

Nüks Etmiş ya da Tedaviye Dirençli Multipl Miyelom Tedavisinde Talidomid ve Deksametazon Kombinasyonu İle Deneyimimiz

Beşışık S. K., Saka B., Yücel S., Erten N., Vatansever S., Karan M. A., Taşçıoğlu C., Sargın D.

Giriş: Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, talidomidin konvansiyonel tedaviye dirençli multipl miyelom vakalarında etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, talidomidin refrakter multipl miyelomdaki klinik etkinliği, yan etkileri ile tedavi sırasındaki sağkalım oranları incelenmiş ve tartışılmıştır.

Materyal ve Metod: Konvansiyonel tedavi protokollerine dirençli 14 miyelom hastasına median 12 ay (4-36 ay) boyunca talidomid ve yüksek doz deksametazon verildi. Başlangıç talidomid dozu 200 mg/gün olup tedavinin 2. haftasında doz 400 mg/gün'e çıkarıldı. Deksametazon 20 mg/m²/gün dozunda toplam üç kür uygulandı. İlk kür sırasında 1-4, 9-12, 17-20. günlerde verildi, sonraki iki kürde ise sadece 1-4. günlerde uygulandı. Tedaviye yanıt, tedavinin ilk sekiz haftası sonrasında serum M-bandındaki azalma miktarı ile değerlendirildi. Lineer regresyon analiz yöntemleri kullanılarak değerlendirilenler birbirleriyle karşılaştırıldı. Genel sağkalım süreleri Kaplan-Meier istatistiksel yöntemi ile hesaplandı.

Bulgular: Hastalara ortalama 14.2±7.7 ay (4-36 ay) talidomid tedavisi verildi. İlk 8 haftalık tedavi sonunda 1 hastada (%7) serum M-bandında >%75 düşüş kaydedildi, fakat takibinde düşük serum M-bandına karşın plazmositomların gelişimi ile progresyon gösterdiği kabul edildi. Beş hastada (%36) serum M-bandında %50-75 arasında düşüş saptandı ve kısmi yanıt verdikleri düşünüldü. Diğer hastaların 5'inde (%36) serum M-bandında <%50 düşüş bulunurken 3 hastada (%21) yanıt gözlenmedi. Talidomid tedavisine yanıt alınan 10 hastanın ilaca ortalama yanıt süresi 14.6±7.6 ay (4-33 ay) bulundu. Hastaların talidomid tedavisine yanıt süreleri ile serum laktat dehidrogenaz ile beta-2 mikroglobulin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla p=0.7, p=0.8). Tedavi sırasında 10 hastada (%71) talidomide bağlı yan etki ortaya çıkmıştır (konstipasyon (%43), periferik nöropati (%21), derin ven trombozu (%14), otonom nöropati (%7) ve cilt döküntüsü (%7)). Takip sırasında toplam 5 hasta (%36) alta yatan hastalık nedeni ile öldü. Talidomid kullanımı sonrası genel ve progresyonsuz sağkalım hesaplandığında, ortanca sağkalım süreleri sırasıyla (± SE), 20±5.84 ay (%95 GA: 8.56-31.44) ve 10±3.42 ay (%95 GA: 3.29-16.71) saptandı, bir yıllık genel sağkalım hızı (± SE); %70.13±12.57 bulundu.

Sonuç: Talidomid ve yüksek doz deksametazon kombinasyonu ilerlemiş hastalık halindeki multipl miyelomda etkilidir, fakat bulgular, bu tedavinin uzun vadede kalıcı çözüm olamayacağı yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom, talidomid.

Introduction: In recent years, thalidomide was found effective in patients with refractory multiple myeloma. In this study, clinic success of thalidomide treatment in refractory multiple myeloma patients together with its side effects, and survival studies were evaluated and discussed.

Material and methods: Thalidomide and high dose dexamethasone treatment was given to 14 multiple myeloma patients for median 12 months (4-36 months), those were refractory to conventional treatment protocols. Daily thalidomide dosage was 200 mg at the beginning while it was increased to 400 mg at the end of the second week of the treatment. Dexamethasone dosage was daily 20 mg/m² and given for 3 cycles. In first cycle, it was given at 1-4, 9-12, 17-20th days, and then only

Doç. Dr. Sevgi Kalayoğlu Beşışık, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi.

Uzm. Dr. Bülent Saka, İç Hastalıkları Uzmanı, Özel Derman Hastanesi, Zeytinburnu, İstanbul.

Uzm. Dr. Serap Yücel, İç Hastalıkları Uzmanı, Okmeydanı Sosyal Sigortalar Kurumu Hastanesi, İstanbul.

Doç. Dr. Nilgün Erten, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi.

Uzm. Dr. Sezai Vatansever, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi.

Prof. Dr. M. Akif Karan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi.

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi.

Prof. Dr. Deniz Sargın, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi.

at 1-4th days of the next two cycles. Response was determined according to the amount of reduction in serum M-spike levels of the patients at the end of 8 weeks. Variables were compared with each other using linear regression analysis method. Overall survival rates were assessed with Kaplan-Meier statistical analysis.

Results: Patients received thalidomide for 14.2±7.7 months (4-36 months). After 8 weeks of the treatment, only one patient achieved remission (7%), however, clinical progression developed early in the follow-up, diagnosed with multiple plasmocytomas. Partial remission occurred in 5 patients (36%) and plateau was achieved in another 5 patients (36%). Unfortunately, 3 patients (21%) remained refractory to thalidomide treatment. Mean response time of those patients with partial remission or plateau was 14.6±7.6 months (4-33 months). No statistical significance was found between serum lactate dehydrogenase and beta-2 microglobulin levels with clinical response time of the patients to thalidomide (p=0.7, p=0.8, respectively). Side effects occurred in 10 patients (71%) during thalidomide treatment; constipation (43%), peripheral neuropathy (21%), deep venous thrombosis (14%), autonomic neuropathy (7%) and skin rash (7%). Five patients (36%) died because of the multi-organ failure secondary to increased myeloma activity. Overall and progression-free survival times were (± SE), 20±5.84 months (95% Confidence Interval: 8.56-31.44 months) and 10±3.42 months (95% CI: 3.29-16.71 months) concurrently, and one year overall survival rate was (± SE), 70.13±12.57%.

Conclusion: Thalidomide and high dose dexamethasone combination is useful in the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma, however, our findings also indicated that long term sustained response is less probable.

Key words: Multiple myeloma, thalidomide.

GİRİŞ

Talidomid 1950'li yıllarda Avrupa'da sedatif etkili bir ajan olarak piyasaya sunulmuş, özellikle sabah tutukluğu ile ilişkili belirtileri azaltmada etkili olduğu gözlenmiş, 1961'de teratojenik özelliği olması nedeniyle piyasadan geri çekilmiştir. Bu yıllardan sonra kullanım alanı immunomodülatör etkisi ile ilişkili olarak Behçet hastalığı, eritema nodosum leprosum, edinsel immün yetersizlik sendromunda ağız ülserleri ve kronik graft versus host hastalığı tedavisi olmuştur. Yakın geçmişte solid tümör ve hematolojik hastalıklarda yapılan deneysel çalışmalar, özellikle ilerlemiş hastalık halinde multipl miyelom'da (MM) belirgin etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Gerçekten de olog kök hücre transplantasyonu desteği ile yüksek doz melfalandan sonra talidomid MM'da en etkili ilaç tedavisi olarak dikkati çekmiştir. Bu çalışmada nüks etmiş ya da bilinen tedavilere dirençli kalmış MM olgularında talidomid ve deksametazon kombinasyon tedavisi ile ilişkili deneyimlerimiz sunulmuştur.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ağustos 2000 ile Mayıs 2003 tarihleri arasında nüks etmiş ya da bilinen tedavilere dirençli kalmış halde 14 MM olgusu (Erkek:Kadın; 10:4, ortalama yaş [±SD] 51±9, yaş sınırları:41-73) dahil edilmiştir. Multipl miyelom'a tanısal yaklaşım ve evreleme daha önceden bildirilen kriterlere göre yapılmıştır¹. Talidomid başlandığı sıradaki hastalık durumu; klinik, tam kan sayımını, protein elektroforezi, organ fonksiyon testleri ve kemik lezyonlarının taranması ile belirlenmiştir. Son verilmiş tedavi basamağı ile elde edilmiş yanıt durumu Tablo 1'deki kriterlere göre tanımlanmıştır². Tedavi öncesi talidomid tedavisi hakkında tüm hastalara ayrıntılı bilgi verilerek yazılı onay alınmıştır.

Talidomid (ağız yoluyla 100 mg'lık tabletler halinde) 200 mg/gün dozunda başlanılıp hastaların tümünde 400mg/gün'e yükseltilebilmiş, hastaların hiçbirinde daha yüksek doza istenmeyen etkilere dayanamama nedeniyle çıkılmamıştır. Talidomid 400mg/gün dozu ile birlikte hastaların hepsine yüksek doz deksametazon (oral yolla tek doz halinde 20mg/m²/gün, 4'er haftalık 3 tedavi kürü, ilk tedavi kürü sırasında 1-4, 9-12, 17-20. günlerde, sonraki iki tedavi küründe ise sadece 1-4. günlerde) tedavisi de başlanmıştır. Talidomide yanıt 2 haftada bir laboratuvar incelemeler yapılarak araştırılmış ve yanıt elde edilen olgularda talidomid tek başına sürdürülmüştür.

İstatistik ile değerlendirme: Tüm değişkenler bilinen istatistiksel parametreler ile belirtilmiştir (yüzde, ortalama, standart deviasyon, vb). Linear regresyon analiz yöntemleri kullanılarak değişkenler birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda genel ve progresyonsuz sağkalm süreleri Kaplan-Meier istatistiksel yöntemi ile hesaplandı. Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler belirlendi. İstatistiksel hesaplarda *p* değerleri çift yönlüdür ve 0.05 değerinden düşük bulunan değerler anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hastaların hepsi daha önceden kemoterapi görmüş hastalardı. Kemoterapi tipi sayısı; 10 hastada 12 kez VAD protokolü (vinkristin, doksorubisin ve deksametazon), 3 hastada 4 kez melfalan ile metil prednisolondan oluşan protokol, 2 hastada C-VAMP protokolü (siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve metil prednizolon), ve 1 hastada VBMCP protokolü (vinkristin, BCNU, melfalan, siklofosfamid, metil prednizolon) olup (median 1, min-max; 1-2), 14 hastanın 6'sında olog çevre kanı kaynaklı kök hücre desteği ile yüksek doz melfalan tedavisi verilmişti (Tablo 2). Bu son grupta 2 hastada (%14) yüksek doz mel-

Tablo 1. Multipl miyelomda yanıt kriterleri*

Tam Yanıt;	
• Çok iyi	M-paraproteinde >%75 azalma
• Kısmi	M-paraproteinde >%50 azalma
Minör Yanıt	M-paraproteinde %25-49 azalma
Yanıtız	M-paraproteinde <%25 azalma
İlerleme Halindeki Hastalık Durumu	• M-paraproteinde artış • Yeni belirti ve bulgular (plasmositom, hiperkalsemi, vb.)
Singhal S, 1999.2	

falan, ardı sıra planlı çift otolog transplantasyon programı içerisinde iki farklı dozda (melfalan dozları 1. transplantasyon öncesi 200mg/m² ve 140 mg/m²) verilmişti. Üç hastaya iyi yanıt halinin idamesi için transplant sonrası interferon (haftada 3 kez günde 3 milyon ünite/m², 6-9 ay) uygulanmıştı. Monoklonal (M) proteini 7 hastada IgG, 5 hastada IgA, 1 hastada IgD ve 1 hastada sadece hafif zincir idi. Hafif zincir tipi ise 14 hastanın 8'inde kappayı geri kalanlarda lambda idi. Talidomid, MM tanısı konulmasından ortalama 31.2±19.8 ay (4-70 ay) sonra başlanmıştı. Talidomid başlanması sırasında 14 hastanın sadece biri ikinci basamak tedavisi altında progresyon halinde hastalık durumuna sahip olup geri kalan 13 hastada tam yanıt ile kısmi yanıtı takiben nüks ya da progresyon hali mevcut idi.

Tablo 2. Talidomid kullanımı öncesinde hastaların almış olduğu tedaviler ve sayısı*.

Hasta No	MP	VAD	IFN**	KIT	C-VAMP	VBMCP
1					1	
2		2		1		
3		1		1		
4	2			2		
5	1	1				
6	1					
7		1	1	1		
8		1				
9		1				
10		1	1			1
11		1				
12					1	
13		1	2	2		
14		2	1	1		
14	4	12	5	8	2	1

MP: Melfalan+Metil Prednizolon,

VAD: Vinkristin+Doksorubisin+Deksametazon,

IFN: İnterferon, **KIT:** Otolog Kemik İliği Transplantasyonu,

C-VAMP: Siklofosfamid+Vinkristin+Doksorubisin+Metil Prednizolon,

VBMCP: Vinkristin+BCNU+Melfalan+Siklofosfamid+Metil Prednizolon

* Farklı dönemlerde uygulanmış tedavi sayısı ifade edilmiştir. (Aynı protokol içindeki kür sayısı anlaşılmalıdır).

** IFN tedavisi 3 hastada KIT sonrası, 2 hastada ise VAD protokolü sırasında uygulanmıştır.

İzleme süresi içerisinde talidomid ortalama 14.2±7.7 ay (4-36 ay) kullanıldı, 14 hastanın 6'sında tam, çok iyi ya da kısmi yanıt elde edildi. Geri kalan 8 hastanın 5'inde minör yanıt elde edilirken, 3'ünde yanıtız kalma durumu gözlemlendi.

Çok iyi yanıt elde edilmiş bir hastada (serum M proteininde %75 azalma), 4ay süren iyilik halini takiben serum M proteininde artış olmadan farklı bölgelerde plasmositolar gelişimi ile ilerleme hali gözlemlendi. Hastalığın tanı konulmasından itibaren bilinen tedavilere dirençli kaldığı bir hastada ise talidomid tedavisi ile de yanıt elde edilmedi.

Talidomid tedavisine yanıt süresi ile talidomid başlangıcı sırasındaki serum laktat dehidrogenaz ve beta2 mikroglobulin düzeyleri basit lineer regresyon yöntemi ile ilişki bulunmadı (p:0.7, p:0.8).

Talidomid ile ilişkili istenmeyen etkiler 14 hastanın 10'unda (%71) belirgin oldu. Her hastada bu açıdan ek önlem alınmasına rağmen (beslenme tarzı önerileri v.b.), en sık istenmeyen etki konstipasyon (n=6/14; %43) olup fekaloid tıkanmaya kadar ilerleme görüldü. Nöropati (n=4/14) ikinci sıklıkta rastlanılan istenmeyen etki olup 3 hastada hafif derecede belirti veren periferik nöropati (%21) ve 1 hastada otonom nöropati (%7) olarak gözlemlendi. Nadir ama talidomidin tromboz riski ile birlikte olduğu bilgilerinin yayınlandığı sıralarda 2 hastada (%14) derin ven trombozu (kateter ven trombozu ve retinal ven trombozu) gelişti. Talidomid tedavisi önce tromboz tedavisi ile birlikte daha sonra profilaksi ile birlikte sürdürüldü. Bir hastada yüzde skuamlı eritemli 4-5 cm'e yayılan alanda deri döküntüsü talidomid ile ilişkili (%7) kabul edildi (Tablo 3). İstenmeyen etkilerin ortaya çıkış sıklığı ile talidomid kullanım süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.4, %95 güven aralığı; -0.051-0.023).

Talidomid tedavisine minör yanıt dışında yanıt alınmış olgularda izleme süresi içerisinde yanıt süresi 14.6±7.6 ay (4-33 ay) oldu. Halen hastaların 5'inde (%50) ilerleme gözlenmemiş durumda olup yanıtı halde iken talidomidin geçici bir süre elde edilememesi nedeni ile ilaca ara verilmiş bir hastada ilerleme, bilinen diğer tedavilere yanıt elde edilemeden infeksiyon ve ölümle sonlandı. Geri kalan 8 hastanın hepsi hastalık ilerlemiş halinde olup beşi (%36) altta yatan hastalık ile ilişkili çoklu organ yetmezliği kliniği ile vefat etti.

Talidomid kullanımı sonrası genel ve progresyonsuz sağkalım hesaplandığında, ortanca sağkalım süreleri sırasıyla (± SE), 20±5.84 ay (%95 GA: 8.56-31.44) ve 10±3.42 ay (%95 GA: 3.29-16.71) (Tablo 4,5) bulundu. Bir yıllık genel sağkalım hızı ± SE; %70.13±12.57 saptandı.

TARTIŞMA

Multipl miyelomda talidomid kullanımı ilk kez 1965 yılında iki olguda söz konusu olmuş, etkili olduğu gözlenmesine rağmen ilacın teratojenik özelliğinin gündemde oluşu nedeni ile bu konuya ilgisiz kalınmış ve tedavi yön-

Tablo 3. Talidomid kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkiler.

Hasta No	Konstipasyon	Periferik Nöropati	Derin Ven Trombozu	Otonom Nöropati	Cilt Döküntüsü
1		+			
2					
3			+		
4					
5	+				
6	+				
7	+			+	
8	+				+
9					
10			+		
11					
12	+	+			
13		+			
14	+				
14	6 (%43)	3 (%21)	2 (%14)	1 (%7)	1 (%7)

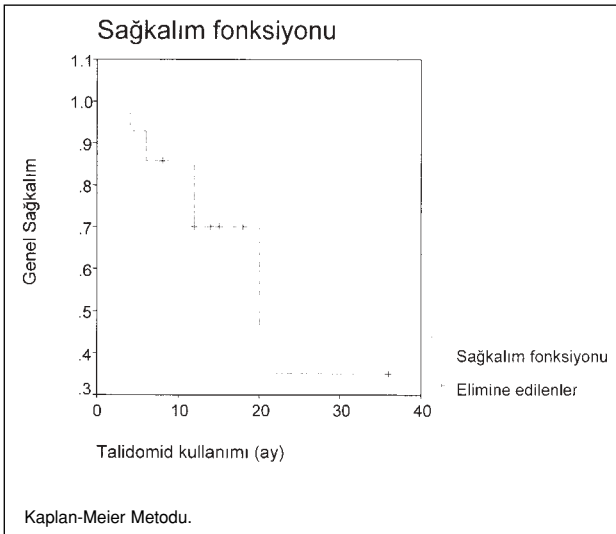
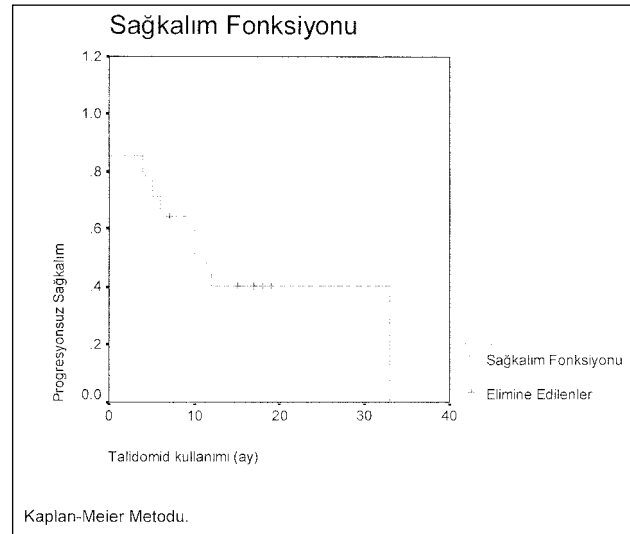
temi olarak değer kazanmamıştır³. Son on yıl içerisinde ise bilinen tedavi protokollerine (kemoterapi, kemik iliği transplantasyonu) yanıtız veya tedavi sonrasında nüks gelişmiş miyelom olgularında talidomid etkinliği gözlenmesi ile yeniden gündeme gelmiştir. Olası antitümör mekanizmaları; anjiyogenezin inhibisyonu, sitokinlerin inhibisyonu (tümör nekrozis faktör- α [TNF- α], interlökin-6 [IL-6], IL-1 β ve IL-10), CD3+ T-hücre proliferasyonunun indüklenmesi, "natural killer (NK)" sitotoksitesinin indüklenmesi, miyelom hücreleri üzerine direkt etki ile hücre çoğalmasının engellenmesi ve apoptoz artışı ve miyeloma hücreleri ile kemik iliği stroması arasındaki etkileşimin engellenmesidir^{4,5}.

Singhal S ve ark.'nın (1999) daha önce tedavi görmüş 84 MM olgusunda tek başına talidomid verilmesi sonuçla-

rını kapsayan çalışmalarında talidomidin etkilili olduğunun gösterilmesi (serum paraprotein miktarındaki azalma: vaka yüzdesi, >%90: %10, >%75: %17, >%50: %25 ve >%25: %32), hastalığız ve genel sağkalım oranları 12 aylık takip süresi içerisinde sırasıyla %22 \pm 5 ve %58 \pm 5 bulunması, talidomid ile ilişkili çalışmaları gündeme taşımıştır².

Zaten MM'da etkisi bilinen yüksek doz kortikosteroidin in vitro talidomid ile sinerjist etkili olduğunun gösterilmesi, talidomidin deksametazon ile birlikte verildiği çalışma protokolleri hazırlanmasına yol açmıştır. Talidomidin antiproliferatif etkisine deksametazonun doza bağımlı olarak katkıda bulunduğu gözlenmiştir. İki ilacın birlikte kullanılmasının birbirlerinin yan etki sıklığını arttırmadığı da gösterilmiştir⁶. 1999'da Weber DM ve ark'ın nüks etmiş ya da bilinen tedavilere dirençli kalmış talidomid ve yüksek doz deksametazon deneyimlerini kapsayan çalışmalarında tek başına talidomid tedavisine yanıtız kalmış (n=26/44) olan gruba yüksek doz deksametazon ile thalidomidin birlikte verilmesi ile yaklaşık %35 düzeyinde yanıt elde edildiği bildirilmiştir⁷. Bu durum talidomid ile deksametazonun birlikte verilmesinin MM'da ilk seçenek olması olasılığı sorusunu ortaya atmış ve ardı sıra çalışmalar dikkat çeker hale gelmiştir. Rajkumar SV ve ark'ın çalışmasında talidomid ve yüksek doz deksametazon verilmesi ile yeni tanı konulmuş 50 MM olgusunda %64 yanıt oranı (%95 güvenlik aralığı, %49-%77) bildirilmiştir⁸.

Talidomid ile deneyimimizi yansıtan bu çalışmada beta-2 mikroglobulin ve laktat dehidrogenaz (LDH), multipl miyelomda prognostik önemi olduğu bilinen biyokimyasal göstergelerdir⁹. Bunun yanı sıra, beta-₂ mikroglobulin sağkalım analizlerinde bağımsız bir değişken olarak kulla-

Tablo 4. Hastaların talidomid kullanımı sırasında genel sağkalım süresi.**Tablo 5.** Hastaların talidomid kullanımı sırasında progresyonsuz sağkalım süresi.

nılmakta ve Durie-Salmon Klinik Sınıflandırma Sisteminde yer almaktadır¹⁰. Çalışmamızda talidomid tedavisine yanıt süreleri ile serum LDH ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamız talidomid etkinliğini göstermesinden öte talidomid tedavisi sırasında istenmeyen bazı yan etkileri gözlemlenmesi konusunda yön gösterici olmuştur. Talidomidde bağlı yan etkiler çoğunlukla doza bağlı olup ilaç kesildiğinde geri dönüşümlüdür. En sık bildirilen konstipasyon ve sedasyondur. Bizim hastalarımızda da konstipasyon en sık karşılaşılan sorun olmuş olup, beslenme alışkanlığı da bunu olumsuz etkilemiştir. Sedasyon ise ilacın akşam yatmadan önce alınmasının önerilmesi hastaların altta yatan hastalık durumundan dolayı huzursuz olmaları ve zaman içerisinde taşiflaksi gelişmesi nedeni ile muhtemelen yakınma olarak bildirilmemiştir. Talidomid tedavisi sırasında periferik nöropati önemli bir yan etki olup ilaç tamamen kesilse bile geri dönüşümlü olmayabilmektedir. İlacın alındığı ilk aylarda yakın takip ciddi uyuşma karıncalanma olması durumunda ilacın kesilmesi gerekmektedir. Hastalarımızda başlıca sorun daha önceden MM tedavisi amacıyla verilen VAD (vinkristin, adriplastina ve dekzametazon) ile ilişkili zaten uyuşma karıncalanmanın olması ve takibin oldukça yoğun Nöroloji Bilim Dalı iş birliği gerektirmesi olmuştur. Talidomidin habis olmayan hastalıklarda kullanımı sırasında derin ven trombozu riski oldukça düşük olmakla birlikte aktif MM olgularında bu komplikasyon dikkat çekici olmuştur. Talidomidin verilmesi sırasında kemoterapi ile kombine edilmesi tromboz sıklığını daha da artırmıştır^{2,7}. Bu nedenle yeni tanı konulan MM olgularında talidomid kemoterapi ile kombine edilerek verilecek ise antikoagulan profilaksi verilmesi gündeme gelmiştir. Bizim derin ven trombozu komplikasyonu gelişen 2 hastamızda ise hem ilerlemiş hastalık hali, hem de yüksek doz ile kombine kullanım söz konusu idi. Hastalardan birinde ayrıca santral venöz kateterin kendisi de sorumlu faktör olarak riski artırmış durumda idi. Deri

döküntüsü çok iyi tanımlanmış olmamakla birlikte bir hastamızda gözlenmesi literatür ile uyumlu idi.

Çalışmadaki sonuçlarımız, talidomid ve yüksek doz dekzametazon kombinasyonunun literatür ile uyumlu olarak ilerlemiş hastalık halinde MM'da etkili olduğunu göstermiş, yan etkilere aşına olmamızı sağlamıştır. Ancak bu tedavi şeklinin de ilerlemiş hastalık halinde olan MM olgularında uzun vadede kalıcı çözüm olamayacağı yönünde ön bilgi vermiştir.

REFERANSLAR

1. 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.
2. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of talidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341:1565-1571.
3. Olson KB, Hall TC, Horton J, Kung CL, Hosley HF. Talidomide (N-phthaloylglutamide) in the treatment of advanced cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1965;6:292-297.
4. Katbrin Strasser, Heinz Ludwig. Talidomide treatment in multiple myeloma. *Blood Reviews* 2002;16:207-215.
5. Eleutherakis-Papaiakovou V, Karali M, Kokkonouzis I, Tiliakos I, Dimopoulos MA. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma: clinical significance and therapeutic approach. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:937-948.
6. Hideshima T, Chabuan D, Shima Y, et al. Talidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000;96:2943-2950.
7. Weber DM, Gavino M, Delaselle K, et al. Talidomide alone or with dexamethasone for multiple myeloma. *Blood*, 1999;94: 604a.
8. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with talidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4319-4323.
9. Simonsson B, Kallander CF, Brenning G, Killander A, Gronowitz JS, Bergstrom R. Biochemical markers in multiple myeloma: a multivariate analysis. *Br J Haematol* 1988;69:47-53.
10. Durie BG, Bataille R. Therapeutic implications of myeloma staging. *Eur J Haematol Suppl* 1989;51:111-6.