ay, %51-75 azalış olanların 39 (%95 GA: 24.1-53.9) ay, %75'ten fazla azalış olanların 55 (%95 GA: 14.9-95.1) aydı. Hastaların immüoglobulin değişim yüzdesi grupları arasında medyan hastaliksız sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log-Rank, $p<0.001$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın %25'ten daha az azalış veya herhangi bir artış olanlardan kaynaklandığı görüldü. Tedavi öncesine göre immüoglobulin değerleri %25'ten daha az azalan veya herhangi bir artış olan hastaların medyan hastaliksız sağkalım süreleri diğer değişim yüzdesi gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü.

TARTIŞMA ve SONUÇ

MM halen günümüzde kür elde edilebilen bir hastalık değildir. Prognostik değer taşıyan bazı laboratuvar parametreleri evreleme sistemlerinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada ilk kür kemoterapi ile immüoglobulin düşüşünün fazla olmasının yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü.

Yeni gelişen tedavilerle kemoterapiye verilen yanıt kalitesi hastalık seyrinde daha iyi sonuçların alınması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak erken yanıtların benzer öngörüle olup olmadığı tartışmalıdır. MM hastalarında başlangıç tedavisi sırasında hızlı ve erken M protein cevabı uzun vadeli sonuçların bir göstergesi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir ama tüm çalışmalarda olumlu sonuçlar alınamamıştır.

Shimizu ve arkadaşlarının yaptığı 2 retrospektif çalışmada, tedavi sonrası en düşük M protein seviyeleri pronoz ve sağkalım ile ilişkili bulunmuş ama M protein yüzde düşüşleri prognostik bulunmamıştır (3,4). Blade ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece tedaviye cevabın sağkalımı etkilediği sonucuna ulaşmıştır (5). Buna karşın Powles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemoterapi ile M proteinde %50'den fazla düşüşün yaşam avantajı sağladığı gösterilmiştir (6). Aynı şekilde Belch ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erken M protein cevabının yavaş yanıt alınan hastalara göre sağkalım avantajı sağladığı belirtilmiştir (7). Bu çalışmalar erken cevapların tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde rol alabileceğinin bir işaretidir.

M protein düşüşün sadece yeni tanı hastalarda değil erken evre, relaps/refrakter tüm MM hastalarında prognostik değer taşıyabileceği düşünülmüş ve bu konuda da çalışmalar yapılmıştır. Rajkumar ve arkadaşları erken evre MM tedavisinde yanıtı değerlendirirken M protein düşüş oranlarını kullanmış ve tüm yanıt gruplarında M proteindeki düşüşe kemik iliği plazma hücre oranlarında düşüşünde eşlik ettiğini belirtmişlerdir (8). Kneller ve arkadaşları relaps/refrakter MM hastalarında M proteinde erken düşüşe göre yanıt oranlarını belirlemiş ve > %25 düşüş olanların ilk ay alınan yanıt oranlarını 3-8 ay koruduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada M protein düşüşünün en erken 2-3 hafta sonra olduğu tüm yanıt oranları göz önüne alındığında en belirgin düşüşün 1 ay sonra olduğu görülmüştür (9).

Shah ve arkadaşlarının 205 hastanın bortezomib ve 199 hastanın bortezomib + pegile lipozomal doksorubisin aldığı relaps/refrakter MM hastalarında yaptığı çalışmada erken M protein yanıtı değerlendirildi. Bu çalışmada hastalar 2 ve 4 kür kemaoterapi sonunda M protein düşüşüne göre dört gruba ayrılmıştır: < %25, %25-50, %51-75, > %75. M proteinde daha büyük düşüşler görülen hastalarda progresyon gelişmesi daha az riskle ilişkili bulunmuştur. İki siklus sonunda %51-75 yanıt alınan hastalarda riskte %60 azalma > %75 azalanlarda riskte %75 azalma görülmüştür. Dört siklus sonunda %75 azalma olanlarda riskte %60 azalma görülmüştür. İki kür kemoterapi sonrasında < %25 azalanlara göre, > %50 azalanlarda daha yavaş progresyon geliştiği görülmüştür. > %75 olan hastalar ile < %25 olan hastalar arasında progresyon gelişim zamanı açısından 2 kat risk farkı bulunmuştur. Bu çalışmada relaps/refrakter hastalarda erken M protein yanıtının uzun dönem sonuçlar için iyi bir prognostik faktör olduğu ihtimali desteklenmiştir (10). Tedavi stratejilerinin M protein cevabına göre belirlenebileceğinden bahsedilmiştir. İki kür kemoterapi sonrası en az %50 cevap veya 4 kür sonrası en az %75 cevap alınan hastalarda mevcut tedaviye devam, < %25 azalmalarda yeni tedavi seçenekleri gözden geçirilebilir şeklinde önerilerde bulunulmuştur.

Bizim çalışmamızda tedavi öncesine göre immüno-globulin miktarı %25'ten az azalanların veya herhangi bir artış olanların medyan hastaliksız sağkalım hızı 10 (%95 GA: 5.2-14.8) ay, %25-50 azalış olanların 16 (%95 GA: 8.1-23.9) ay, %51-75 azalış olanların 39 (%95 GA: 24.1-53.9) ay, %75'ten fazla azalış olanların 55 (%95 GA: 14.9-95.1) ay olarak bulundu (p< 0.001). Yine benzer şekilde tedavi öncesine göre immüno-globulin miktarı %25'ten az azalanların veya herhangi bir artış olanların medyan sağkalım hızı 29 (%95 GA: 18.2-39.8) ay, %25-50 azalış olanların 61 (%95 GA: 43.6-79.3) ay, %50-75 azalış olanların 66 (%95 GA: 45.3-86.7) ay, %75'ten fazla azalış olanların 76 (%95 GA: 62.6-90.1) aydı.

Bizim çalışmamızda ilk kür kemoterapi ile immüno-globulin düşüşünün fazla olmasının yanıt oranları, progresyon-

suz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Erken immüno-globulin yanıtları altta yatan kemosensitif hastalığı belirleyebilir ve riski öngörebilmek için bir belirteç olarak kullanılabilir. İlk kür sonrası immüno-globulin düşüşünün prognostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi hastalık seyri hakkında en erken zamanda fikir sahibi olabilmemizi sağlayabilir. Bu durumda tedavi seçenekleri en iyi şekilde değerlendirilebilir ve hastaya en uygun tedavinin sunulmasına katkı sağlayabilir. Düşüş oranlarının az olduğu hastalarda tedavilerde erken değişikliğe gitmek hastalığın progresyonunu geciktirebilir ve genel sağkalımı olumlu etkileyebilir.

Sonuç olarak erken paraprotein yanıtı diğer risk belirteçleri gibi tedavi stratejilerinde kullanılabilir ve düşüş oranına göre tedavi bireyselleştirilebilir sonucunu çıkarsak da literatürde erken paraprotein yanıtlarının öngörü değerinin yüksek olduğunu destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle bu konuda diğer risk faktörlerinde dikkate alınarak daha geniş çaplı prospektif çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (OMÜ KAEK 2016/187).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma ile alakalı olarak doğrudan ya da dolaylı bir ticari bağlantı veya ilişki yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: EK, MT; Verilerin Toplanması: EA; Makalenin Yazımı: EK, MT; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91:719-34.
3. Shimizu K, Kamiya O, Hirabayashi N, Ichikawa A, Kawashima K, Kobayashi M, et al. Posttreatment M-protein nadir level is a significant prognostic factor associated with survival in multiple myeloma. *Japanese Journal of Cancer Research.* 1999;90:355-60.
4. Shimizu K, Nagura E, Hirabayashi N, Wakita A, Takeyama H, Sao H, et al. Posttreatment nadir M-protein level is a stronger discriminator of survival following plateau attainment than is percent reduction in M-protein in patients with IgG myeloma. *International Journal of Hematology.* 2001;74:205-8.
5. Bladé J, López-Guillermo A, Bosch F, Cervantes F, Reverter JC, Montserrat E, et al. Impact of response to treatment on survival in multiple myeloma: results in a series of 243 patients. *British Journal of Haematology.* 1994;88:117-21.

6. Powles R, Sirohi B, Treleaven J, Singhal S, Kulkarni S, Saso R, et al., editors. Early response to infusional chemotherapy is an independent prognostic factor in newly-diagnosed IgG and IgA multiple myeloma. *Blood*; 2000: AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA.
7. Belch A, Shelley W, Bergsagel D, Wilson K, Klimo P, White D, et al. A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *British Journal of Cancer*. 1988;57:94.
8. Rajkumar S, Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, Fonseca R, Geyer S, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia*. 2003;17:775-9.
9. Kneller A, Raanani P, Hardan I, Avigdor A, Levi I, Berkowicz M, et al. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients-the revival of an old drug. *British Journal of Haematology*. 2000;108:391-3.
10. Shah J, Bladé J, Sonneveld P, Harousseau JL, Lantz K, Londhe A, et al. Rapid early monoclonal protein reduction after therapy with bortezomib or bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in relapsed/refractory myeloma is associated with a longer time to progression. *Cancer*. 2011;117:3758-62.