

YENİ TANI MULTİPL MYELOMLU HASTALARDA OTOLOG PERİFERİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU: 32 HASTA İLE TEK MERKEZ DENEYİMİ

AUTOLOGOUS PERIPHERAL BLOOD HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA PATIENTS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE WITH 32 PATIENTS

Seçkin ÇAĞIRGAN Mustafa PEHLİVAN Ayhan DÖNMEZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar sözcükler: multipl myelom, olog transplantasyon, yaşam süresi

Key Words: multiple myeloma, autologous transplantation, survival

ÖZET

Bu çalışmada, yeni tanı 32 multipl myelom (MM) hastasında uygulanan olog periferik hematopoetik kök hücre transplantasyonunun (OPKHT) yaşam süreleri üzerine etkisi araştırıldı. Tümör yükünü azaltmak için uygulanan VAD kemoterapisi sonrası 1 hasta dışında tüm hastalar siklofosfamid (2-4 g/m²)+büyüme faktörü ile mobilize edildi. Hazırlama rejimi olarak melfalan 200 mg/m² (2 hastada 140mg/m²) kullanıldı. Transplantasyon ilişkili mortalite %9.3 (n=3) bulundu. Transplantasyon sonrası 13 hasta tam remisyonda (%40.6), 17 hasta kısmi yanıtta (%53.1) olarak değerlendirildi. Toplam yanıt oranı %93.4 bulundu. Medyan 27.6 aylık izlem süresinde, medyan total yaşam süresine henüz ulaşılmamış olup 5 yılda total sağkalım olasılığı %61; medyan "event-free survival" (EFS) 25 ay ve 4 yılda EFS olasılığı %36.1 saptandı. Bu sonuçlar, yeni tanı MM'lu hastalarda uygulanan OPKHT'nun yüksek oranda yanıt sağladığını ve yaşam süresini belirgin olarak uzattığını gösteren çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

SUMMARY

In this study, the effect of autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation (APBSCT) on the survival of 32 multiple myeloma (MM) patients. After VAD chemotherapy to reduce the tumor burden, all patients except one are mobilized by cyclophosphamide (2-4 g/m²)+ growth factor. Transplantation related mortality was 9.3% (n=3). Total response was 93.4% with 13 patients in complete remission (40.6%) and 17 patients in partial response (53.1%) after transplantation. In the follow-up period of median 27.6 months, it has not been reached to median overall survival, but overall survival probability in 5 years is 61%, and median event-free survival (EFS) was 25 months. EFS in 4 years was found to be 36.1%. These results suggest that APBSCT in newly diagnosed MM patients, give a high response and are in correlation with the studies demonstrating that APBSCT lengthens the overall survival significantly.

GİRİŞ

Multipl myelom (MM), monoklonal immunglobulin (Ig) yapımı ve litik kemik lezyonlarının eşlik ettiği, kemik iliğinde plazma hücrelerinin kontrolsüz klonal çoğalması

Yazışma adresi, Seçkin ÇAĞIRGAN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 29.07.2003; Kabul tarihi: 08.09.2003

ile karakterize B hücre kökenli neoplastik bir hastalıktır (1). Tüm hematolojik malign hastalıkların %10'unu oluştururlar (2). Geleneksel melfalan/prednizolon veya VAD ve benzeri kombinasyon kemoterapi rejimleri ile MM'da tam remisyona nadirdir (<%10) ve medyan yaşam süresi 3 yıldır (1, 3). Melfalanın doz yoğunluğundaki artışın yanıt oranlarında artışa yol açtığının ve geleneksel tedavi rejimlerine dirençli hastalarda bile yüksek oranda yanıt sağladığının gösterilmesinden sonra, özellikle son 10

yılda önceleri otolog kemik iliği, son yıllarda ise hem hematopoetik düzelmenin daha kısa sürede olması, hem de toplama kolaylığı nedeniyle otolog periferik kan hematopoetik kök hücre desteğinde myeioablatif dozda kemo/radyoterapi yeni tanı ve performans durumu bu tedaviye uygun MM'lu hastalarda giderek artan sıklıkta kullanılmıştır (4-6). Otolog periferik kök hücre transplan tasyonunun (OPKHT) hem tam remisyon ve toplam yanıt oranları, hem de progresyonsuz ve total yaşam süreleri üzerine olumlu etkilerinin prospektif randomize çalışma lar da gösterilmesi ile günümüzde yeni tanı MM'lu hasta lar da standart tedavinin bir parçası haline gelmiştir (7-9).

Bu retrospektif çalışmada, daha önce tedavi almamış yeni tanı MM'lu hastalarda uygulanan OPKHT'nun tedavi ye yanıt, transplant ilişkili mortalite ve yaşam sürelerine etkileri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim dalı'nda Ocak 1998-Nisan 2003 tarihleri arasında aynı ekip tarafından OPKHT uygulanan yeni tanılı, ardışık 32 MM hastası çalışmaya alındı. MM tanısı ve evrelemesi Durie ve Salmon'un kriterlerine göre yapıldı (10, 11). Hastaların 19'u erkek, 13'ü kadın olup, medyan yaş 52 (30-63) idi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de verildi. Tüm hastalara sitoredüktif tedavi olarak VAD protokolü (Vinkristin, Adriamisin, Dekzametazon) başlandı ve medyan 4 (3-6) kür; 2 hastaya VAD sonrası ilave 2 kür EDAP protokolü (Etoposid, Dekzametazon, Ara-C, Sisplatin) uygulandı.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

Hasta sayısı	32
Cinsiyet (E / K)	19/13
Yaş (yıl)*	52 (30-63)
M-protein (K / X)	
IgG	21 (14/7)
IgA	4 (3/1)
Hafif zincir	6 (2/4)
Asekretuar	1
Evre (Durie-Salmon) (A / B)	
I	1 (1/0)
II	5 (5/0)
III	26(17/9)
Tanıda	
(32-mikroglobulin (mg/L)* (n=21)	5.1 (1.7-47.3)
>3 mg/L	16
CRP (mg/dL)* (n=16)	0.74(0.12-14.5)
>0.5 mg/dL	10
LDH (IU/L)* (n=25)	355 (235-922)
>N	7
Albumin (g/dL)* (n=26)	3.8 (2.5-5.2)

*medyan

Mobilizasyon ve Lökaferrez: Mobilizasyon rejimi olarak 29 hastada siklofosamid (2-4 g/m²)+büyüme faktörü (21

G-CSF, 8 GM-CSF), 2 hastada EDAP+G-CSF, 1 hastada ise sadece G-CSF kullanıldı. Periferik kandan hematopo etik kök hücre aferezine lökosit>2000/|iL olunca başlandı ve hedeflenen 5x10⁶/kg CD34+ hücre toplanıncaya kadar devam edildi. Medyan 3 (1-6) aferez ile toplanan ve 6.39 (1.3-15.37)x10⁸/kg mononukleer hücre, 11.91 (2.5-60.69)x10⁶/kg CD34+ hücreden oluşan ürünler son durumda DMSO₄ %7.5 ve HES %3 yoğunlukta olacak şekilde işlendi ve transplantasyon anına kadar -80°C'da saklandı.

Hazırlama Rejimi: Myeloma bağlı böbrek yetmezliği olan 2 hastaya hazırlama rejimi olarak melfalan 140 mg/m², diğer tüm hastalara 200 mg/m² 1 günde IV olarak uygulandı. Böbrek yetmezliği olan 3 hastada 48 saat, diğer hastalarda hazırlama rejiminden 24 saat sonra hematopoetik kök hücre ürünleri hasta başında 37°C su banyosunda eritilerek hızla hastalara reinfüze edildi.

Destek Tedavileri: Tüm hastalarda transplant sonrası +1-+5. günler arasında G-CSF (31 hasta) veya GM-CSF (1 hasta) 5u.g/kg/gün başlandı ve nötrofil ardışık 3 gün >500/|iL oluncaya kadar devam edildi. Profiiaktik olarak 22 hastada flukanazol 200-400 mg/gün, 17 hastada asiklovir 1 g/gün ve 10 hastada siprofloksasin veya levofloksasin kullanıldı; 9 hastaya ise antiinfeksiyöz profiiaksi uygulanmadı. Hb>8 g/dl, trombosit>20000/|iL olacak şekilde eritrosit ve trombosit transfüzyon desteği sağlandı.

Değerlendirme:

Hematolojik Düzelme: Nötrofii engrafmanı, nötrofil sayısının kalıcı olarak >500/|iL olduğunun ilk günü; trombosit engrafmanı, trombosit desteği olmaksızın trombosit düzeyinin kalıcı olarak>20000/|iL olduğunun ilk günü olarak değerlendirildi.

Tedaviye Yanıt: Tam remisyon (TR), normal kemik iliği (plazma hücresi <%5) ile birlikte immunfiksasyonda serum ve/veya idrarda paraproteinin tamamen kaybolması; kısmi yanıt (KY), serum paraprotein düzeyinde en az %50, idrar Bence-Jones proteininde %90 azalma ve yeni kemik lezyonlarının yokluğu kriterlerine göre tanımlandı. Plazma sitomların varlığında, TR için tamamen kaybolması, KY için boyutun en az %50 küçülmesi koşulu arandı. Asekretuar myeiomda değerlendirme kemik iliği bulgularına göre yapıldı (KY için plazma hücrelerinde en az %50 azalma). TR veya KY kriterlerine uymayan hastalar refrakter olarak değerlendirildi. TR'da olan hastalarda relaps; iki ardışık değerlendirmede serum veya idrarda paraproteinin tekrar belirmesi, kemik iliğinde plazma hücre artışı veya yeni kemik lezyonu gelişmesi, progresyon ise kısmi yanıtı hastalarda serum veya idrar paraproteininde ve kemik iliği plazma hücre infiltrasyonunda en az %25 artış olması veya yeni kemik lezyonu gelişmesi olarak tanımlandı.

Yaşam Süreleri: Tota! yaşam süresi (TYS), transplantasyondan herhangi bir nedenle ölüme veya son izlem tarihine kadar geçen süre; "event-free survival" (EFS), transplantasyondan relaps veya progresyona yada herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre göz önüne alınarak hesaplandı.

İstatistiksel Değerlendirme: Tüm istatistiksel analizler "SPSS® for Windows 10.0" bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Yaşam süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile belirlendi. Değerlendirmeler 1. 5. 2003 tarihi son kontrol günü olarak alınarak yapıldı.

BULGULAR

Hastalara uygulanan sitoredüktif kemoterapiler (VAD ve EDAP) ve mobilizasyon rejimleri ile otolog transplantasyon öncesi 2 hastada TR (%6.3), 21 hastada KY (%65.6) elde edilmiş olup, toplam yanıt %71.9'dur. 9 hasta (%28.1) ise primer refrakter olarak değerlendirildi.

Tanı anında 9 hastada var olan böbrek yetmezliği (kreatinin>2mg/dl) 6 hastada kemoterapi sonrası düzeldi, birinde hemodiyaliz uygulaması gerektiren düzeyde olmak üzere 3 hastada transplant öncesi böbrek yetmezliği devam etti. Bu hastaların 2'sine melfalan 140 mg/m², birine ise 200 mg/m² uygulandı.

Transplantasyon öncesi 18 hastanın performans durumu ECOG 0-1, 12 hastanın ECOG 2, ve 2 hastanın ECOG 3 olarak değerlendirildi. Tanı ile transplantasyon arası medyan süre 7.3 (5-14.7) ay idi. Transplantasyon sonrası engraftman olmadan 11. günde kaybedilen bir hasta dışında tüm hastalarda hematolojik düzelme gözlemlendi, nötrofil engraftmanı (>500/µL) medyan 11. (8-14), trombosit engraftmanı (>20000/µL) ise 12. (0-60) günde oluştu.

Üç hasta (%9.3) transplantasyon sonrası 11-65. günler arasında transplantasyon ilişkili komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Altmışüç yaşında, transplantasyon öncesi performans durumu ECOG 3 ve refrakter hastalığı olan hasta infeksiyon ve kalb yetmezliği ile 11. günde; hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği ve refrakter hastalığı olan hasta derece IV hepatotoksisite, CMV pnömonisi ve intrakraniyal kanama komplikasyonları ile 33. günde; transplantasyon sonrası TR'da olarak değerlendirilen 3. hasta ise asinetobakter pnömonisi nedeniyle 65. günde kaybedildi.

Transplantasyon öncesi TR'da olan 2 hastaya ek olarak 11 hastada daha transplantasyon ile TR sağlandı ve toplam 13 hasta TR'da olarak değerlendirildi (%40.6). TR'a dönüşen hastaların tümü transplantasyon öncesi KY'lı olan hastalar idi. Yanıt değerlendirmesi yapılmadan

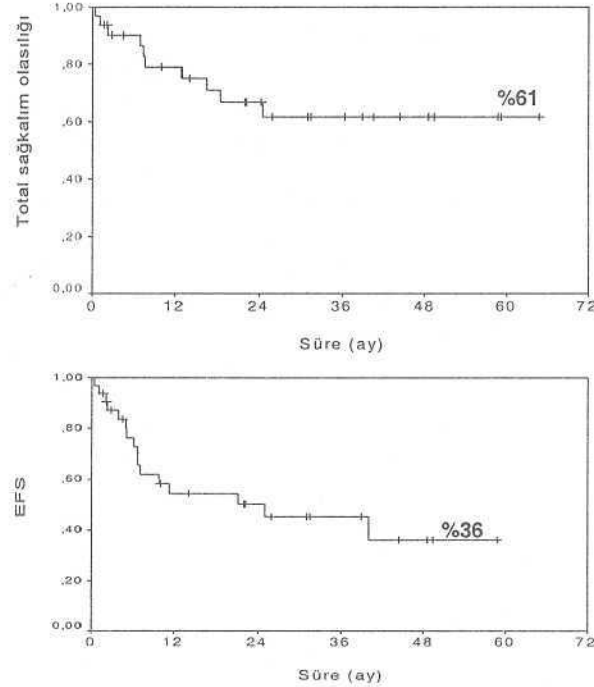
kaybedilen 2 hasta dışında kalan diğer tüm hastalarda ise KY gözlemlendi (%53.1). Sonuç olarak toplam yanıt oranı %93.7 idi. Transplantasyon sonrası 19 hastaya idame tedavisi olarak alfa-interferon 3-5 MU/haftada 3 gün SC olarak başlandı ve relaps/progresyon oluncaya kadar devam edildi.

Tablo 2. OPKHT sonuçları

Hasta sayısı	32
Transplant ilişkili ölüm (<100 gün)	3 (% 9.3)
izlem süresi (ay)*	27.6(4-61)
Transplant sonrası yanıt	
Tam remisyon	13 (%40.6)
Kısmi yanıt	17 (%53.1)
Total yaşam süresi (ay)*	64.8+
EFS (ay)*	25
Total sağkalım (5 yılda)	% 61.5
EFS (4 yılda)	%36.1

* medyan

Medyan 27.6 (4.2-61.3) aylık izlem süresinde 13 hastada relaps/progresyon gelişti. 2 hastaya relaps döneminde 11 ve 12. aylarda HLA uyumlu kardeşlerinden allojeneik PKHT yapıldı. Bu tedavi ile KY sağlanabilen hastalarda 4 ve 8. aylarda tekrar progresyon gelişti. Bu hastalar dahil olmak üzere toplam 9 hasta progressif hastalık ile kaybedildi. Halen 8'i TR'da olmak üzere 20 hasta yaşamdadır. Medyan total yaşam süresine henüz ulaşılmamış olup (64.8+ ay), 5 yılda beklenen total sağkalım %61; medyan EFS 25 ay ve 4 yılda beklenen EFS %36.1 olarak bulundu (Tablo 2, Şekil 1).



Şekil 1. OPKHT sonrası total ve "event-free survival" olasılığı

TARTIŞMA

Günümüzde MM tedavisinde, performans durumu uygun hastalarda kombinasyon kemoterapileri ile tümör yükünü azalttıktan sonra erken dönemde otolog hematopoetik kök hücre desteğinde yüksek doz kemo/radyoterapi uygulaması önerilmektedir (9). Klasik melfalan/ prednizon veya VAD ve benzeri kombinasyon kemoterapi rejimleri ile MM'da %40-60 yanıt oranları eşliğinde median yaşam süresi yaklaşık 3 yıl olup, tam remisyona elde edilmesi nadirdir (1,3). Meta-analitik değerlendirmelerde kombinasyon kemoterapilerinin geleneksel melfalan/ prednizon protokolüne yaşam süreleri açısından bir üstünlüğü gösterilememiştir (12,13). Son 10 yılda OPKHT MM'da giderek daha yaygın uygulanan bir tedavi yöntemi olarak, yeni tanı hastaların başlangıç tedavisinin standard bir parçası haline gelmiştir. 1990'dan 2001'e Avrupa'da transplantasyon uygulanan MM hasta sayısı 25 kat artış göstermiştir (6). OPKHT'nun hem tam remisyona ve total yanıt oranları, hem de progresyonsuz ve total yaşam süreleri üzerine olumlu etkileri prospektif randomize çalışmalar ile gösterilmiştir (7, 8).

Otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) ile kombinasyon kemoterapisini karşılaştıran ilk prospektif, randomize ve çok merkezli çalışma Attal ve ark'nın IFM90 çalışmasıdır (7). 1996 yılında yayınlanan çalışmanın sonuçları, yeni tanı, 65 yaş altı, Durie-Salmon Evre II-III, WHO performans durumu <3 ve serum kreatinin normal olan MM hastalarında otolog transplantasyonun kombinasyon kemoterapisine yanıt oranları ve yaşam süreleri yönünden üstün olduğunu göstermiştir. Kemoterapi kolunda TR oranı, medyan EFS ve TYS, %5 (toplam yanıt %57), 18 (5 yılda EFS %10) ve 37.4 ay (5 yılda total sağkalım %12) iken, OKİT kolunda %30 (toplam yanıt %95), 27 (5 yılda EFS %39) ve 60+ ay (5 yılda total sağkalım %68) ($p < 0.03$) bulunmuştur. IFM90 çalışmasının yenilenmiş analizinde (medyan izlem süresi 7 yıl) bu farklılıklar devam etmiştir (14). Bu bulguları destekleyen ikinci prospektif-randomize çalışmanın sonuçları yeni sunulmuştur (8). MRC Myelom VII çalışmasında, 65 yaş altı 407 yeni tanı MM hastası kemoterapi+idame interferon-alfa tedavi kolu ile kemoterapi sonrası OPKHT+idame interferon-alfa koluna randomize edilmişlerdir (5). "Intention to treat" analizi ile değerlendirilen hastalarda IFM90 çalışmasına benzer sonuçlar alınmıştır (TR %44, toplam yanıt %88, EFS 31.6 ay ve TYS 54.8 ay).

Fernand ve ark'nın prospektif randomize çalışmasında ise, benzer hasta grubunda standard kemoterapi ile otolog kök hücre desteğinde yüksek doz tedavi koluna randomize edilen hasta grupları arasında EFS ve TYS yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (15). Ancak bu çalışmada kemoterapi kolunda TYS medyan 50 ay gibi beklenmeyen bir uzunlukta ortaya çıkmıştır. Yine kemote-

rapisi kolundan 17 hastaya relaps/progresyon döneminde OPKHT yapılmış olması bu sonuçta etkili olmuş olabilir.

Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar, IFM90 ve MRC çalışmalarının sonuçları ile uyum göstermektedir. Yeni tanı, 65 yaş altı ve 1 olgu dışında evre II-III hastalardan oluşan seride medyan TYS 64.8+ ay (5 yılda total sağkalım %61), EFS 25 ay (4 yılda EFS %36.1) saptanmıştır. Transplant ilişkili ölüm oranı da (%9.3) literatür ile uyumludur. Değişik çalışmalarda MM hastalarında transplant ilişkili komplikasyonlar sonucu ölüm oranı %2 ile %25 arasında geniş bir aralıkta bildirilmiştir (7, 16-19). Bu farklılıklar kısmen çalışmaya alınan hastaların özellikleri ve uygulanan hazırlama rejimleri ile ilişkili görünmektedir. Yazarların çalışmasında da erken dönemde kaybedilen 3 hastanın 2'si performans durumu kötü, refrakter hastalığa sahip hastalardır. Son yıllarda tedavinin emniyeti giderek artmaktadır ve yeni tanı hastalarda uygun seçimle transplant ilişkili ölüm %5'in altındadır (14).

MM daha sıklıkla ileri yaş grubunda görülen bir hastalıktır; hastaların yarısı tanı anında 65 yaş üzerindedir (1). Yukarıda tanımlanan çalışmaların hepsi 65 yaş altı hastalarda yapılan uygulamaları içermektedir. Siegel ve ark, yaşın otolog transplantasyon açısından etkisini araştırdıkları çalışmalarında, yaşın anlamlı bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir (20). Diğer bir çalışmada 70 yaş üzeri MM'lu hastalara (medyan yaş 72, 70-82 yaş, 45 hasta) otolog kök hücre desteğinde yüksek doz melfalan (140 mg/m^2) güvenle (%2 mortalite) uygulanabilmiştir (21). Bu çalışmalar ileri yaşın MM'da OPKHT uygulamasında bir engel oluşturmadığını, performans durumu uygun 65 yaş üstü hastalarda da bu tedavi yönteminin uygulanabileceğini göstermektedir.

MM'da OPKHT uygulamasında böbrek yetmezliğinin engel bir durum oluşturup oluşturmadığı da araştırılan bir konudur. Böbrek yetmezliği MM'lu hastaların yaklaşık %20'sinde tanı sırasında vardır. Bu konuda en kapsamlı çalışma 81 böbrek yetmezliği olan MM hastasını içeren Badros ve ark'nın çalışmasıdır (22). 200 mg/m^2 melfalan ile aşırı toksisite gözlemlendiği için doz 140 mg/m^2 'ye düşürülmüştür. Transplant ilişkili ölüm 140 mg/m^2 ile %5 olmuştur. 3 yılda EFS ve total sağkalım, sırasıyla %48 ve %55 olarak bulunmuştur. Bu veriler böbrek yetmezliğinin tek başına otolog transplantasyon uygulamasında engelleyici bir faktör olmadığını göstermektedir. Yazarların çalışmasında böbrek yetmezliği olan 3 hastaya OPKHT uygulanmış; diyaliz gereksinimi olan hastaya 140 mg/m^2 melfalan verilmiş olmasına karşın aşırı bir toksisite gözlemlenmiş ve hasta CMV pnömonisi, hepatotoksisite ve intrakraniyal kanama ile kaybedilmiştir. Tam ve kısmi yanıt sağlanan diğer 2 hastada ise diğer hastalara göre daha uzun yatışı gerektiren komplikasyonlar gelişmiştir.

MM'da tartışılan diğer bir konu ardışık yapılan 2 OPKHT'nun bir kez yapılan uygulamaya göre yaşam sürelerini ilave uzatıp uzatmadığıdır. Arkansas grubundan Barlogie ve ark'nın MM'da total tedavi yaklaşımında, ardışık iki OPKHT uygulanan yeni tanı MM hastalarında EFS (medyan 43 ay) ve TYS (medyan 68 ay) tek transplant uygulandığı diğer çalışmalara göre biraz daha uzun görünmektedir (23,24). Bu soruya yanıt aramak için yapılan randomize çalışmalarda, Bologna grubu ara değerlendirmede 4 yılda total sağkalım oranları arasında fark saptamamasına karşın (25), IFM-94 çalışmasında ardışık 2 transplant uygulanan hastalarda 7 yılda total sağkalım anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (26). Bu yönde bir strateji belirlemeden önce bu çelişkili sonuçların giderilmesi gerekmektedir.

Multipl myelomda otolog transplantasyon uygulamasında kök hücre ürününde "purging" işleminin etkili olup olmadığı da tartışma konusudur. Bu işlemlerden CD34+ hücre seleksiyon yönteminin yaşam süreleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını birkaç çalışma göstermiştir

(27, 28). Bizim çalışmamızda yer alan hastalarda herhangi bir "purging" işlemi uygulanmamıştır.

2001 yılında Avrupa ülkelerinde her 10 milyon nüfusa karşılık yaklaşık 100 MM'lu hastaya transplantasyon uygulanırken, ülkemizden 2001 yılı için tüm hematolojik hastalıklar için bildirilen toplam otolog transplantasyon sayısı 200'dür (6). Bu veriler ülkemizde MM hastalarının önemli bir bölümünün artık standart hale gelen bu tedavi yöntemine ulaşamadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, MM'lu hastalarda OPKHT geleneksel tedavilere göre tam remisyon ve toplam yanıt oranlarını belirgin olarak arttırmasına, hastalısız ve total yaşam sürelerini belirgin olarak uzatmasına karşın mortalite ve morbiditede kabul edilemez bir artışa neden olmamak tadır. Yaş sınırlaması olmaksızın, performans durumu uygun yeni tanı MM'lu hastalarda tedavi planı, tanıdan sonra erken dönemde otolog kök hücre transplantasyonu uygulamasına yönelik olarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Boocadoro M, Pileri A. Diagnosis, prognosis, and standard treatment of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 111-131.
2. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1657-1664.
3. Kovacsovics TJ, Delaly A. Intensive treatment strategies in multiple myeloma. *Semin Hematol* 1997; 34 (Suppl 1): 49-60.
4. McElwain TJ, PoWmes RJ. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2: 822-824.
5. Jagannath S, Barlogie B. Autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 437-449.
6. GratWohl A, Baldomero H, PassWeg J et al. For the Accreditation Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe. *Leukemia* 2003; 17: 941-959.
7. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomised trial of autologous bone marrow transplantation and chemothrapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97.
8. Morgan GJ, Davies FE, HaWkins K et al. The MRC Myeloma VII Trial of standard versus intensive treatment in patients <65 years of age with multiple myeloma (abs). *Blood* 2002; 100: 178a.
9. Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de Witte T et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 639-646.
10. Durie BGM, Salmon SE. Multiple myeloma, macroglobulinemia and monoclonal gammopathies. In Hoffbrand AV, Brian MC, Hirsch J (eds): *Recent Advances in Hematology*, Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1977; pp. 243-261.
11. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842-854.
12. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS. Combination chemothrapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992; 10: 334-342.
13. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemothrapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomised trials. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-3842.
14. Harousseau JL. Role of transplantation in myeloma. *Hematology 2002, ASH Education Program Book 2002*; 221-227.
15. Femand JP, Ravaud P, Katsahian S et al. High dose therapy and autologous bone stem cell transplantation versus conventional treatment in multiple myeloma: results of a randomised trial in 190 patients 55 to 65 years of age (abs). *Blood* 1999; 94: 396a.
16. Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S et al. High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 759-763.
17. Hajolino I, Vignetti M, Meloni G et al. Autologous transplantation in multiple myeloma: a GITMO retrospective analysis on 290 patients. *Haematologica* 1999; 84: 844-852.

18. Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ et al. Beta2-microglobulin and bone marrow plasma cell involvement predict complete responders among patients undergoing blood cell transplantation for myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 1261-1266.
19. Bensinger WI, Rowley SD, Demirel T et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1484-1494.
20. Siegel DS, Desikan KR, Hehta J et al. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood* 1999; 3: 51-54.
21. Badros A, Barlogie B, Siegel E et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001; 114: 600-607.
22. Badros A, Barlogie B, Siegel E et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114: 822-829.
23. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89: 789-793.
24. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 55-65.
25. Cavo M, Tosi P, Zamagni E et al. A multicentric randomized clinical trial comparing single vs double autologous peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation (Tx) for patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an interim analysis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (Suppl 1): S54.
26. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: final analysis of a prospective randomized study of the "Intergroupe Francophone du Myeloma" (IFM 94). (abs) *Blood* 2002; 100:5a.
27. Goldschmidt H, Bouko Y, Bourhis JH et al. CD34+ selected PBPC in an increased infective risk without prolongation of event free survival in newly diagnosed myeloma: A randomized study from the EBMT. (abs). *Blood* 2000; 96: 558a.
28. Stewart AK, Vescio R, Schiller G et al. Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3771-3779.