



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**2016-2024 YILLARI ARASINDA SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ HEMATOLOJİ BİLİM
DALINDA TAKİP EDİLEN MULTİPLE MYELOM
HASTALARININ GENETİK ÖZELLİKLERİNİN PROGNOSTİK
DEĞERİ**

BÜŞRA MERAL

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. TUBA HACİBEKİROĞLU

2025-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**2016-2024 YILLARI ARASINDA SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ HEMATOLOJİ BİLİM
DALINDA TAKİP EDİLEN MULTİPLE MYELOM
HASTALARININ GENETİK ÖZELLİKLERİNİN PROGNOSTİK
DEĞERİ**

BÜŞRA MERAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. TUBA HACİBEKİROĞLU

2025-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları

Tez Sahibi : Büşra Meral

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı :

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

ONAY

“Bu tez ../../202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2025

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan 11/12/2024 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

.../.../...

Büşra MERAL

İmza

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimleriyle yolumu aydınlatan ve mesleğimin inceliklerini öğreten başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Tarık Eminler olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Hem uzmanlık eğitimim süresince ve hem de tezimin oluşumu süresince bilgi ve tecrübeleriyle destek olan, kıymetli zamanını ayıran, güleryüzünü ve anlayışını esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Tuba Hacıbekiroğlu'na

Asistanlık sürecimde kliniğimizde birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve tecrübelerinden faydalandığım değerli İç Hastalıkları uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her alanında sevgi ve ilgileriyle yanımda yer alan, varlıkları ile bana her zaman güç veren annem Gülşen Sevgi Yürük, babam Hayrettin Yürük ve kardeşim Beyza Yürük'e,

Hayatı paylaştığım için çok şanslı hissettiğim, sevgi ve anlayışıyla her zaman en büyük destekçim olan değerli eşim Berk Meral'e ve varlığıyla hayatımızı anlamlandıran sevgili oğlum Barış'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra Meral

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.5. Patogenez	5
2.6. Klinik Bulgular	6
2.6.1. Anemi.....	7
2.6.2. Kemik bulguları	7
2.6.3. Böbrek yetmezliği	8
2.6.4. Hiperkalsemi	8
2.6.5. Enfeksiyon	9
2.6.6. Nörolojik bulgular.....	9
2.6.7. Hiperviskozite	10
2.6.8. Ekstramedüller bulgular	10
2.7. Laboratuvar Bulguları	10
2.8. Kemik İliği Biyopsisi Bulguları.....	12
2.9. Görüntüleme Bulguları.....	12
2.10. Tanı, Evreleme ve Prognoz	12
2.11. Tedavi.....	20

2.12. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta Grubu	27
3.2. Çalışma Prosedürü	27
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	28
4. BULGULAR	29
4.1. Demografik Özellikler	29
4.2. Laboratuvar İncelemeleri	31
4.3. Elektroforez İncelemesi	32
4.4. Kemik İliği Biyopsisi İncelemesi.....	32
4.5. Sitogenetik Analiz.....	33
4.6. Görüntüleme Bulguları.....	34
4.7. Tedavi Stratejileri ve Seyir.....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	60
6. KAYNAKLAR	83
7. EKLER.....	103
7.1. EK-1: Etik kurul kararı.....	103
ÖZGEÇMİŞ	104

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
ATN	: Akut tübüler nekroz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAR-T	: Kimerik T hücre antijen reseptörü
CCI	: Charlson komorbidite indeksi
CR	: Tam yanıt
DaraVRD	: Daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon
DRD	: Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
FLC	: Serum hafif zincir oranı
GCSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
HHV-8	: Human herpes virüs 8
HIV	: Human immunodeficiency virüs
HSV	: Humann herpes virüs
Ig A	: İmmunglobülin A
Ig D	: İmmunglobülin D
Ig G	: İmmunglobülin G
Ig H	: İmmunglobülin ağır zincir
Ig M	: İmmunglobülin M
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
IL-10	: İnterlökin 10
IMWG	: Uluslararası myelom çalışma grubu
IRD	: İksazomib, lenalidomid, deksametazon
ISS	: Uluslararası evreleme sistemi
İİE	: İdrar immünfiksasyon elektroforezi

İPE	: İdrar protein elektroforezi
KRD	: Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MGUS	: Önemi belirsiz monoklonal gamopati
MIP-1 α	: Makrofaj inflamatuvar protein 1 α
MM	: Multiple myelom
MR	: Magnetik rezonans görüntüleme
OKHN	: Otolog kök hücre nakli
OS	: Ortalama sağkalım süresi
PAD	: Bortezomib, doksorubisin, deksametazon
PD	: Progresif hastalık
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografisi
PFS	: Progresyonsuz sağkalım süresi
RD	: lenalidomid, deksametazon
R-ISS	: Revize uluslararası evreleme sistemi
Scr	: Mükemmel tam yanıt
SD	: Stabil hastalık
SHZ	: Serum serbest hafif zincir
SİE	: Serum immunfiksasyon elektroforezi
SMM	: Smoldering multiple myelom
SPE	: Serum protein elektroforezi
MR	: Minimal yanıt
NSAİİD	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PR	: Kısmi yanıt
RANKL	: NF-7 κ B ligand reseptör aktivatörü
Th-1	: T helper 1
Th-2	: T helper 2
TNF- α	: Tümör nekroz faktör
TVDD-BT	: Tüm vücut düşük dozlu bilgisayarlı tomografi
VAD	: Vinkristin, adriamisin, deksametazon
VCD	: Bortezomib, siklofosamid, deksametazon
VD	: Bortezomib, deksametazon

VGPR	: Çok iyi kısmi yanıt
VMP	: Bortezomib, melfalan, prednizon
VRD	: Bortezomib, lenalidomid, deksametazon
VTD	: Bortezomib, talidomid, deksametazon
VDT-PACE	: Deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid
$\beta 2$	: Beta 2 mikroglobülin
μ	: Sitoplazmik IgM ağır zinciri
κ	: Kappa hafif zincir
λ	: Lambda hafif zincir



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Multiple myelom hastalarında tedavi şeması (Rajkumar, 2022b'den değiştirilerek kullanılmıştır).....	24
Şekil 4.1. Hastaların genel sağkalım fonksiyonu (Kaplan Meier analizi)	48
Şekil 4.2. Hastaların OKHN yapılma durumlarına göre genel sağkalım fonksiyonları (Kaplan Meier).....	53
Şekil 4.3. Hastaların progresyonsuz sağkalım fonksiyonu (Kaplan Meier analizi)....	54
Şekil 4.4. Hastaların OKHN yapılma durumlarına göre progresyonsuz sağkalım fonksiyonları (Kaplan Meier).....	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Durie-Salmon evreleme sistemi (B. G. Durie ve Salmon 1975b'den değiştirilerek kullanılmıştır).....	16
Tablo 2.2. Uluslararası evreleme sistemi (ISS) (Greipp ve ark., 2005'ten değiştirilerek kullanılmıştır).....	16
Tablo 2.3. Revize uluslararası evreleme sistemi (R-ISS) (Rajkumar, 2020a'dan değiştirilerek kullanılmıştır).....	17
Tablo 2.4. ECOG performans skoru (Buccheri ve ark., 1996'dan değiştirilerek kullanılmıştır).....	18
Tablo 2.5. Charlson komorbidite indeksi (Charlson ve ark., 1987'den değiştirilerek kullanılmıştır).....	18
Tablo 2.6. Sitogenetik değerlendirme ve prognoz ilişkisi (Rajan ve Rajkumar, 2015a'dan değiştirilerek kullanılmıştır).....	19
Tablo 2.7. Multiple Myelom tedavisinde kullanılan ajanlar (Rajkumar ve Kumar, 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır).....	21
Tablo 2.8. IMWK yanıt değerlendirme kriterleri (S. Kumar et al., 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır).....	26
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	29
Tablo 4.2. Hastaların çeşitli evreleme sistemlerine göre dağılımı	30
Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımı	31
Tablo 4.4. MM paraprotein alt tiplendirmesi	32
Tablo 4.5. İdrar immunelektroforez atılımları.....	32
Tablo 4.6. Hastaların kemik iliği plazma hücre yüzdesi ve flowsitometrik incelemelerinin dağılımı.....	33
Tablo 4.7. Hastaların sitogenetik risk durumuna göre dağılımı	34
Tablo 4.8. Hastaların sitogenetik anomalilere göre dağılımı	34
Tablo 4.9. Hastaların görüntüleme bulgularına göre dağılımı	34
Tablo 4.10. OKHN adayı olmayan hastaların tedavi ve sağkalım durumları	36
Tablo 4.11. OKHN öncesi uygulanan tedavi rejimleri ve tedavi yanıtları.....	37

Tablo 4.12. OKHN sonrası remisyonda olan hastaların tedavi seyri ve yanıt değerlendirmeleri	39
Tablo 4.13. İkinci kez OKHN yapılan hastaların tedavi, yanıt ve sağkalım durumu.	40
Tablo 4.14. Nüks sonrası tedavi, yanıt ve sağkalım durumu	40
Tablo 4.15. Hastaların sağkalım durumlarının dağılımı.....	41
Tablo 4.16. Hastaların sağkalım durumlarına göre klinik özelliklerinin ve evrelerinin dağılımı	43
Tablo 4.17. Hastaların sağkalım durumlarına göre klinik özelliklerinin dağılımı	43
Tablo 4.18. Hastaların sağkalım durumlarına göre laboratuvar bulgularının dağılımı	45
Tablo 4.19. Hastaların sağkalım durumuna göre sitogenetik özelliklerinin dağılımı	46
Tablo 4.20. Hastaların sağkalım durumuna göre görüntüleme bulgularının dağılımı	47
Tablo 4.21. Hastaların OKHN tedavisi ve sitogenetik risk değerlendirmesine göre sağkalım durumlarının dağılımı	48
Tablo 4.22. Hastaların klinik özelliklerine ve evrelerine göre ortalama sağkalım süreleri.....	49
Tablo 4.23. Hastaların sitogenetik özelliklerine göre ortalama sağkalım süreleri	51
Tablo 4.24. Hastaların görüntüleme bulgularına göre ortalama sağkalım süreleri	52
Tablo 4.25. Hastaların OKHN olma ve takibinde progresyon gösterme durumuna göre sağkalım süreleri	53
Tablo 4.26. Hastaların ortalama sağkalım süresine etki eden faktörlerin dağılımı	54
Tablo 4.27. Hastaların klinik özelliklerine ve evrelerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri.....	55
Tablo 4.28. Hastaların sitogenetik özelliklerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri	57
Tablo 4.29. Hastaların görüntüleme bulgularına göre progresyonsuz sağkalım süreleri	58
Tablo 4.30. Hastaların progresyonsuz sağkalım sürelerine etki eden faktörlerin dağılımı	59

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Multiple myelom, kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonu ve buna bağlı olarak aşırı immunglobulin üretimi ile seyreden ve kemiklerde litik lezyonlar, renal yetmezlik, hiperkalsemi ve anemi gibi çok çeşitli klinik bulgular gösterebilen bir plazma hücre diskrazisidir. Bu çalışmada kliniğimizde takip edilmiş olan MM hastalarının sitogenetik özelliklerinin hastalık prognozu ve seyri üzerindeki etkilerini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmada 1 Ocak 2016 ve 31 Aralık 2024 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğinde MM tanısı alarak kemik iliği aspirasyon biyopsi örneğinden sitogenetik analiz yapılmış olan 81 hastanın demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, kemik iliği aspirasyon biyopsi bulguları, FISH analizi sonuçları, görüntüleme bulguları, takip sürelerince aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları gibi verileri arşiv dosyalarından ve hastanemiz otomasyon sistemi üzerinden incelendi.

BULGULAR: Çalışmamıza dahil edilen 81 hastanın %48,1'i kadın, %51,9'u erkek idi ve hastaların tanı anında yaş ortalaması $63,79 \pm 10,19$ olarak tespit edildi. Hastaların %60,5'inde tanı anında en az bir komorbid hastalık mevcuttu ve en sık hipertansiyon izlendi. Hastalarımızda en sık görülen paraprotein alt tipinin IgG kappa olduğu görüldü. Sitogenetik analizlerine göre hastaların %76,5'inin standart riskli, %23,5'inin ise yüksek riskli olduğu saptandı ve en sık görülen anomalinin t(4;14) olduğu tespit edildi. Standart riskli hastalarda ortalama sağkalım süresi 33 ay ve progresyonsuz sağkalım süresi 26,5 ay olarak tespit edilmiş, bu sürelerin yüksek riskli hastalarda 19 ve 15 ay olduğu görülmüştür. OKHN yapılan hastaların median sağkalım süresi 32 ayken yapılmayan hastalarda bu sürenin 14,5 ayda kaldığı görülmüştür ve OKHN yapılan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi 25 ay iken OKHN gerçekleştirilememiş hastalarda bu sürenin 14,5 ay olduğu görülmüştür.

SONUÇ: Multipl miyelom hastalarında sitogenetik özellikler, hastalığın prognozunun belirlenmesi ve tedavi stratejilerinin oluşturulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Sitogenetik analizlerin, özellikle yüksek riskli hastaların erken dönemde belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının planlanması açısından değerli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multiple myelom, olog kemik iliği nakli, sitogenetik analiz

ABSTRACT

Prognostic value of genetic characteristics in multiple myeloma patients followed between 2016 and 2024 in the Hematology Department of Sakarya University Training and Research Hospital

AIM: Multiple myeloma (MM) is a plasma cell dyscrasia characterized by plasma cell infiltration in the bone marrow, leading to excessive immunoglobulin production and various clinical manifestations, including lytic bone lesions, renal failure, hypercalcemia, and anemia. This study retrospectively evaluates the impact of cytogenetic features on disease prognosis and progression in MM patients followed in our clinic.

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively analyzed 81 MM patients diagnosed at the Hematology Clinic of Sakarya University Training and Research Hospital between January 1, 2016, and December 31, 2024. Cytogenetic analysis was performed on bone marrow aspiration biopsy samples. Patient demographics, laboratory parameters, bone marrow biopsy findings, FISH analysis results, imaging data, treatments received, and treatment responses were collected from hospital records.

RESULTS: Among the patients, 48.1% were female and 51.9% were male, with a mean age of 63.79 ± 10.19 years. At diagnosis, 60.5% had at least one comorbidity, most commonly hypertension. The most frequent paraprotein subtype was IgG kappa. Cytogenetic analysis classified 76.5% as standard-risk and 23.5% as high-risk, with t(4;14) being the most common abnormality. The median overall survival (OS) was 33 months in standard-risk patients and 19 months in high-risk patients. Progression-free survival (PFS) was 26.5 and 15 months, respectively. Patients who underwent autologous stem cell transplantation (ASCT) had a median OS of 32 months and PFS of 25 months, compared to 14.5 months in non-ASCT patients.

CONCLUSION: Cytogenetic features are critical for prognosis and treatment planning in MM. Early identification of high-risk patients through cytogenetic analysis enables personalized treatment strategies.

Keywords: Autologous bone marrow transplantation, cytogenetic analysis, multiple myeloma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple myelom, kemik iliğinde plazma hücrelerinin aşırı çoğalması neticesinde paraproteinlerin üretiminin artmasına neden olan ve klinik olarak renal yetmezlik, anemi, hiperkalsemi, iskelet sistemi patolojileri ile prezente olabilen bir plazma hücre diskrazisidir (Goldschmidt, 2022).

Hematolojik kanserlerin yaklaşık %17'sini oluşturan MM, tüm maligniteler arasında da %1-2'lik bir orana sahiptir ve ileri yaşların hastalığı olarak bilinir. MM'da medyan tanı yaşı 69'dur (Siegel ve ark., 2019a).

Tedavi için günümüzde alkilleyici ajanlar, kortikosteroidler, lenalidomid, talidomid, bortezomib gibi yeni kemoterapötik ajanlar ve otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKHN) gibi çeşitli seçenekler mevcuttur. Ancak verilen tedavilere rağmen sağkalım süresinin 10 yıla kadar uzatılabildiği ifade edilse de halen tam kür sağlanamamakta ve sık nükslerle hastalık, seyrini sürdürebilmektedir (Maral ve ark., 2018).

MM'de sitogenetik özellikler, hastalık progresyonunun öngörülmesinde ve tedavi seçimlerinde önemli rol oynamaktadır (Lim ve ark., 2013). En sık karşılaşılan sayısal anomaliler trizomiler iken yapısal anomaliler ise translokasyonlardır (Sonneveld ve ark., 2016). Translokasyonlardan ise en sık karşılaşılan t(11;14) olup bunu t(4;14) ve t(14;16) takip etmektedir (Corre ve ark., 2015).

Sitogenetik özelliklerine göre t(4;14), t(14;16), t(14;20), amp(1q) veya del(17p) pozitifliği bulunan hastalar yüksek riskli; t(11;14), t(6;14) pozitifliği bulunan hastalarsa standart riskli olarak sınıflandırılmaktadır (Rajkumar, 2020a).

Hastalığın seyrinde heterojen sonuçlar elde edilmesi sağkalım süresinin oldukça değişkenlik göstermesi nedeniyle 2005 yılında prognozu öngörmek amaçlı serum β_2 mikroglobulin ve albümin düzeyine dayalı ISS evrelemesi geliştirilmiş, 2015'e gelindiğinde FISH analizinin kullanımının yaygınlaştırılması ile bu evrelemeye serum LDH düzeyi ve sitogenetik özellikler de eklenerek R-ISS evrelemesi elde edilmiştir (Palumbo ve ark., 2015).

Bu alışmada 1 Ocak 2016 ve 31 Aralık 2024 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve multiple myelom tanısı alarak kemik iliği aspirasyon biyopsisi örneğinden FISH analizi yapılan 81 hastanın, sitogenetik özelliklerinin prognoz ve sağkalım üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Multiple myelom, kemik iliğindeki plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ve immunglobulin (Ig) zincirlerinin aşırı üretimi sonucu gelişen malign bir hastalıktır. Ig'lerin birikimi ve anormal plazma hücrelerinin kemik iliğindeki diğer hücreler ile etkileşimi sonucunda anemi, iskelet sistemi lezyonları, enfeksiyona yatkınlık, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği gibi multisistemik sonuçlar doğurabilen bir hastalıktır (Kariyawasan ve ark., 2007).

Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), smoldering multiple myelom (SMM), semptomatik multiple myelom (MM) ve plazma hücreli lösemi, plazma hücre diskrazileri arasında yer almaktadır (Kazandjian, 2016).

2.2. Tarihçe

Tarihte ilk MM olgusunu 1844'de Samuel Solly bildirmiştir. Sırt ağrısı şikayeti nedeniyle tetkik edilen 39 yaşındaki ev hanımı Sarah Newbury'nin ölümüne kadar geçen 4 yıllık sürede sırt ağrısı, halsizlik, kemik deformitesi ve spontan gelişen kemik kırıkları görülmüş ve hastanın patolojik kemik lezyonlarına 'mollites ostium' adı verilmiştir (Kyle ve Vincent Rajkumar, 2008).

1845 yılında Londra'da yaşayan Thomas Alexander McBean adlı bir hastayı, Dr. Thomas Watson ve Dr. William Macintyre muayene etmişler ve kimyager Henry Bence Jones da hastanın idrarını analiz etmiştir. Bence Jones, idrarda tespit ettiği proteinüri türünü tanımlayarak, bu bulgunun hastalığın tanısındaki önemine ilk kez vurgu yapmıştır. (Kyle ve Steensma, 2011).

Multiple myeloma teriminin, ilk kez 1873'de multiple tümörü olan bir hasta için J. von Rustizky tarafından kullanılmasının ardından 1889 yılında Dr. Otto Kahler tarafından 46 yaşındaki anemisi, proteinürisi ve tekrarlayan kemik kırıkları olan olgu, ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Bundan dolayı 'Kahler Hastalığı' olarak da anılmaktadır (Kyle, 2000; Kyle ve Steensma, 2011).

2.3. Epidemiyoloji

Multiple myelom, tüm malignitelerin yaklaşık %1-2'sini ve hematolojik malignansilerin de yüzde 17'sini oluşturmaktadır (Siegel ve ark., 2019b). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Non-Hodgkin lenfomadan sonra en sık rastlanan ikinci hematolojik malignitedir (Brigle ve Rogers, 2017). Hastalığın yıllık insidansı 100.000'de yaklaşık olarak 4 ila 5'dir ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir (S. K. Kumar ve ark., 2017). Afrika kökenli Amerikalılar ve Afrikalılarda görülme sıklığı beyaz ırka göre iki ila üç kat daha fazladır (Kyle, Gertz ve ark., 2003a). Buna karşın Uzak Doğu ve Meksika kökenli kişilerde riskin daha düşük olduğu izlenmiştir (Waxman ve ark., 2010).

MM genel olarak ileri yaşlı yetişkinlerin hastalığıdır ve tanı anında medyan yaş 69 olarak belirtilmiştir. Hastaların yalnızca %2'si 40 yaşının altındayken tanı almaktadır (Kyle, Gertz ve ark., 2003a). Hastaların ortanca ölüm yaşı 75 ve beş yıllık sağkalım oranı ise yaklaşık olarak %52'dir (Owattanapanichve ark., 2018). Dünya genelinde yılda yaklaşık 160.000 yeni multiple myelom vakası tespit edildiği ve yılda 106.000 multiple myelom nedeni ölüm olduğu tahmin edilmektedir (Cowan ve ark., 2018). Erkek/kadın oranı 3:2 olarak belirlenmiştir (Siegel ve ark., 2020).

2.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

MM etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte hastalığın gelişiminde genetik ve çevresel çok çeşitli faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (Morgan ve ark., 2002). Uzun süreli pestisit ve endüstriyel kimyasal maddelere maruziyet neticesinde çiftçilerde MM görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (Perrottave ark., 2008). Hiroşima'da atom bombası sonrasında yüksek doz radyasyona maruz kalan kişilerin, radyasyona maruz kalmayanlara göre MGUS'tan MM'ye dönüşümünün hızlandığı gösterilmiştir (Neriishi ve ark., 2003). HIV, Human Herpes Virüs (HHV-8), herpes zoster virüs (HSV) enfeksiyonları da artmış multiple myelom riski ile ilişkili olarak bildirilmiştir (Alexander ve ark., 2007). Ayrıca vücut kitle indeksinde artış ile birlikte MM gelişme riski de artış göstermektedir (Lauby-Secretan ve ark., 2016).

Buna karşın birçok kanser türünün gelişimi ile yakından ilişkili bulunan tütün ürünlerinin, alkol tüketiminin ve asbest maruziyetinin MM ile ilişkisi görülmemiştir (Brown ve ark, 1992; Rota ve ark., 2014).

MM gelişme riskinin, birinci dereceden yakını MM olan kişilerde yaklaşık 3,7 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Lynch ve ark., 2001).

2.5. Patogenez

Öncül lenfoid kök hücre, kemik iliğinde tüm kan hücrelerini üreten pluripotent kök hücreden gelişir. Antikor sentezleyebilen plazma hücreleri de çeşitli antijenik uyarılar sonrasında lenfoid kök hücreden köken alan B lenfositlerden gelişir.

Plazma hücrelerinin gelişim sürecindeki en erken aşama Pro-B hücresi olarak bilinir. Bu hücre, immünoglobulin ağır zincir genlerinin düzenlenmesinden sonra pre-B hücresine dönüşür. Pre-B hücrelerinde, sitoplazmada IgM'nin ağır zincir komponenti olan μ zinciri gözlemlenebilir. Ardından, hafif zincir genlerinde düzenlenme gerçekleşir ve kappa (κ) ya da lambda (λ) hafif zincirleri sentezlenmeye başlar. Bu sürecin tamamlanmasının ardından, B hücresinin yüzeyinde IgM molekülü belirir. Yüzeyinde IgM taşıyan bu hücre, immatür B hücresi olarak adlandırılır (Alberts ve ark., 2002). İmmatür B hücreleri negatif seleksiyon sonrasında olgunlaşmasını tamamlayarak matür B hücrelerini oluştururlar. Matür B hücreleri henüz antijenle karşılaşmamıştır ve yüzeylerinde IgM ve IgD tespit edilebilir. Periferik kandaki B lenfositlerin çoğunluğunu oluştururlar ve periferik lenfoid organlarda antijenik uyarılara karşı Ig yapısında olan antikor gelişimi görevini üstlenen plazma ve bellek hücrelerine dönüşürler (Perez-Andres ve ark., 2010).

Multipl miyelom, karmaşık ve çok aşamalı süreçler dizinin sonucunda germinal merkezlerde terminal diferansiye olmuş, immunglobulin üreten, uzun ömürlü plazma hücrelerinin malign dönüşümü ile ortaya çıkan ve çoğunlukla asemptomatik premalign MGUS evresinden gelişen bir neoplazidir (Landgren ve ark., 2009). Ancak MGUS vakalarının çoğunluğu malign neoplazma dönüşmez. MM dışında, Waldenström makroglobulinemi, primer amiloidozis veya lenfoproliferatif bir bozukluğa da dönüşebilirler (Kazandjian, 2016).

Multiple myelomun gelişiminde çoğunlukla ilk basamak olan MGUS'u başlatan olay net olarak açıklanamamakla birlikte, antijenik stimülasyona karşı anormal bir plazma hücre tepkisinden kaynaklanan sitogenetik anormalliklerin sonucunda monoklonal immunglobulin üreten bir plazma hücre klonu ortaya çıkmakta ve bu anormal plazma hücre klonuna ilave genetik defektler veya kemik iliğindeki değişiklikler vasıtasıyla yapılan saldırılar sonucunda da MGUS'un MM'a ilerlediği düşünülmektedir (Fonseca ve ark., 2002; Rajkumar, 2009).

Multiple myelom karyotipe göre hiperdiploid (>46 kromozom) ve non-hiperdiploid olarak ayrılır. Vakaların %50-60 kadarını hiperdiploidiler meydana getirir. Hiperdiploidi tipik olarak bir veya daha fazla sayıda tek kromozomu içerir ve ilişkili kromozom trizomilerine neden olur. (3,5,7,9,11,15,21. kromozomlarda) Bu durum etkilenen kromozomun ifade ettiği genlerin aşırı ekspresyonu sonucunda, MGUS gelişimine neden olabilir.

Vakaların yaklaşık yarısı da immunglobulin rekombinasyonu esnasında oluşan translokasyonlardan kaynaklanır. Bu translokasyonlar 14q32 kromozomundaki immunglobulin ağır zincir (IgH) lokusunu etkiler ve IgH lokusunun yanına bir onkogenin yerleşmesine, böylelikle etkilenen onkogenin anormal ifade edilerek MGUS oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir (Boyle ve ark., 2014).

2.6. Klinik Bulgular

Multiple myelomda klinik bulgular, sıklıkla plazma hücrelerinin kemiğe ve diğer organlara infiltrasyonu ile veya monoklonal immünglobulin birikimine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Kyle, Gertz, ve ark., 2003b). Hastalar kemik ağrısı, halsizlik, ciltte kolaylıkla meydana gelen morarmalar, kanama, tekrarlayan enfeksiyonlar, anemi, hiperkalsemi, renal hasar, litik iskelet lezyonları, hiperviskozite ve hipogamaglobulinemi gibi çok çeşitli ve nonspesifik semptom ve bulgular ile başvuruda bulunabilirler (Dispenzieri ve Kyle, 2005a). Hastalığın komplikasyonları genellikle "CRAB" şeklinde kısaltılmaktadır. Bu kısaltma hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonlarını ifade eder. CRAB bulgularının varlığı multiple myelom için klinisyenin tanısall şüphesini arttırmalıdır (Eslick ve Talaulikar, 2013).

Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %20'sinde belirgin semptom izlenmez ve tanı, rutin tetkikler sırasında tespit edilen laboratuvar anormallikleri sonucunda konur (Hoffman ve ark., 2017).

2.6.1. Anemi

Anemi; multiple myelom seyrinde en sık karşılaşılan bulgudur ve başvuru sırasında hastaların %40 ila %73'ünde 12 g/dL'den daha düşük hemoglobin konsantrasyonu görülmektedir. Anemi çoğunlukla kemik iliğinin infiltrasyonu neticesinde gelişir ve normositik, normokromik anemi olarak karşımıza çıkar (Kyle, Gertz, ve ark., 2003c). Ayrıca MM hastalarında artan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi proinflatuar sitokinlerin artışı da eritropoezi inhibe ederek anemi gelişmesinde rol oynar (Greenbergve ark., 1990). MM seyrinde interlökin-6 (IL-6) düzeylerinde de belirgin artış gözlenmekte olup bu durum, hepsidin düzeyinin yükselmesine, dolayısıyla bağırsaktan demir emiliminin azalmasına neden olarak neticede anemi gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Banaszkiewicz ve ark., 2019). Diğer taraftan hastalarda MM ile ilişkili böbrek yetmezliği bulunması durumunda da serum eritropoietin üretimi azalmakta ve bu durum eritropoezin baskılanması sonucunda aneminin derinleşmesine neden olmaktadır (VanderWall ve ark., 2013).

2.6.2. Kemik bulguları

Kemik patolojileri, MM hastalarının yaklaşık üçte ikisinde tanı anında izlenmekte ve önemli düzeyde mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (Zamagni ve ark., 2019). MM hücreleri, osteoklastların aktivitesini artırırken aynı zamanda osteoblastların olgunlaşmasını engeller. Bu dengesizlik sonucunda kemik dokusunun mineral yoğunluğu azalır ve kemikte litik lezyonlar oluşur. (Podar ve ark., 2009).

Hastaların yaklaşık yarısı kliniğe kemik ağrısı ile başvurmakta ve MM tanılı hastalarda, meme, prostat ve akciğer maligniteleri gibi sık kemik metastazı yapan kanserlere göre daha yüksek patolojik kırık oranları (%43) izlenmektedir (F. Saad ve ark., 2007). Patolojik fraktürler çoğunlukla torasik veya lomber vertebralarda görülmekte ve patolojik fraktür gelişen hastalar %20 artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir (Lecouvet ve ark., 1997).

2.6.3. Böbrek yetmezliği

Böbrek hasarı, multipl miyelom tanısı konan hastaların yaklaşık yarısında görülmekte olup, genellikle kötü bir hastalık gidişatıyla ilişkilendirilmektedir. Tanı konulduğunda hastaların %19'unda tahmini glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk/1.73 m²'nin altında bulunmakta, bu grubun %8'inde ise böbrek replasman tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. MM, son dönem böbrek yetmezliğine yol açan maligniteler arasında en yaygın olanıdır (Ying ve ark., 2019).

MM'da böbrek hasarı plazma hücrelerinden üretilen artmış monoklonal Ig veya Ig fragmanları nedeniyle oluşur ve en sık görülen histolojik tanılar kast nefropatisi ve akut tübüler nekrozdur (ATN) (Leung ve Behrens, 2012). Hafif zincirler sağlıklı kişilerde glomerüller tarafından süzülür ve nefronun proksimal tübüllerinde yeniden emilir ancak MM'lu hastalarda artan hafif zincir üretimi nedeniyle böbreğin reabsorbsiyon kapasitesi aşılabılır ve 100 mg-20 g/gün arası değişen proteinüri düzeyleri görülebilir (Montseny ve ark., 1998). Ayrıca MM hastalarında renal hasara neden olan risk faktörleri arasında hiperkalsemi, dehidratasyon, hiperürisemi, radyokontrast maddeler, non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), bifosfanatlar ve lenalidomid gibi nefrotoksik ilaçların kullanımı da sayılabilir (Wanchoo ve ark., 2017).

2.6.4. Hiperkalsemi

Kemik demineralizasyonu sonucu meydana gelen hiperkalsemi, hastaların %18 ila %30'unda görülen metabolik bir komplikasyondur (Kyle, Gertz ve ark., 2003d). Kemik demineralizasyonuna primer olarak tümörün indüklediği makrofaj inflamatuvar protein -1 α (MIP-1 α), tümör nekrozis faktör ve RANKL (Receptor activator of NF-7 κ B ligand) gibi sitokinler neden olur (Oyajobi, 2007). Böbrek yetmezliği ve kalsiyumun renal tübülerden geri emilinde artış olması da hiperkalsemiye katkıda bulunur (Laubach ve ark., 2016).

Klinik bulgular, serum kalsiyum düzeyine göre değişmektedir. Hastalar başvuru esnasında asemptomatik olabileceği gibi, bulantı, kusma, poliüri, polidipsi, konstipasyon, bilinç değişikliği, hiperkalsemik krize kadar uzanan çok çeşitli klinik bulgular gösterebilirler (Oyajobi, 2007).

2.6.5. Enfeksiyon

MM hastalarında hipogammaglobulinemi nedeniyle *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* gibi kapsüllü bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların gelişme riski artar ve B hücreli immün yetmezlik sıkça izlenir (Backhaus ve ark., 2016). Malign hücreler tarafından salınan IL-6 ve IL-10 gibi sitokinler de Th1/Th2 oranında dengesizliğe neden olarak defektif bir Th1 yanıtına neden olurlar (Frassanito ve ark., 2001). Diğer taraftan lenfopeni ve kemik iliği infiltrasyonu sonucunda gelişen nötropeni de hastaların enfeksiyonlara yatkınlığını arttır (Schütt ve ark., 2006). Tedavide kullanılan ajanların immunsupresif etkileri de enfeksiyon gelişimi ve mortalite yönünden göz önünde bulundurulmalıdır (Balmaceda ve ark., 2021).

Özellikle tanı sonrası ilk 3 ay enfeksiyon yönünden oldukça riskli bir dönemdir. Bu dönemde görülen bakteriyel enfeksiyonlar erken ölümlerin yaklaşık %50'si ile ilişkilendirilmiştir. Çoğunlukla akciğer ve genitoüriner sistem enfeksiyonları ile karşılaşılırken, en sık enfeksiyon etkenleri bakteriyel etkenler olarak tespit edilmiştir. Bakteriyel etkenler içinde ise en sık olarak *Escherichia coli* ile karşılaşılmuştur (Allegra ve ark., 2021).

2.6.6. Nörolojik bulgular

MM hastalarında nadiren de olsa, ekstradural omurilik baskısı, ekstremiteler plazmositomlar ya da omurga kemiklerindeki kırıklara bağlı olarak bel ağrısı, idrar kaçırma, bağırsak fonksiyon bozuklukları, kas güçsüzlüğü gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Ayrıca, hiperkalseminin sonucunda hissedilen uyuşukluk, bitkinlik, zihinsel ve duygusal durum değişiklikleri; hiperviskoziteye bağlı olarak ise baş ağrısı, baş dönmesi, denge kaybı (ataksi), görme bozuklukları (retinopati), bilinçte bulanıklık gibi nörolojik şikayetler gözlenebilir (Angelova ve ark., 2019). Radikülopati, MM hastalarında nörolojik açıdan en sık görülen komplikasyondur ve en çok torasik ya da lumbosakral bölgede izlenir (Dispenzieri ve Kyle, 2005b). Periferik nöropati de nadiren görülmekle birlikte karşılaşılan hastalarda sıklıkla AL tip amiloidoz ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bortezomib, talidomid gibi tedavi ajanlarının yan etkisi olarak da periferik nöropati izlenebilir (Richardson ve ark., 2009; Terpos ve ark., 2015).

2.6.7. Hiperviskozite

MM'da plazma hücreleri aracılığı ile sentezlenen paraproteinlerin artması nedeniyle serum viskozitesinde artış ve nadir görülen bir tablo olarak “hiperviskozite sendromu” meydana gelebilir. Bu tablo tümör yükü ile ilişkilidir ve genellikle IgM tipi myelom ile ilişkilidir. Klinik olarak oronazal kanamalar, bulanık görme, nörolojik semptomlar, konjestif kalp yetmezliği, konfüzyon gibi bulgular görülür (Debureau ve ark., 2022). Hiperviskozite sendromunun acil tedavisinde paraproteinleri uzaklaştırarak semptomları hafifletmek amaçlı acil plazmaferez tedavisi önerilir (Crawford ve ark., 1985).

2.6.8. Ekstramedüller bulgular

Plazmositom, plazma hücrelerinin kemik iliği haricinde bir yerde lokalize olmasıdır. Hastalığın seyri sırasında yaklaşık olarak %30 oranında izlenir ve prognozu kötüleştirdiği tespit edilmiştir. Öyle ki, ekstramedüller nüks ile başvuran hastalarda medyan sağkalım altı aydan daha az olarak gösterilmiştir (Touzeau ve Moreau, 2016a).

Ekstramedüller tutulum izlenen hastalarda yumuşak doku kitleleri büyüme faktörleri ile ilişkili olarak sıklıkla vertebra, kaburga, kafatası, sternum gibi bölgelerde görülür. Daha az sıklıkla ise hematojen yayılım ile ilişkili olarak lenf nodu, deri, karaciğer, meme, böbrek ve santral sinir sisteminde de görülebilir (Bladé ve ark., 2011).

2.7. Laboratuvar Bulguları

Multiple myelomdan şüphelenilen hastalardan ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrasında tanıya, prognoz ve organ tutulumlarını değerlendirmeye yönelik hemogram, periferik kan yayması incelemesi, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve elektrolit düzeylerini içeren biyokimyasal analiz, anemi parametreleri, total protein, albümin, β_2 mikroglobulin, laktat dehidrogenaz (LDH) gibi evrelemeye yönelik tetkikler, kantitatif serum immunglobulin düzeyleri (IgA,G,M), serum ve 24 saat biriktirilen idrarda protein ve immunfiksasyon elektroforezleri, serumda serbest kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri, kemik iliği biyopsisi ve radyolojik görüntülemeler planlanmalıdır (Gerecke ve ark., 2016; M. Dimopoulos ve ark., 2011).

Hemogramda anemi, trombositopeni, lökopeni gibi bulgular izlenebilir. Hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) tipik olarak artmıştır ve periferik kan yaymasında en sık rulo formasyonunda eritrositler karşımıza çıkar (Kyle, Gertz ve ark., 2003d).

Biyokimyasal incelemede hastaların yaklaşık dörtte birinde esnasında serum kreatinin değeri, 2 mg/dL'nin üzerindedir. Şüphelenilen hastalarda böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit değerleri, tam idrar analizi böbrek tutulumu açısından değerlendirilmelidir (Dispenzieri ve Kyle, 2005a).

Hastaların %10'unda artmış hücre döngüsü neticesinde ürik asit ve laktat dehidrojenaz (LDH) artışı karşımıza çıkmakta ve yüksek LDH düzeyleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca miyelom mikroçevresi tarafından salgılanan IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler nedeniyle de düşük serum albümin düzeyleri ile karşılaşmaktadır (Palumbo ve ark., 2015).

Hastaların %75'inde tanı anında serumda beta-2 mikroglobülin düzeyi artmış olarak tespit edilir ve beta-2 mikroglobülin düzeyi prognoz açısından önemli bir göstergedir (Kyle, Gertz, ve ark., 2003d). Hastaların yaklaşık üçte birinde yaşamı tehdit eden düzeylere kadar ulaşabilen hiperkalsemi saptanmaktadır (Oyajobi, 2007).

MM hastalarının çoğunda, malign plazma hücreleri tarafından üretilen ve dolaşıma salınan M-proteini bulunur. Bu protein; serum serbest hafif zincir (SHZ) analizi, serum protein elektroforezi (SPE), idrar protein elektroforezi (İPE) ile birlikte serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi (SİE ve İİE) yöntemleri kullanılarak tespit edilebilir. Hastaların yaklaşık %80'inde SPE testinde belirgin bir bant veya pik gözlemlenir (Kyle, Gertz ve ark., 2003d; Mikhael ve ark., 2013). Serbest hafif zincir ölçümü (SHZ), serumdaki kappa ve lambda hafif immünoglobulin zincirlerini tespit eder ve serumda normal kappa/lambda oranı 0.26 ila 1.65 aralığındadır. Anormal kappa/lambda hafif zincir oranları MM hastalarında yaklaşık %90 oranında karşımıza çıkar (Snozek ve ark., 2008).

Hastalık tipinin belirlenmesi için kantitatif serum immunglobulin (IgG, IgA, IgM) düzeyleri istenmeli ve bu düzeyler %52 IgG, %21 IgA, %16 kappa veya lambda hafif zincir (Bence-Jones proteinürisi), %2 IgD, %2 biklonal gammopati, %0,5 IGM ve

%0,5 oranında negatif (nonsekretuar veya oligosekretuar MM) olarak karşımıza çıkmaktadır (Kyle, Gertz ve ark., 2003d).

2.8. Kemik İliği Biyopsisi Bulguları

Kemik iliği biyopsisi, MM şüphesi olan hastalarında tanısal açıdan büyük önem taşımaktadır ve kemik iliğinde %10 ve üzerinde klonal plazma hücresi tespit edilmesi MM tanısı için önem arz etmektedir (Rajkumar ve ark., 2014a).

Kemik iliğinde aspirasyon biyopsi örneğinde %60'ın üzerinde plazma hücresi tespiti ise diğer bulgulardan bağımsız olarak MM tanısının konulmasını sağlar (Rajkumar ve ark., 2012). Ayrıca kemik iliği biyopsi materyalinden plazma hücre interfaz (FISH) tekniği ile del 17p, t(4;14), t(11;14), t(14;16), 1q21 amplifikasyonu, 1p anormallliği çalışılması risk belirlenmesinde ve prognoz tayininde önemlidir (Türk Hematoloji Derneği, 2020).

2.9. Görüntüleme Bulguları

Multiple myelom tanı ve tedavi izleminde tüm vücut düşük dozlu BT (TVDD-BT), PET-BT (pozitron emisyon tomografisi) veya tüm vücut MR gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır (Hillengass ve ark., 2019). Bu üç görüntüleme de MM'de iskelet lezyonlarının tespitinde direkt radyografilerden daha başarılıdır.

TVDD-BT; hızlı, erişilebilir, etkin ve nispeten ucuz oluşu ile kemik taramaları için standart bir görüntüleme olarak kullanılabilir ancak fokal kemik iliği lezyonlarının ve omurilik basısının tespitinde MR kadar duyarlı değildir (M. A. Dimopoulos ve ark., 2015). PET-BT ise ekstremiteler tutulumunun tespitinde diğer yöntemlere kıyasla daha güvenilir olup günümüzde tanı ve tedavi aşamalarında en çok kullanılan yöntemdir (Dammacco ve ark., 2015; Hillengass ve ark., 2019).

2.10. Tanı, Evreleme ve Prognoz

Hastalığın, çoğunlukla tanı öncesinde önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) denen ve %1 oranında multiple myeloma ilerleyebilen premalign bir dönem ile başladığı düşünülmektedir. MGUS, serumda 3g/dl'nin altında monoklonal proteinin bulunması, kemik iliğinde %10 plazma hücre varlığı, proliferatif sürece sekonder uç organ hasarının (litik lezyon, anemi, hiperkalsemi, renal hasar) bulunmaması ile

tanımlanmaktadır (Rajkumar, 2016b). MGUS'un Non-IgM MGUS, IgM MGUS ve Hafif Zincir MGUS olmak üzere 3 klinik alt tipi bulunur (Landgren ve ark., 2009).

Non IgM MGUS; serum monoklonal protein (Ig M dışı) düzeyinin 3 g/dl'den düşük olması, kemik iliği plazma hücre oranının %10 altında olması ve idrar monoklonal protein düzeyinin 500 mg/gün'den düşük olması kriterleri ile tanımlanır ve en sık izlenen alt tiptir (Kyle ve ark., 2002; Rajkumar, 2016b).

IgM MGUS tanısı için belirlenen ölçütler ise; serum M proteini (IgM) seviyesinin 3 g/dl'nin altında olması, kemik iliğinde lenfoplazmositer hücre oranının %10'dan az olması ve B semptomları, anemi, hiperviskozite, organomegali ya da lenfadenopati gibi klinik bulguların bulunmamasıdır. Bu kriterlere uyan IgM MGUS olguları, tüm MGUS vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (Kyle, Therneau ve ark., 2003; Rajkumar, 2016b). Diğer MGUS alt tiplerine kıyasla MM'a progrese olma olasılığı en yüksek olan alt tip IgM MGUS'dur (Landgren ve ark., 2009; Rajkumar, 2016b).

Hafif zincir MGUS ise anormal serum serbest zincir (FLC) oranı görülmesi (kappa artışı halinde >1.65 , lambda artışı halinde ise <0.26 değerleri tespit edilmesi), kemik iliğinde %10'dan daha az plazma hücresi bulunması, idrarda M protein düzeyinin 500 mg/gün'den daha düşük olması, immunfiksasyon elektroforezinde immünglobulin ağır zincir atılımı olmaması ve herhangi bir uç organ hasarı görülmemesi kriterleri ile tanımlanmıştır (Dispenzieri ve ark., 2010; Rajkumar, 2016b).

Yüz hastada 10 oranında multiple myeloma dönüşebilen diğer bir öncül durum ise Smoldering Multiple Myelom (SMM) olup hem MGUS'da hem de SMM'de hastaların yakın takibi gereklidir. SMM; serum monoklonal protein seviyesinin 3 g/dl ve üzerinde olması, idrarda monoklonal protein miktarının 500 mg/gün ve üzerinde olması ve/veya kemik iliğinde %10 ila %60 arası plazma hücre görülmesi, uç organ hasarı ve amiloidoz görülmemesi olarak tanımlanır (Rajkumar, 2016b).

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) 2014 yılında MM tanı kriterlerinde güncellemeler yaparak myelom tanımlayıcı CRAB bulgularına SLİM bulgularını da eklemiştir ve böylece aşağıdaki tanı kriterleri ortaya çıkmıştır:

-Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10 ve üzerinde bulunmalı veya biyopsi ile ekstrasellüler plazmositom tespit edilmiş olmalıdır.

-Myelom tanımlayıcı olaylardan (CRAB ve SLİM) bir veya daha fazlası bulunmalıdır.

CRAB bulguları:

-(C) Hiperkalsemi; serum kalsiyum düzeyinin laboratuvar üst referans düzeyinin en az 1 mg/dl (>0.25 mmol/L) üzerinde tespit edilmesi veya plazma kalsiyum düzeyinin 11 mg/dl (2.75 mmol/L) üzerinde olması

-(R) Böbrek yetmezliği; kreatin klirensinin 40 ml/dk altında tespit edilmesi veya serum kreatinin 2 mg/dl'nin (>177 μ mol/L) üzerinde tespit edilmesi

-(A) Anemi; hemoglobin seviyesinin normalin alt düzeyinin en az 2 g/dl altında olması veya hemoglobin seviyesinin 10 g/dl' den düşük olarak tespit edilmesi

-(B) Kemik lezyonları; tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya birden fazla osteolitik lezyonun tespit edilmesi

SLİM bulguları:

-(S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranının yüzde 60 ve üzerinde tespit edilmesi

-(Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranının 100 ve üzerinde olması

-(M) Tüm vücut MR'da birden fazla 5 mm veya daha büyük odak tespit edilmesi (Rajkumar ve ark., 2014b).

Yeni tanı alan hastaların %6-8'inde, MM seyri esnasında da hastaların %20-%30'unda tüm vücut BT, MR veya PET-BT gibi görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen ve plazma hücrelerinin kemik iliği haricinde bir yerde tespit edilmesi olarak tanımlanan ekstramedüller myelom; plazma hücreli lösemi, soliter plazmositom, kemik ilişkili plazmositom ve extramedüller hastalık olmak üzere 4 alt hastalık çeşidini içerir.

Kemiğin kortikal bütünlüğünün hasar görmesi neticesinde kemik iliğinden kemik ilişkili plazmositom meydana gelmektedir. Kemik iliğinin dışındaki bir bölgeden

hematojen yolla plazma hücrelerinin yayılması neticesinde de ekstramedüller hastalık meydana gelir (Weber, 2005).

Ekstramedüller myelom oldukça kötü prognoza sahip olup MM tedavisi altındaki hastaların ekstramedüller nüks ile başvurması sağkalımın 6 aydan kısa olacağını düşündürür. Tespit edilen yumuşak doku kitleleri sıklıkla kafatası, vertebra, kaburga, sternum gibi bölgelerde, daha nadir olarak da deri, lenf nodu, böbrek, karaciğer, meme, plevra ve santral sinir sisteminde, kemik fraktür hatlarında veya cerrahi skar bölgelerinde yerleşmiştir (Bladé ve ark., 2011).

Soliter plazmositom, sistemik yayılım olmaksızın plazma hücrelerinin lokalize infiltrasyonu olarak tanımlanır. Tanı kriterleri ise; kemik veya yumuşak dokudan alınan biyopsi sonucunda tespit edilmiş tek plazmositom varlığı, radyolojik görüntülemelerde primer lezyon dışında ek tutulumun bulunmaması, uç organ hasarı bulunmaması ve kemik iliğinde plazma hücre artışı izlenmemesidir (Touzeau ve Moreau, 2016b).

Plazma hücreli lösemi ise, periferik kandaki plazma hücre oranının %5 veya daha fazla olması ya da plazma hücre sayısının 500/mikroL'den fazla olması ile tanı alan oldukça agresif seyirli bir hastalıktır (de Larrea Cve ark., 2021).

1975'de MM hastalarında tümör yükünü belirleyebilmek amacıyla Durie-Salmon evreleme sistemi ortaya konmuştur (B. G. Durie ve Salmon, 1975a). 2005 yılında ise uluslararası myelom çalışma grubu tarafından serum beta-2 mikroglobulin ve albuminin kullanıldığı Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) geliştirilmiştir (Kyle ve Rajkumar, 2009). 2014 yılında da LDH ve sitogenetik özelliklerin eklenmesiyle Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) geliştirilmiş olup prognostik açıdan değerli bir yol gösterici olmuştur (Weber, 2005).

Durie Salmon evreleme sistemi Tablo 2.1.'de, Uluslararası evreleme sistemi Tablo 2.2.'de ve Revize uluslararası evreleme sistemi Tablo 2.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Durie-Salmon evreleme sistemi (B. G. Durie ve Salmon 1975b'den değiştirilerek kullanılmıştır).

Evre I	Evre II	Evre III
Aşağıdaki kriterlerin tümü sağlanmalıdır	Evre I ve Evre III haricinde kalan hastalar	Aşağıdaki kriterlerden en az biri sağlanmalıdır
-Hemoglobin 10 gr/dL üzerinde olması		-Hemoglobin 8,5 gr/dL'den düşük olması
-Kalsiyum düzeyinin 12 mg/dL altında veya normal referans aralığında bulunması		-Kalsiyum 12 mg/dL'nin üzerinde olması
-Normal kemik grafisi ya da soliter kemik plazmositomu ya da yalnızca osteoporoz görülmesi		-3 ya da daha çok litik lezyon görülmesi
-Düşük M proteini (IgG<5 gr/dL, IgA<3 gr/dL, 24 saat toplanan idrarda hafif zincir miktarı <4gr/gün)		- Artmış M protein düzeyi (IgG>7 gr/dL; IgA>5 gr/dL, 24 saat toplanan idrarda hafif zincir düzeyi >12gr/gün)

Serum kreatinin <2mg/dL ise A, kreatinin >2mg/dL ise B olarak adlandırılır (B. G. Durie ve Salmon 1975b).

Tablo 2.2. Uluslararası evreleme sistemi (ISS) (Greipp ve ark., 2005'ten değiştirilerek kullanılmıştır).

Evre I	Evre II	Evre III
Serum β 2 Mikroglobulin düzeyinin 3,5 mg/L'den düşük ve Serum Albümininin 3,5 gr/dL'den yüksek olması	Evre I ve Evre III haricinde kalan hastalar	Serum β 2 Mikroglobulin düzeyinin 5,5 mg/dL ve üzerinde olması

Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS);

ISS evre gruplarına ek olarak aşağıdaki kriterlerin de değerlendirmeye eklenmesi ile revize edilmiştir (Palumbo ve ark., 2015).

- İnterfaz FISH ile kromozomal anomaliler

Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı

Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu

-Serum LDH düzeyi normal ya da yüksek olması (laboratuvar alt-üst referans değerleri kriter alınarak)

Tablo 2.3. Revize uluslararası evreleme sistemi (R-ISS) (Rajkumar, 2020a'dan değiştirilerek kullanılmıştır).

Evre I	Evre II	Evre III
ISS evre I ve interfaz FISH ile standart riskte kromozomal anomaliler ve normal LDH düzeyleri	ISS Evre I ve Evre III haricinde kalan hastalar	ISS evre III'e ilaveten ya interfaz FISH ile yüksek riskte kromozomal anomaliler veya yüksek LDH düzeyleri

Heterojen bir klinik seyir gösteren multiple myelomda bazı hastalar organ disfonksiyonlarının içeren oldukça gürültülü bir tabloyla karşımıza çıkarken bazı hastalarda daha yavaş seyirli bir klinik tablo karşımıza çıkabilir (S. K. Kumar ve ark., 2014). Hastalığın prognozu; evre, hasta ilişkili faktörler, hastalık ilişkili faktörler, tedaviye uygunluk ve yanıt gibi faktörlere bağlıdır (Russell ve Rajkumar, 2011).

1985 ve 1998 yılları arasında Mayo Clinic'te 1027 MM hastasının tarandığı bir çalışmada ECOG performans değerinin 3 veya 4 olması, hasta yaşının 70 ve üzerinde olması, serum albümin düzeyinin 3 gr/dl altında olması, serum kreatin değerinin 2 mg/dl ve üzerinde olması, platelet sayısı 150.000/microL altında olması, beta-2 mikroglobulin düzeyinin 4 mg/L'den yüksek olması, serum kalsiyum seviyesinin 11 mg/dl ve üzerinde olması, hemoglobin 10 gr/dl altında olması, kemik iliğinde tespit edilen plazma hücre sayısının %50 ve üzerinde olması kötü prognoza neden olan hasta ilişkili faktörler olarak tanımlanmıştır (Kyle, Gertz ve ark., 2003d).

Multiple myelom, ortanca yaşı 66-70 olması nedeniyle doğrudan geriatrik popülasyonu etkilemekte bu nedenle tedavi seçenekleri oluşturulurken tedaviye uygun veya kırılğan olan hastaların tespiti büyük önem taşımaktadır. Tedaviye uyumlu olan hastaların agresif tedavileri tolere etme olasılıkları daha yüksek iken, kırılğan hastalarda agresif tedaviler toksisite riskini arttırmaktadır (Isaacs ve ark., 2020; Mian ve ark., 2018).

1960 yılında Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), hastaların günlük aktivitelerini bağımsız şekilde sürdürebilme ve çalışma kapasitesini değerlendirmek amacıyla bir performans skorumlama sistemi geliştirmiştir. Bu sistem, hastanın herhangi bir desteğe ihtiyaç duyup duymadığını da göz önünde bulundurarak genel işlevselliğini sınıflandırmayı amaçlamaktadır (Buccheri ve ark., 1996).

ECOG performans skoru Tablo 2.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. ECOG performans skoru (Buccheri ve ark., 1996'dan değiştirilerek kullanılmıştır).

0	Normal fiziksel aktivite yapabilir,
1	Semptomatik, hafif fiziksel aktiviteleri yapabilir.
2	Günün yarısını yatakta geçirir fakat özbakımını yapabilir.
3	Günün yarısından fazlasının yatakta geçirir ve kendi bakımının tamamını yapamaz.
4	Günün tümünde yatağa bağımlıdır ve hiçbir bakımını kendi yapamaz.

Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), 1984'de New York Hospital'a 1 ayda başvurmuş olan 604 hastanın 1 yıllık sağkalımına göre anlamlı olan komorbid durumlar puanlanarak ortaya çıkarılmıştır. Toplam puan her bir komorbid durum puanının toplamından oluşur ve kırk yaş üzerindeki hastalarda her 10 yıl için toplama bir puan eklenir (Charlson ve ark., 1987). Ölçek skoru ile 10 yıllık sağkalım arasında korelasyon izlenmiştir (Mohile ve ark., 2018).

Charlson komorbidite indeksi Tablo 2.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Charlson komorbidite indeksi (Charlson ve ark., 1987'den değiştirilerek kullanılmıştır).

Komorbidite	Ağırlıklı puan
Diyabet, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, demans, kronik akciğer hastalığı, konnektif bağ doku hastalığı, peptik ülser, hafif karaciğer hastalığı	1
Hemipleji, orta veya ağır böbrek yetersizliği, diyabetes mellitus, (hedef organ hasarı gelişen hastalar) onkolojik malignite, hematolojik malignite	2
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör, AIDS	6

Hastalığa özgü faktörler ise ISS evresi, R-ISS evresi, kötü prognoz ile ilişkilendirilen sitogenetik anomalilerin varlığı, serumda yüksek LDH düzeyi, plazmoblastik hücre morfolojisi, plazma hücre proliferasyon hızında artış, tanı esnasında böbrek hasarı, 400 hücre/mikrolitre üzerinde plazma hücre sayısı, ekstramedüller plazmositom veya plazma hücreli lösemi, optimal tedaviye rağmen gelişen erken nüksler, tedavi sonrası minimal rezidü hastalık, indüksiyon tedavisine yetersiz yanıt (Rajkumar, 2020b).

Multiple myelomda genetik analizler hastalığın prognozunun öngörülmesinde ve etkin tedavinin planlanmasında büyük önem taşır (Fonsecave ark., 2009). Kemik iliği FISH çalışmaları sonucunda elde edilen verilere göre 100 hastada 40 oranında trizomilerle karşılaşılırken, diğer hastaların bir kısmında ise en sık immunglobulin ağır zincir (IgH) translokasyonları görülmektedir. Trizomi ve translokasyonlar primer sitogenetik anomaliler olarak adlandırılırlar ancak bunlara 1q kazanımı [amp(1q)], del(1p), del(17p), del(13q) RAS mutasyonları ve MYC translokasyonları gibi sitogenetik değişiklikler de eşlik edebilir (Rajkumar, 2016a). Tablo 2.6.'da çeşitli sitogenetik anomalilerin multiple myelom hastalarında görülme sıklığı ve prognoz üzerindeki etkileri gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Sitogenetik değerlendirme ve prognoz ilişkisi (Rajan ve Rajkumar, 2015a'dan değiştirilerek kullanılmıştır).

Sitogenetik anormallik	Etkilenen genler	Multiple myelomda görülme sıklığı	Prognoz
Trizomiler	1,13,21. kromozomlar haricindeki tek sayılı kromozomlar	%40-50	Standart risk, ortalama sağkalım 7-10 yıl Lenalidomid bazlı tedaviye iyi yanıt verir
t(11;14) (q13;q32)	CCND1	%15	Standart risk, ortalama sağkalım 7-10 yıl
t(6;14) (p21;q32)	CCND3	%5	Standart risk, ortalama sağkalım 7-10 yıl
t(4;14) (p16;q32)	FGFR3 ve MMSET	%15	Yüksek risk, ortalama sağkalım 5 yıl, erken dönemde otolog kemik iliği nakli ve ardından bortezomib bazlı konsolidasyon tedavisi gerekli
t(14;16) (q32;q23)	c-MAF	%5	Yüksek risk, ortalama sağkalım 5 yıl
t(14;20) (q32;q11)	MAFB	%1	Yüksek risk, ortalama sağkalım 5 yıl, erken dönemde otolog kemik iliği nakli ve ardından bortezomib bazlı konsolidasyon tedavisi gerekli
Amp (1q21)	CKS1B	%35-40	Yüksek risk, ortalama sağkalım 5 yıl, erken dönemde otolog kemik iliği nakli ve ardından bortezomib bazlı konsolidasyon tedavisi gerekli
Del (17p)	TP53	%10	Yüksek risk, ortalama sağkalım 5 yıl, erken dönemde otolog kemik iliği nakli ve ardından bortezomib bazlı konsolidasyon tedavisi gerekli
İzole monozomi 13 veya izole monozomi 14	RB1	%45-50	Prognoza etkisi net olarak belirlenememiş
Normal sitogenetik inceleme			Standart risk, muhtemel düşük tümör yükü, ortalama sağkalım 7-10 yılın üzerinde

Yüksek riskli genetik anomalilerin herhangi ikisine birden sahip olan hastalar double-hit MM, herhangi üçüne birden sahip olanlar ise triple-hit MM olarak tanımlanır.

2.11. Tedavi

Son yıllarda hedefe yönelik tedavi seçeneklerindeki gelişmeler, çoklu kemoterapötiklerin kullanıldığı kombinasyon tedavileri ve otolog kök hücre nakli (OKHN) ile ilgili atılımlar sayesinde MM hastalarının ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerinde umut vadeci gelişmeler izlenmektedir (Ghandilive ark., 2021). Hastaların yönetiminde sistemik kemoterapötikler, hastalığın bulgularının ve tedavi komplikasyonlarının önlenmesinde de destek tedavi ajanları kullanılır (Rajkumar, 2011).

Terapötik tedavide alkilleyici ajanlar (melfalan, siklofosfomid) ve kortikosteroider (deksemetazon, prednizolon) uzun yıllardır kullanılmakta olup immünmodülatör ilaçlar, (talidomid, pomalidomid, lenalidomid) proteazom inhibitörlerinin (bortezomib, karfilzomib, iksazomib) yanısıra histon 21 deasetilaz inhibitörleri (panobinostat) ve elotuzumab, (SLAMF7) daratumumab, isatuksimab (CD38) gibi monoklonal antikorlar, exportin-1 inhibitörü (selinexor) gibi yeni tedavi ajanları da kullanıma girmiştir (Goldschmidt, 2022).

Tablo 2.7.'de multiple myelom tedavisinde kullanılan ajanlar, etki mekanizmaları ve sık görülen ilaç yan etkileri gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Multiple Myelom tedavisinde kullanılan ajanlar (Rajkumar ve Kumar, 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır).

Ajan	Kullanım dozu	Etki mekanizması	Yan etki
Talidomid	28 günde bir 1 ve 28. günlerde oral olarak 50-200 mg	Sereblon E3 ligaz aktivasyonu	Teratojenite, sedasyon, cilt döküntüsü, bradikardi, periferik nöropati, derin ven trombozu
Bortezomib	28 günde bir 1, 8, 15 ve 22. günlerde subkutan olarak 1.3mg/m ²	20S proteozom kompleksine bağlanarak hücrelerin ubiquitin proteozom yolunun inhibisyonu	Periferik nöropati, geçici sitopeniler, halsizlik ve GİS yan etkiler
Lenalidomid	28 günde bir 1 ve 21. günlerde oral olarak 25 mg	Sereblon E3 ligaz aktivasyonu	Teratojenite, halsizlik, cilt döküntüsü, nötropeni, trombositopeni, derin ven trombozu, diyare, kramp
Pomalidomid	28 günde bir 1 ve 21. günlerde oral olarak 4 mg	Sereblon E3 ligaz aktivasyonu	Teratojenite, halsizlik, cilt döküntüsü, nötropeni, trombositopeni, derin venlerde tromboz
Karfilzomib	28 günde bir 1, 2, 8, 9, 15, 16. günlerde intravenöz 27 mg/m ²	Proteazom inhibitörü	Hipertansiyon, hiperkalemi, dispne, GİS yan etkiler
İksazomib	28 günde bir 1, 8, 15. günlerde oral 4 mg	Proteazom inhibitörü	İshal, döküntü, konstipasyon, periferik nöropati, ödem ve nadiren bulantı ve kusma
Daratumumab	İntravenöz olarak 16 mg/kg haftada bir 8 hafta boyunca sonrasında 2 haftada bir 16 hafta boyunca daha sonra da ayda bir olarak uygulanır	CD38 monoklonal antikoru	Bulantı, anemi, halsizlik, infüzyon ilişkili reaksiyon
Elotuzumab	İntravenöz olarak 10 mg/kg haftada bir 8 hafta boyunca sonrasında 2 haftada bir uygulanır.	Lenfositik aktivasyon molekülü Fc (SLAMF7) monoklonal antikoru	Enfeksiyonlar, halsizlik, infüzyon ilişkili reaksiyon
Panobinostat	3 hafta boyunca haftada 2 kez 20 mg oral olarak uygulanır sonrasında 1 hafta ara verilir.	Pan-deasetilaz inhibitörü	Trombositopeni, halsizlik, diyare
Selinexor	Haftada 2 kez 80 mg oral olarak uygulanır.	Exportin-1 inhibitörü nükleer faktör kappaB'nin inhibisyonunu sağlar.	

MM tanısı doğrulanan hastada evreleme ve risk tespiti yapılmasının ardından komorbidite durumu, yaş, performans durumu gibi kriterler dikkate alınarak otolog kök hücre nakli için uygunluğu değerlendirilmelidir (M. A. Dimopoulos ve ark., 2021). OKHN için uygun hastalarda nakil öncesi tümör yükünü azaltarak transplant yanıtını arttırma hedefiyle indüksiyon rejimleri uygulanır. İndüksiyon için seçilecek ajanların kemik iliği toksisitesi yapmamasına dikkat edilmeli, bir proteazom inhibitörü ve deksametazon içeren tedavi kombinasyonları tercih edilmelidir (Al Hamed ve ark., 2019; Mateos ve Jf, 2017).

VAD (vinkristin, adriamisin, deksametazon) rejimi yıllar boyunca MM’de indüksiyon tedavisi olarak ön planda kullanılmış olup vinkristinin nörotoksik yan etkileri ve yeni geliştirilen proteazom inhibitörlerinin etkinliğinin daha yüksek olması nedeniyle artık tercih edilmemektedir (H. J. Kim ve ark., 2012).

2023 yılında yayınlanan National Comprehensive Cancer Network rehberinde OKHN adayları olan hastalar için 4-6 siklus boyunca indüksiyon amaçlı ön planda VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), DaraVRD (daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon) rejimleri önerilmekte olup uygun hastalarda başta VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, siklofosfamid, deksametazon) olmak üzere karfilzomib, lenalidomid, ixazomib, daratumumab içeren çeşitli kombinasyonların da kullanılabileceği ifade edilmiştir (S. K. Kumar ve ark., 2020).

Yapılan çalışmalarda VRD kombinasyonunun yüksek tam yanıt ve VCD’ye göre daha uzun süre sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nørgaard ve ark., 2024).

VCD, tedavi yanıtları iyi ve tolere edilme oranları yüksek bir rejim olup kast nefropati gibi akut renal hadiselerde ve lenalidomidin kullanılamadığı durumlarda tercih edilebilir (Yimer ve ark., 2019).

KRD ile yapılan çalışmalarda ise nöropatik bulguların VRD alan hastalara göre daha seyrek görüldüğü, progresyonsuz sağkalım oranlarının VRD ile benzerlik gösterdiği ancak kardiyak ve renopulmoner yan etki riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Rajkumar ve Kumar, 2020). KRd ve IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon)

rejimleri yüksek riskli hastalarda ve relaps refrakter hastalarda tercih edilmektedir (Rosiñol ve ark., 2012).

DaraVRD'nin ise VRD'ye göre progresyonsuz sağkalım için daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup yüksek sitogenetik riske sahip olan hastalar için önerilmektedir (Voorhees ve ark., 2020).

PAD (bortezomib, doksorubisin, deksametazon) ve VDT-PACE (deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosamid, etoposid) gibi rejimler ise agresif seyirli plazmositom ve plazma hücreli lösemi gibi durumlar için önerilmektedir (Rajkumar, 2022a).

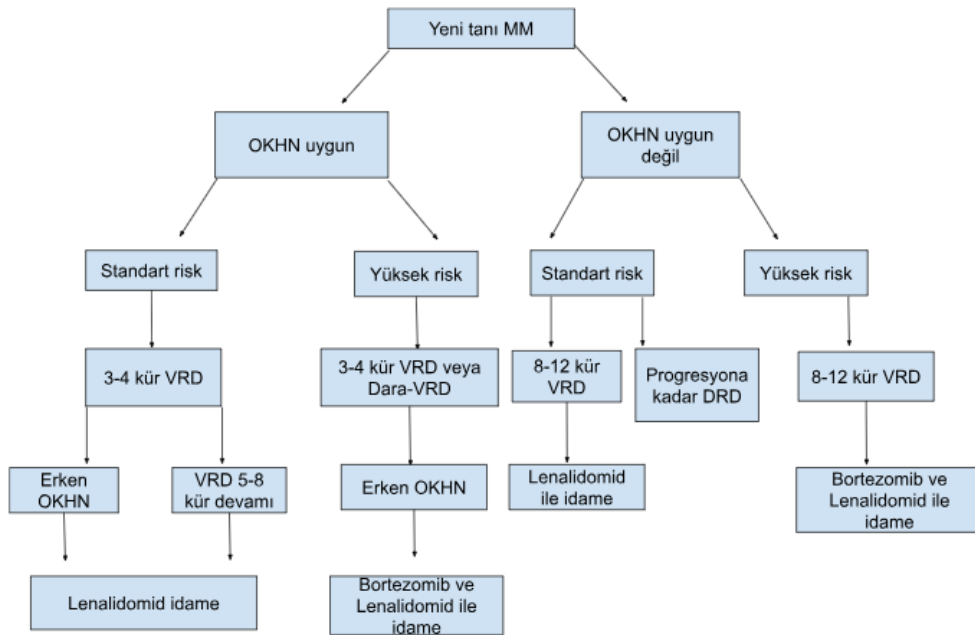
İndüksiyon rejimi sonrası yanıt elde edilen ve OKHN için uygun olan hastalarda hazırlık aşaması başlar ve hastanın granülosit koloni uyarıcı faktörler (G-CSF) ve siklofosamid gibi ajanlar yardımıyla kemik iliğinden periferik kana çıkan kök hücreler aferez yöntemiyle toplanır (DiPersio ve ark., 2009). OKHN öncesinde nakil hazırlığı için melfalan 200 mg/ m² olarak uygulanır ve uygulamadan 24-48 saat sonra hastanın kendi CD34+ hematopoetik kök hücreleri ile hastaya geri nakledilerek sağlıklı hematopoezi başlatması beklenir (A. Saad ve ark., 2020). Ortalama sağkalımda 12- 24 ay kadar uzama sağlayan OKHN genellikle ilk remisyonunda yapılırsa da, standart riskli hastalarda ilk relapsa kadar ertelenmesinin ortalama sağkalım oranlarında değişiklik yaratmadığı görülmüştür (Morée ve ark., 2022).

OKHN sonrasında progresyonsuz sağkalımı artırmak, nüksü geciktirmek ve tedaviye yanıt oranını artırmak amacıyla idame tedaviler başlanır. Yapılan çalışmalarda lenalidomid ile idame tedavinin plasebo ya da tedavisiz izleme oranla ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı iyileşme sağladığı görülmüştür (Benboubker ve ark., 2014). Yüksek riskli hastaların idamesinde ise progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda olumlu etkileri gösterilen bortezomib tercih edilir (Goldschmidt ve ark., 2018). İdame tedavi süresi için kesin bir kanaat olmamakla birlikte progresyona kadar devamının uygun yaklaşım olduğu düşünülmektedir (Rajkumar, 2020b).

OKHN planlanmayan hastalar için ise hastanın performans durumu, kırılگانlık derecesi ve komorbid durumları göz önünde bulundurularak VMP (bortezomib,

melfalan, prednizon), VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon), DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) gibi üçlü ajan kombinasyonları, ya da performans durumu üçlü tedavi için uygun olmayan hastalar için RD (lenalidomid, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon) gibi ikili rejimler uygulanır. Klinik seyirde hastanın klinik durumu, tedaviye verilen yanıt ve karşılaşılan yan etkilere göre doz azaltımı da yapılabilir (Palumbo ve ark., 2014). Başlangıç tedavisi progresyona kadar 12-18 ay boyunca uygulanır (Rajkumar ve Kumar, 2016). Yüksek riskli hastalarda ön planda VRD veya DRD kombinasyonu veya lenalidomid kullanılmayan hastalarda VCD kombinasyonu 8-12 kür olarak tercih edilebilir ve sonrasında idame tedavi önerilir (Facon ve ark., 2021; S. Kumar ve ark., 2012).

Multiple myelom hastaları için OKHN'ye uygunluk durumuna ve sitogenetik özelliklerine göre uygulanan tedavi stratejileri Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Multiple myelom hastalarında tedavi şeması (Rajkumar, 2022b'den değiştirilerek kullanılmıştır).

MM birçok yeni tedavi ajanı geliştirilmesine rağmen hala yönetimi zor olan ve hastalarda progresyonun izlenebildiği bir hastalıktır. Geçmişte tedavi ile yanıt sağlanmış, tedavisiz geçen bir süreden sonra tekrar progresyon meydana gelmiş ve tedavi ihtiyacı gelişmiş hastalık relaps hastalık olarak tanımlanmaktadır. Tedavi esnasında yanıt alınamayan ya da 60 gün içerisinde progresyon görülen hastalık ise

refrakter hastalık olarak tanımlanmaktadır (Rajkumar ve ark., 2011). Hastaların çoğunluğunda tanı zamanından 3–4 yıl kadar sonra relaps karşımıza çıkar ve bu durumda hastanın yaşı, performans durumu, komorbid hastalıkları, relaps öncesi aldığı tedavi rejimleri ve tedaviden aldığı yanıtlar, son tedavinin üzerinden geçen zaman ve hastanın sitogenetik faktörleri göz önünde bulundurularak tedavi seçimi yapılır (S. K. Kumar ve ark., 2004).

Otolog kök hücre nakli (OKHN) için uygun olan hastalarda, eğer daha önce nakil yapılmamışsa ya da ilk OKHN sonrasında uzun süreli bir remisyon sağlanmışsa, ilk relaps durumunda tekrar OKHN uygulanabilir. Daha önce OKHN yapılan ancak idame tedavisi almamış hastalarda, relaps 18 ay veya daha geç bir sürede gerçekleşmişse ikinci kez OKHN düşünülebilir. İdame tedavisi alan hastalarda ise, OKHN sonrası relaps 36 ayı aşan bir sürede ortaya çıkarsa yeniden OKHN yapılması önerilir (Rajkumar, 2022b).

Hastalığın her nüks edişinde tedaviye direnç artar ve sonraki remisyon süresi kısalmır. Bu nedenle tedaviye en az bir ajanın değiştirildiği üçlü veya dördümlü tedavi ile devam edilmesi önerilir (Cook ve ark., 2018). Birden fazla kez nükseden hastalarda ise, içinde direnç gelişmediği saptanan 2 yeni ajan içeren 3’lü rejimler önerilmekte, yine yanıt alınamaması halinde kimerik antijen reseptörü-T (CAR-T) veya bispesifik antikor tedavileri gündeme gelmektedir (Rajkumar, 2022b).

MM hastalarının destek tedavisinde enfeksiyonlarla mücadele, ağrı palyasyonu, hiperkalsemi, sitopenilerin yönetimi, litik lezyonlara bağlı gelişen fraktürlere yönelik müdahaleler, tromboemboliden korunma, tedavide kullanılan ajanlara sekonder nöropatik yakınmaların kontrolü, morbidite ve mortalite yönünden önemlidir (Gerecke ve ark., 2016).

2.12. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi yanıtının değerlendirilmesi, 2016 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından güncellenen kriterlere göre serum ve idrardaki monoklonal M proteinlerinin düzeyi, kemik iliğindeki plazma hücre yüzdesi ve tanı anında plazmositom varsa takibindeki boyut değişikliği gibi kriterler göz önünde bulundurularak yapılır (S. Kumar ve ark., 2016).

IMWK yanıt değerlendirme kriterleri Tablo 2.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.8. IMWK yanıt değerlendirme kriterleri (S. Kumar et al., 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır).

Tam Yanıt (CR)	-Serum ve idrarda immüfiksasyon elektroforezinde negatiflik görülmesi -Kemik iliğinde plazma hücre oranının %5'den düşük olması -Ekstramedüller plazmositomların tamamen yok olması
Mükemmel tam yanıt (sCR)	Tam yanıt kriterlerinin yanında, -sFLC oranının normal sınırlarda olması -İmmunhistokimyasal yöntemlerle kemik iliğinde klonal plazma hücrelerin görülmemesi
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	-Serum ve idrar proteininin elektroforezinde M proteini tespit edilememesi fakat immüfiksasyon elektroforezinde görülmesi veya -Serum M proteininde %90'dan fazla azalması ile idrarda M proteinin 100 mg/gün'den az olması
Kısmi yanıt (PR)	-Serum M protein düzeyinde %50'den daha fazla düşüş ve 24 saat toplanan idrar M proteininde %90'dan fazla azalma veya idrar M proteininin 200 mg/gün altına inmesi -Eğer serum ve idrar M proteini ölçülemiyorsa serum FLC düzeyleri arasındaki farkın %50 veya daha fazla azalmış olması -Eğer hem serum ve idrar M proteini hem de serum FLC düzeyleri ölçülemiyorsa, başlangıçta kemik iliği plazma hücresi oranı %30 ve üzerinde olan hastalar için kemik iliği plazma hücre oranında %50 veya daha fazla düşüş olması ve başlangıçta saptanan ekstramedüller plazmositomlar varsa boyutlarında %50 veya daha fazla gerileme olması
Minimal yanıt (MR)	-Serum M proteininde %25-49 arasında azalma olması ya da 24 saat toplanan idrar M proteininde %50-89 düşüş olması ve, -Tanı anında plazmositom görüldüyse plazmositomun boyutunda %50'den fazla küçülme olması
Stabil hastalık (SD)	-CR, sCR, VGPR, PR, MR kriterlerini karşılamayan hastalar
İlerleyici (progresif) hastalık (PD)	Aşağıdakilerden en az birinin sağlanması gereklidir; -Serum M protein seviyesinde %25 artma veya 0,5gr/dL'nin üzerinde mutlak artma -İdrar M protein seviyesinde %25 artma veya 200 mg/gün'ün üzerinde mutlak artma -Kemik iliği plazma hücre oranında %10 veya üzerinde mutlak artma -Serum veya idrarda M proteini olmayan hastalar için serbest hafif zincirler arasındaki farkta 10 mg/dL veya daha fazla mutlak artma -Yeni kemik lezyonları veya yumuşak doku plazmositomları gelişmesi veya var olanlarda boyut artışı -Kandaki plazma hücre oranında %50'den fazla artma -Ölçülebilir tek parametre dolaşımdaki plazma hücreleri ise, en az 200 hücre/mikrolitre olacak şekilde %50 ve üzerinde artış görülmesi
Klinik nüks	Aşağıdakilerden en az bir tanesi sağlanmalıdır; -Yeni plazmositom veya kemik lezyonları oluşması -Mevcut olan plazmositom ya da kemik lezyonlarının yarıçapında en az 1 cm olacak şekilde %50 oranında artış olması -Düzeltilmiş serum kalsiyumun 11,5 mg/dl üzerine çıkması -Hemoglobinde 2gr/dl veya daha fazla düşüş olması -Serum kreatinin değerinde 2 mg/dl veya daha fazla artış olması
Tam yanıtlı hastada nüks	Aşağıdakilerden en az biri sağlanmalıdır; -İmmüfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteininin yeniden görülmesi -Kemik iliğinde %5'den fazla plazma hücresinin ortaya çıkması -Yeni gelişen plazmositom, hiperkalsemi veya litik lezyon gibi progresyon bulgularının ortaya çıkması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapılan (43012747-050.04-428273-205 sayılı tarih: 11.12.2024) bu çalışmada 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2024 tarih aralığında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvurarak multiple myelom tanısı alıp kemik iliği aspirasyon biyopsisi örneğinden sitogenetik analiz yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

Veriler, hastanemizin otomasyon sistemi ve arşiv dosyalarından elde edilmiştir. Bu tez çalışması; Helsinki Deklerasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak yapılmıştır

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. IMWK kriterlerine göre multiple myelom tanısı almış olmak
2. 18 yaşın üstünde olmak
3. Tanı anında kemik iliği aspirasyon biyopsisinden sitogenetik inceleme yapılmış olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. Multiple myelom tanı kriterlerini karşılamıyor olmak
2. 18 yaş altında olmak
3. Tanı anında kemik iliği aspirasyon biyopsisinden sitogenetik analiz yapılmamış olması

3.2. Çalışma Prosedürü

Araştırmamıza çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 42'si kadın, 39'u erkek toplam 81 hasta katılmıştır. Bu çalışma, Ocak 2016 ve Aralık 2024 tarihleri arasında

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran hastaların retrospektif olarak elde edilen verilerine dayanarak yapılmıştır.

Bu incelemede hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, komorbid durumları ve tanı anındaki ECOG performans skorları kaydedildi. Başvurularındaki kemik iliği aspirasyon biyopsisinde saptanan plazma hücre oranı, sitogenetik analiz bilgileri, laboratuvar parametreleri, (WBC, Neu, Lenfosit, Plt, Hg, MPV, LDH, Albumin, β 2 mikroglobülin, Serbest Kappa-Lambda, Üre, Cre, Sedim, Total Protein, Immunglobulin düzeyleri), incelenerek DSS, ISS, R-ISS evreleri belirlendi. Ayrıca hastaların tanı anındaki tüm vücut BT veya PET-BT incelemelerinde tespit edilen ekstramedüller tutulum, litik kemik lezyonları veya patolojik fraktürler kayıt altına alındı. Hastaların tedavi seyrinde aldıkları kemoterapi protokolleri, tedaviye aldıkları yanıtlar, OKHN gerçekleştirilme durumu ve hastaların takip edildikleri dönem içinde ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada kullanılan sayısal parametreler normal dağılıma uygunluk açısından Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi. Buna göre; sayısal değişkenler yönünden bağımsız iki grup arasında yapılan kıyaslamalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal parametreler aritmetik ortalama (Ort) $\pm$ standart sapma (SS), Ortanca [çeyreklikler arası genişlik] ve minimum-maksimum değerler biçiminde gösterildi. Kategorik değişkenler yönünden grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda Pearson, ki-kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile gösterildi. Hastaların sağkalım süreleri Kaplan Meier analizi ile incelendi. OKHN yapılan ve yapılmayan hastalar arasında sağkalım olasılıkları yönünden yapılan karşılaştırmalarda log-rank testi kullanıldı. Sağkalım süreleri üzerine etkisi olan faktörlerin belirlenmesi amacıyla Cox Regresyon Analizi kullanıldı. Çalışmada tip I hata 0,05 olarak kabul edilip, p değerleri 0,05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics, Version 30.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 2016-2024 yılları arasında takip edilmiş olan 81 MM hastası dahil edilmiş olup hastaların %48,1'i (39 hasta) kadın, %51,9'u (42 hasta) erkek cinsiyettedir ve tanı anındaki yaşlarının ortalama $63,79 \pm 10,19$ (medyan=64) olduğu görülmüştür.

Hastalardan 34'ünde (%42) hipertansiyon, 12'sinde (%14,8) diyabetes mellitus, 12'sinde (%14,8) kronik böbrek hasarı, 12'sinde (%15) akut böbrek hasarı, 8'inde (%9,9) koroner arter hastalığı, 7'sinde (%8,6) konjestif kalp yetmezliği, 6'sında (%7,4) tromboemboli öyküsü, 1'inde (%1,2) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 1'inde (%1,2) periferik arter hastalığı ve 3'ünde (%3,7) eşlik eden onkolojik hastalık saptanmıştır. Hastaların 32'sinde (%39,6) ise komorbidite bulunmamaktadır.

Hastalarımızın demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Sayı(n)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max
Yaş	81	$63,79 \pm 10,19$	64 [57,5-70]	41-88
		Sayı(n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet				
-Kadın		39	48,1	
-Erkek		42	51,9	
Komorbid Hastalıklar				
-Var		49	60,5	
-Yok		32	39,5	
HT		34	42,0	
DM		12	14,8	

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (devam)

KBH	12	14,8
ABH	12	15,0
KKY	7	8,6
KAH	8	9,9
PAH	1	1,2
KOAH	1	1,2
Tromboembolik olay	6	7,4
Onkolojik malignite	3	3,7

ISS evrelemesine göre hastaların %23,6'sı (17 hasta) evre 1, %37,5'i (27 hasta) evre 2, %38,9'u (28 hasta) evre 3 şeklinde evrelendirilmiştir. R-ISS evrelemesine göre ise hastaların %14'ünün (10 hasta) evre 1, %64,8'inin (46 hasta) evre 2, %21,1'inin ise (15 hasta) evre 3 olduğu tespit edilmiştir. Durie-Salmon evrelemesine göre değerlendirildiklerinde tanı anında hastaların %96,3'ünün (77 hasta) evre 3, %2,5'inin (2 hasta) evre 2 ve %1,3'ünün (1 hasta) evre 1 olduğu görülmüştür.

Hastalarımızın ISS, R-ISS ve Durie Salmon evreleme sistemine göre dağılımları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların çeşitli evreleme sistemlerine göre dağılımı

Evreleme sistemi	Evre	n (%)
ISS	I	17 (23,6)
	II	27 (37,5)
	III	28 (38,9)
R-ISS	I	10 (14,1)
	II	46 (64,8)
	III	15 (21,1)
Durie -Salmon	I	1 (1,3)
	II	2 (2,5)
	III	77 (96,3)

4.2. Laboratuvar İncelemeleri

Hastalarımızın tanı esnasındaki hemogram ve biyokimyasal tetkikleri incelenerek sonuçlar Tablo 4.3’de listelenmiştir. Hastaların ortalama 1.saat sedimentasyon değeri 81,24±33,7, serum kalsiyumu 9,82±1,43 mg/dl, serum beta 2 mikroglobulin miktarı 5,88±4,93, üre 50,35±32,23 mg/dl, kreatinin 1,44±1,45 mg/dl, GFR 70,37±34,01, albumin 4,26±5,37 g/l, globulin 6,08±7,86, ALP 89,21±43,88 u/l, WBC 6,34±2,5, Hg 10,45±2,04, Plt 225,57±94,47 olarak tespit edilmiştir.

Hastalarımızın laboratuvar sonuçlarının dağılımı Tablo 4.3.’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımı

Değişken	Sayı (n)	Ortalama±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max
Kalsiyum (mg/dl)	80	9,82±1,43	9,4 [9-10,08]	7,6-14,6
LDH (u/l)	80	186,81±77,04	172 [136,25-212,5]	73-528
Serum beta 2 mikroglobulin (mg/l)	71	5,88±4,93	4,4 [2,74-7,49]	1,18-24,9
Üre (mg/dl)	79	50,35±32,23	42 [30-54]	14-163
Kreatinin (mg/dl)	80	1,44±1,45	0,88 [0,69-1,6]	0,4-8,85
GFR	77	70,37±34,01	75,65 [43,5-97,55]	5,67-139,89
Ürik Asit (mg/dl)	78	6,72±2,29	6,35 [5,08-8,1]	3-14
Albumin (g/l)	80	4,26±5,37	3,6 [3,13-3,98]	1,8-47,4
Globulin (g/l)	79	6,08±7,86	4,7 [3,2-6,4]	1,8-66
AST (u/l)	78	21,22±9,13	20 [15-24]	9-68
ALT (u/l)	79	18,33±10,67	16 [10-24]	4-62
ALP (u/l)	77	89,21±43,88	86 [60,5-105,5]	33-363
WBC	79	6,34±2,5	5,82 [4,3-7,97]	2,26-14,12
Hgb	80	10,45±2,04	10,5 [8,88-11,78]	2,59-14,6
Hct	79	31,44±6,16	31,7 [27,4-34,6]	8,1-44,4
Plt	79	225,57±94,47	224 [163-281]	12-603
Nötrofil	79	3,64±1,9	2,94 [2,3-4,76]	1,01-10,63
Lenfosit	79	2,01±0,95	1,9 [1,3-2,49]	0,62-4,7
Monosit	79	0,88±3,23	0,44 [0,35-0,6]	0,02-29
Sedim (mm/1.saat)	78	81,24±33,7	85 [57-110,5]	13-147
Ferritin (µg/dl)	75	345,82±480,63	224 [79-398]	5,57-3384
B12 (µg/dl)	78	495,04±487,88	332 [234,5-576,5]	87-3044
Folat (µg/dl)	76	7,34±4,03	6,75 [4,75-8,25]	2,4-20,5

4.3. Elektroforez İncelemesi

Hastalarımız paraprotein tiplerine göre incelendiğinde %67,5'inin (54 hasta) IgG, %16,3'ünün (13 hasta) IgA, %12,3'ünün (10 hasta) serbest hafif zincir tipi olduğu, %3,7'sinde (3 hasta) belirgin hafif ve ağır zincir atılımı olmadığı görüldü. Dış merkezde tanı almış olan 1 hastanın (%1,2) ise verilerine ulaşılamadı. Paraprotein alt tipleri Tablo 4.4.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. MM paraprotein alt tiplendirmesi

	Sayı (n)	%
IgG kappa	27	33,75
IgG lambda	26	32,5
IgA kappa	7	8,75
IgA lambda	7	8,75
Hafif zincir -Kappa	3	3,75
-Lambda	7	8,75
Nonsekretuar	3	3,75

65 hastamızın tanı anında yapılan 24 saatlik idrar immunfiksasyon elektroforezi bilgilerine ulaşılmış olup %23'ünde (15 hasta) kappa, %18,4'ünde (11 hasta) lambda atılımı tespit edilmiş ve %58,5'inde (38 hasta) herhangi bant atılımı izlenmemiştir. Hastaların idrar immunelektroforez dağılımları Tablo 4.5.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.5. İdrar immunelektroforez atılımları

	Sayı (n)	%
Bant yok	38	58,5
Kappa	15	23
Lambda	11	18,46

4.4. Kemik İliği Biyopsisi İncelemesi

77 hastamızın tanı anındaki kemik iliği biyopsi verilerine ulaşılmış olup plazma hücre yüzdesi ortalama $53,27 \pm 30,2$ olarak tespit edilmiştir. 37 hastanın ise kemik iliği akım

sitometrik incelemesi geriye dönük değerlendirildiğinde hastalarda düşük CD19, CD38 ekspresyonu ve artmış CD56 ekspresyonu izlenmiştir.

Hastalarımızın kemik iliği plazma hücre oranı ve flowsitometrik inceleme sonuçlarının dağılımı Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların kemik iliği plazma hücre yüzdesi ve flowsitometrik incelemelerinin dağılımı

	Sayı (n)	Ortalama±SS	Ortanca [Q1-Q3]	Min-Max
Kemik iliği plazma hücre yüzdesi	77	% 53,27±30,2	% 60 [22,5-80]	% 4-95
CD138 Kemik iliği flowsitometri oranı	36	% 28,78±32,73	% 12,2 [2,2-50,15]	% 0,4-96,2
CD38 Kemik iliği flowsitometri oranı	36	% 27,7±32,48	% 10,53 [2,88-51,4]	% 0,4-95,7
CD56 Vücut sıvıları flowsitometri oranı	36	% 57,45±34,5	% 66,45 [24,4-88,45]	% 0-99,4
CD45 Kemik iliği flowsitometri oranı	37	% 73,57±39,17	% 99 [30,45-99]	% 0-99
CD19 Kemik iliği flowsitometri oranı	37	% 3,09±3,59	% 1,8 [0,3-4,7]	% 0-14,1

4.5. Sitogenetik Analiz

Hastalarımızın FISH tekniği ile incelenen sitogenetik analizlerine göre %76,5'inin (62 hasta) standart riskli, %23,5'inin (19 hasta) yüksek riskli olduğu saptanmıştır. Hastalarımızdan 14 tanesinde t(4;14) izlenmiş olup en sık karşılaştığımız translokasyondur. Bunun haricinde 12 hastada t(14;16), 9 hastada t(14;20), 6 hastada del(17), 13 hastada t(11;14) ve 5 hastada da amp 1q21 tespit edilmiştir. Hastalarımızın 16'sında birden fazla sitogenetik anomali mevcut olup bunların 7'sinin double-hit, 8'inin triple-hit olduğu saptanmıştır.

Hastalarımızın sitogenetik risk durumlarına göre dağılımları Tablo 4.7.'de, sitogenetik anomalilerine göre dağılımları ise Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların sitogenetik risk durumuna göre dağılımı

	Sayı (n)	%
Standart risk	62	76,5
Yüksek risk	19	23,5

Tablo 4.8. Hastaların sitogenetik anomalilere göre dağılımı

	Sayı (n)	%
t(4;14)	14	17,2
t(14;16)	12	14,81
t(14;20)	9	11,11
del(17)	6	7,4
1q amplifikasyonu	5	6,17
t(11;14)	13	16,04
double-hit	7	8,6
triple-hit	8	9,8

4.6. Görüntüleme Bulguları

Hastalarımızın 71'inin (%87,6) ilk tanı anındaki tüm vücut BT veya PET-BT görüntülemeleri incelenmiş olup bunlardan 24 hastada (%33,8) ekstramedüller organ tutulumu veya plazmositom saptanmıştır. Hastaların 55'inde (%75,3) tanı anında litik kemik lezyonlarıyla karşılaşmıştır.

Hastalarımızın görüntüleme bulgularına göre dağılımı Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Hastaların görüntüleme bulgularına göre dağılımı

		n (%)
Litik lezyon	Var	55 (75,3)
	Yok	18 (24,7)
Patolojik fraktür	Var	17 (23,3)
	Yok	56 (76,7)
Plazmositom / Ekstramedüller tutulum	Var	24 (33,8)
	Yok	47 (66,2)

4.7. Tedavi Stratejileri ve Seyir

Çalışmamıza dahil olan 81 hastadan 15'inin (%18,5) yaşları, komorbiditeleri ve klinik durumları değerlendirilerek OKHN için aday olamayacakları sonucuna varılmıştır. Bu hastaların 11'inin (%73,3) tedavisinde ilk basamakta VCD rejimi tercih edilmiş, hastaların 1'inde (%6,6) CR, 5'inde (%33,1) VGPR, 1'inde (%6,6) PR, 1'inde (%6,6) SD, 1'inde (%6,6) PD yanıtları izlenmiş, diğer 2 hastanın (%13,2) ise düzenli takibe devam etmemeleri nedeniyle yanıt değerlendirmeleri yapılamamıştır.

OKHN için aday olmayan diğer 4 hastadan (%26,6) 1'inde (%6,6) ilk basamakta VMP rejimi tercih edilerek VGPR yanıtı ulaşılmıştır. Diğer 1 hastada (%6,6) ise ilk basamak için VTD rejimi seçilmiş olup, yeni tanı almış olan ve halen tedavisine devam etmekte olan hastaya henüz yanıt değerlendirme yapılamamıştır. Bu hastalardan diğer 1 tanesine ise (%6,6) ilk basamak tedavi için MP (melfalan, prednizolon) rejimi uygulanmış ve tedaviden PR yanıt alınmıştır.

OKHN adayı olmayan hastalardan 1'inde (%6,6) de, T1 vertebrada izole soliter plazmositom saptanmış olup 20 seans radyoterapi sonrasında çekilen PET-BT'de lezyonun metabolik aktivitesinde tam yanıt tespit edilmiştir ve sistemik kemoterapi ihtiyacı kalmayarak aralıklı poliklinik kontrolleriyle takibine devam edilmektedir.

Takip süremiz içinde OKHN adayı olmayan 15 hastadan 7'sinin (%46,6) hayatta olduğu ve 8 hastanın (%53,3) ise hayatını kaybettiği tespit edilmiştir. Hastaların sitogenetik analizleri irdelendiğinde ise 4 hastada (%26,6) yüksek riskli translokasyonlar izlenmiş olup yüksek riskli hastalardan 3'ünün (%10) hayatını kaybettiği görülmüştür.

OKHN adayı olmayan hastalarımızın tedavi rejimleri, yanıt durumları, sitogenetik analizleri ve sağkalım durumları Tablo 4.10.'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10. OKHN adayı olmayan hastaların tedavi ve sağkalım durumları

1.basamak tedavi	n (%)	Tedavi yanıtı	n (%)	2.basamak tedavi	n (%)	Son durum		Sitogenetik Analiz	
						Hayatta n (%)	Ex n (%)	Standart risk n(%)	Yüksek risk n(%)
VCD	11 (73,39)	CR	1 (6,6)	Lenalidomid	1 (6,6)	0	1 (6,6)	0	1(6,6)
		VGPR	5 (33,1)	RD	4 (26,4)	3 (19,8)	1 (6,6)	2(13,2)	2(13,2)
				KRD	1 (6,6)	0	1 (6,6)	1(6,6)	0
		PR	1 (6,6)	Lenalidomid	1 (6,6)	1 (6,6)	0	1(6,6)	0
		SD	1 (6,6)	İRD	1 (6,6)	1 (6,6)	0	1(6,6)	0
		PD	1 (6,6)	VRD	1 (6,6)	0	1 (6,6)	1(6,6)	0
		Takipsiz hasta	2 (13,2)			0	2 (13,2)	1(6,6)	1(6,6)
VMP	1 (6,6)	VGPR	1 (6,6)	KRD	1 (6,6)	0	1 (6,6)	1(6,6)	0
VRD	1 (6,6)					1 (6,6)	0	1(6,6)	0
MP	1 (6,6)	PR	1 (6,6)	RD	1 (6,6)	0	1 (6,6)	1(6,6)	0
RT	1 (6,6)	CR	1(6,6)			1 (6,6)	0	1(6,6)	0
Toplam	15 (100)					7 (46,6)	8 (53,3)	11(73,3)	4(26,6)

Çalışmamız dahilinde incelenen 81 hastadan 1 tanesinde (%6,6) tanı anında plazma hücreli lösemi tespit edilmiş olup bu hastaya VTD-pace ve KTD-pace uygulanmasının ardından allojenik kemik iliği transplantasyonu uygulanmış ve sonrasında iksazomib ile idame tedavisine devam edilmiştir. Sitogenetik açıdan yüksek riske sahip olan hasta, remisyonda olarak takip edilmektedir.

Çalışmamızda incelediğimiz 81 multiple myelom hastasının 65'i (%80,2) ise OKHN adayı olarak değerlendirilmiştir. Ancak hastalarımızdan 4 tanesinde (%6,1) henüz OKHN öncesi indüksiyon tedavisi tamamlanmadığından nakil gerçekleştirilememiştir.

OKHN için aday olarak değerlendirilen hastaların 61'ine (%93,8) ise OKHN uygulanmıştır. Bu hastaların nakil öncesi tedavi rejimleri incelendiğinde 42 hastada (%68,8) VCD, 1 hastada (%1,6) VTD rejimlerinin tercih edildiği görülmüştür. Bir basamak tedavi ile nakil öncesi istenen yanıtı ulaşılamayan hastalarda ise çoklu

basamak tedavi protokolleri uygulanmış ve 3 hasta (%4,9) VAD sonrası VTD, 10 hasta (%16,3) VCD sonrasında VRD, 3 hasta (%4,9) VCD sonrasında KRD, 1 hasta (%1,6) VCD sonrasında KTD ve 1 hasta da VCD sonrasında PD rejimleri uygulanarak OKHN' ne taşınmıştır.

OKHN gerçekleştirilen hastalardan 11 tanesinin (%18) CR, 39 tanesinin (%63,9) VGPR, 11 tanesinin (%18) de PR yanıt ile nakle taşındığı tespit edilmiştir.

OKHN gerçekleştirilen hastalarımızın nakil öncesi tedavi protokolleri, tedavi yanıtları ve sitogenetik özellikleri Tablo 4.11.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.11. OKHN öncesi uygulanan tedavi rejimleri ve tedavi yanıtları

İndüksiyon rejimler	n (%)	OKHN öncesi tedavi yanıtı	n (%)	Sitogenetik	
				Standart risk n (%)	Yüksek risk n (%)
VCD	42 (68,8)	CR	9 (14,7)	9 (14,7)	0
		VGPR	26 (42,5)	20 (32,7)	6 (9,8)
		PR	7 (11,4)	7 (11,4)	0
VTD	1 (1,6)	VGPR	1 (1,6)	0	1 (1,6)
VAD+VCD	3 (4,9)	CR	0	0	0
		VGPR	2 (3,2)	2 (3,2)	0
		PR	1 (1,6)	1 (1,6)	0
VCD+VRD	10 (16,3)	CR	1 (1,6)	1 (1,6)	0
		VGPR	7 (11,4)	7 (11,4)	0

Tablo 4.11. OKHN öncesi uygulanan tedavi rejimleri ve tedavi yanıtları (devam)

		PR	2 (3,2)	1 (1,6)	1 (1,6)
VCD+KRD	3 (4,9)	CR	1 (1,6)	0	1 (1,6)
		VGPR	1 (1,6)	1 (1,6)	0
		PR	1 (1,6)	1 (1,6)	0
VCD+KTD	1 (1,6)	VGPR	1 (1,6)	0	1 (1,6)
VCD+RD	1 (1,6)	VGPR	1 (1,6)	1 (1,6)	0
Toplam	61 (100)			51 (83,6)	10 (16,3)

OKHN gerçekleştirilen 61 hastamızın 6 tanesi (%9,8) nakil sonrası takiplerine dış merkezde devam ettiklerinden konsolidasyon ve idame tedavileri ile ilgili bilgilere ulaşamamıştır.

OKHN sonrası takiplerini merkezimizde sürdüren 55 hastanın (%90,1) 30'unda (%49,1) nakil sonrası hastalığın remisyona girdiği tespit edilmiştir. Remisyondaki hastaların 8'ine (%26,6) RD, 2'sine (%6,6) VRD, 1'ine (%3,3) KTD ve 1'ine (%3,3) de KRD rejimleri ile konsolidasyon tedavileri uygulanmış, diğer 15 hastada (%50) ise konsolidasyon ihtiyacı olmadan doğrudan idame tedavilere geçilmiştir. 3 hastamız (%10) ise idame tedavileri kabul etmemeleri nedeniyle ilaçsız takip edilmekte ve halen hastalık remisyonu devam etmektedir.

OKHN sonrasında remisyona elde edilen hastaların konsolidasyon ve idame tedavileri, tedavi yanıtları, sitogenetik özellikleri ve sağkalım durumları Tablo 4.12.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.12. OKHN sonrası remisyonunda olan hastaların tedavi seyri ve yanıt değerlendirmeleri

Konsolida syon	Sayı (%)	İdame tedavi	Sayı (%)	Sitogenetik analiz		Son tedavi yanıtı				Son durum	
				Standart (%)	Yüks ek (%)	C R	VGP R	P R	S D	Hayat ta Sayı (%)	Ex Sayı(%)
RD	8 (26,6)	Lenalido mid	7 (23,3)	4 (13,2)	3 (10)	3	3	0	1	6 (19,8)	1 (3,3)
		İlaçsız takip	1 (3,3)	1 (3,3)	0	1	0	0	0	1 (3,3)	0
VRD	2 (6,6)	Lenalido mid	2 (6,6)	2 (6,6)	0	1	1	0	0	2 (6,6)	0
KRD	1 (3,3)	Lenalido mid	1 (3,3)	1 (3,3)	0	0	1	0	0	1 (3,3)	0
KTD	1 (3,3)		1 (3,3)	0	1 (3,3)	0	1	0	0	1 (3,3)	0
Yok	18 (60)	Lenalido mid	13(43, 3)	12 (39,9)	1 (3,3)	7	6	1	0	13 (43,3)	0
		Pomalido mid	2 (6,6)	2 (6,6)	0	0	1	0	0	1 (3,3)	1 (3,3)
		İlaçsız takip	3 (10)	1 (3,3)	2 (6,6)	1	2	0	0	3 (10)	0
Toplam	30 (100)			23(76,6)	7(23,3)	13	15	1	1	28 (93,3)	2 (6,6)

OKHN yapılan 61 hastanın 25'inde ise takip süreci içinde nüks tespit edilmiştir. Nüks izlenen hastaların 5'inde 2. kez OKHN uygulanmış ve bu hastaların 1'i VGPR, 1'i ise SD yanıtla takip edilmektedir. Diğer 3 hasta ise hastalık progresyonu nedeniyle takip süresi içinde hayatını kaybetmiştir.

Nüks sonrası 2.kez OKHN yapılan hastaların nakil sonrası tedavi ve yanıt durumları, sitogenetik özellikleri ve sağkalım durumları Tablo 4.13.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.13. İkinci kez OKHN yapılan hastaların tedavi, yanıt ve sağkalım durumu

	2.OKHN sonrası tedavi rejimleri	Son tedavi yanıtı	Son durum		Sitogenetik analiz	
			Hayatta	Exitus	Standart	Yüksek
1. hasta	Lenalidomid	VGPR	1	0	1	0
2. hasta	Lenalidomid,Pomalidomid	SD	1	0	1	0
3. hasta	Lenalidomid,DPD, DRD	PD	0	1	1	0
4. hasta	KRD	PD	0	1	1	0
5. hasta	VTD-pace	PD	0	1	1	0
Toplam 5 hasta (%100)			%40	%60	%100	0

OKHN sonrasında nüks izlenen 25 hastadan 20 tanesinde ise 2. kez OKHN gerçekleştirilememiş olup takipte 2 hastanın nüks saptanmasının ardından yeni tedavi planlama aşamasında exitus olduğu görülmüştür. Bu hastalardan birinin sitogenetik açıdan standart riske diğerinin ise yüksek riske sahip olduğu saptanmıştır. Geri kalan 18 hastanın ise nüksün ardından aldıkları tedavi rejimleri, son tedavi yanıtları, sitogenetik özellikleri ve sağkalım durumları Tablo 4.14.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.14. Nüks sonrası tedavi, yanıt ve sağkalım durumu

	Nüks sonrası 1.basamak	2.basamak	3.basamak	Sitogenetik özellik	Son tedavi yanıtı	Sağkalım durumu
1. hasta	KRD	Allo-nakil		Yüksek riskli	VGPR	Hayatta
2.hasta	RD	PD		Standart riskli	VGPR	Hayatta
3.hasta	PD			Standart riskli	SD	Hayatta
4.hasta	DVD			Yüksek riskli	PD	Exitus
5.hasta	KRD			Standart riskli	PD	Exitus
6.hasta	KRD	Allo-nakil		Standart riskli	SD	Hayatta
7.hasta	PD			Yüksek riskli	SD	Exitus
8.hasta	PD			Standart riskli	CR	Hayatta
9.hasta	KRD	PVD	Dara-VTD	Yüksek riskli	SD	Hayatta
10.hasta	PD			Standart riskli	CR	Hayatta

Tablo 4.14. Nüks sonrası tedavi, yanıt ve sağkalım durumu (devam)

11.hasta	İRD			Standart riskli	VGPR	Hayatta
12.hasta	RD	PD	Pomalidomid	Standart riskli	PR	Hayatta
13.hasta	RD			Standart riskli	PD	Exitus
14.hasta	KRD	İRD		Yüksek riskli	SD	Hayatta
15.hasta	DVD	KRD		Yüksek riskli	PD	Exitus
16.hasta	VRD	DVD		Standart riskli	PD	Exitus
17.hasta	İRD	DVD	KRD	Standart riskli	PD	Exitus
18.hasta	PD			Standart riskli	PR	Hayatta
19.hasta				Yüksek riskli		Exitus
20.hasta				Standart riskli		Exitus

Çalışmamıza dahil edilen hastalar; tanı tarihlerindeki farklılıklar, hastaların yaşam süreleri, takipten ayrılma durumları gibi sebeplerle median 29 ay takip edilebilmiş ve bu sürede hastaların %72,8'inin sağ (56 hasta), %27,2'sinin (22 hasta) exitus olduğu görülmüştür. Hastalarımızın sağkalım durumlarının dağılımı Tablo 4.15.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hastaların sağkalım durumlarının dağılımı

Son Durum	Sayı (%)	
	Hayatta	Exitus
	59 (72,8)	22 (27,2)

Yaşayan ve exitus olan hastalar klinik ve demografik özelliklerine göre sağkalım yönünden incelendiğinde tanı yaşının sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p:0,009$), hastaların yaşındaki 1 yıllık artışın ölüm olasılığını 1,127 kat arttırdığı görülmüştür (Tablo 4.17.).

Exitus olan hastaların %59,1'inin (13 hasta) erkek, %40,9'unun (9 hasta) kadın olduğu görülmüş ve cinsiyetler arasında sağkalım yönünden istatistiksel fark saptanmamıştır ($p:0,585$). Tahmini sağkalım süresi erkek hastalar için median 30,5 ay, kadın hastalar için ise 28 ay olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.16.).

Hastaların beden kitle indeksinin (BMI) de sağkalım açısından istatistiksel anlamı olmadığı saptanmıştır (p:0,741; Tablo 4.17.).

Hastaların tanı anında eşlik eden DM, HT, KKY, KAH, KBH, SVH, onkolojik maligniteler gibi komorbid hastalıklarının sağkalım yönünden istatistiksel önemi olmadığı görülmüştür (p:0,263). Hastalar CDI indeksine göre puanlandırıldıklarında da sağkalım açısından istatistiksel farklılık görülmemiştir (p:0,100; Tablo 4.17.).

Ancak hastaların tanı anındaki ECOG performans durumlarının ve ISS evrelerinin sağkalım üzerinde etkili olduğu, R-ISS evrelemesinin ise istatistiksel açıdan sağkalım üzerinde fark yaratmadığı izlenmiştir (sırasıyla p:0,004, p: 0,009, p:0,263; Tablo 4.16.).

Tanı anında ECOG 0 olan hastaların 8 yıllık genel sağkalım oranı %61 olarak tespit edilmiş, bu oranın ECOG 1 olan hastalarda %30,5'e, ECOG 2 olan hastalarda ise %8,5'e düştüğü görülmüştür. Çalışmamızda tanı anında ECOG performans skoru 3 veya 4 olan hasta bulunmamaktadır (Tablo 4.16.).

ISS evrelemesine göre değerlendirildiklerinde ise evre 1 olan hastalarda 8 yılın sonunda %30,8, evre 2 olanlarda %40,4 ve evre 3 olanlarda %28,8 oranında sağkalım tespit edilmiştir (Tablo 4.16.).

R-ISS evreleme sistemine göre evre 1 olan hastalarda ise 8 yıllık sağkalım oranı %17,6, evre 2 olanlarda %64,7 ve evre 3 olanlarda %17,6 olarak bulunmuştur (Tablo 4.16.).

Hastaların sağkalım durumlarına göre klinik özelliklerinin ve evrelerinin dağılımı Tablo 4.16. ve Tablo 4.17.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Hastaların sağkalım durumlarına göre klinik özelliklerinin ve evrelerinin dağılımı

		Son durum		p değeri
		Exitus (n=22) n (%)	Hayatta (n=59) n(%)	
Cinsiyet	Kadın	9 (40,9)	30 (50,8)	0,585 ^x
	Erkek	13 (59,1)	29 (49,2)	
Komorbidite	Var	16 (72,7)	33 (55,9)	0,263 ^x
	Yok	6 (27,3)	26 (44,1)	
ECOG performans skalası	0	5 (23,8)	36 (61)	0,004 ^x
	1	9 (42,9)	18 (30,5)	
	2	7 (33,3)	5 (8,5)	
ISS	1	1 (5)	16 (30,8)	0,009 ^x
	2	6 (30)	21 (40,4)	
	3	13 (65)	15 (28,8)	
R-ISS	1	1 (5)	9 (17,6)	0,263 ^x
	2	13 (65)	33 (64,7)	
	3	13 (59,1)	9 (17,6)	

^x Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 4.17. Hastaların sağkalım durumlarına göre klinik özelliklerinin dağılımı

	Son durum				p değeri
	Exitus (n=22) n (%)		Hayatta (n=59) n(%)		
	Sayı (n)	Ortanca [Q1-Q3]	Sayı (n)	Ortanca [Q1-Q3]	
Yaş	22	70 [60,75-76]	59	62 [56-68]	0,009 ^m
BMI	21	27,34 [24,18-30,38]	55	26,64 [24,5-31]	0,741 ^m
CDI indeksi puanı	21	4 [1-5]	58	2,5 [2-4]	0,100 ^m

^m Mann-whitney u test

Yaşayan ve exitus olan hastaların tanı anındaki serum nefelometrik IgG, IgA ve IgM düzeyleri incelendiğinde IgG ve IgM düzeylerinin sağkalım üzerinde etkisi olmadığı ancak IgA düzeyi ölçümünün istatistiksel yönden anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla p:0,693, p:0,139 ve p:0,031). Yine tanı anında serumdan ölçülen kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri analiz edildiğinde kappa hafif zincir düzeyini istatistiksel açıdan sağkalımda farklılık yarattığı ancak lambda düzeyi ölçümünün farklılığa yol açmadığı görülmüştür (sırasıyla p:0,029 ve p: 0,405; Tablo 4.18.).

8 yıllık takip sonunda ölen hastaların %40,9'unun (9 hasta) IgG lambda, %22,7'sinin (5 hasta) IgG kappa, %13,63'ünün (3 hasta) IgA kappa, %4,54'ünün (1 hasta) IgA lambda, %4,54'ünün (1 hasta) nonsekretuar, %9'unun (2 hasta) lambda hafif zincir ve %4,54'ünün (1 hasta) de kappa hafif zincir myelom olduğu görüldü (Tablo 4.18.).

Yaşayan ve exitus olan hastaların tanı anındaki biyokimyasal değerleri analiz edildiğinde ise serum beta2 düzeyinin (p: 0,017), serum üre ve kreatin düzeylerinin (sırasıyla p:0,044 ve p:0,028), GFR düzeyinin (p:0,045) istatistiksel açıdan sağkalım üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Serum kalsiyum (p:0,484), LDH (p:0,498), ürik asit p:0,397), sodyum (p:0,996), potasyum (p:0,960), albumin (p: 0,390), globulin (p: 0,436), ALT (p:0,276), AST (p:0,941) düzeylerinin ise sağkalım yönünden farklılığa sebep olmadığı görülmüştür (Tablo 4.18.).

Hemogram parametreleri baz alınarak yapılan analiz sonuçlarında ise hastaların WBC ve nötrofil düzeylerinin sağkalım üzerinde etkili olduğu (sırasıyla p:0,043 ve p:0,040) ancak hemoglobin ve platelet düzeylerinin sağkalım yönünden istatistiksel olarak farka yol açmadığı görülmüştür (sırasıyla p:0,171 ve p:0,061). Hastaların 1. saat sedimantasyon değerlerinin de sağkalım üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür (p:0,958; Tablo 4.18.).

Çalışmamız dahilinde incelediğimiz hastaların tanı anında yapılan kemik iliği biyopsisinde tespit edilen plazma hücre yüzdesinin ise sağkalım oranında önemli derecede etkili olduğu ve plazma hücresindeki 1 birimlik artışın ölüm olasılığını 1,045 kat arttırdığı görülmüştür (p:0,002; Tablo 4.18.).

Hastalarımızın sağkalım durumlarına göre laboratuvar bulgularının ve kemik iliği plazma hücre oranlarının dağılımı Tablo 4.18.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Hastaların sağkalım durumlarına göre laboratuvar bulgularının dağılımı

	Son durum				p değeri
	Exitus (n=22)		Hayatta (n=59)		
	Sayı	Ortanca [Q1-Q3]	Sayı	Ortanca [Q1-Q3]	
Serum IgG (g/l)	22	10,1 [6,2-41,55]	55	17 [6,6-37,28]	0,693 ^m
Serum IgM (g/l)	22	0,18 [0,17- 0,26]	53	0,22 [0,18-0,36]	0,139 ^m
Serum IgA (g/l)	22	0,26 [0,19-0,93]	53	0,54 [0,26-2,14]	0,031^m
Serum kappa hafif zincir düzeyi (mg/dl)	20	105 [19,2-621,25]	54	20,95 [8,22-151,95]	0,029^m
Serum lambda hafif zincir düzeyi (mg/dl)	20	30,9 [12,88-166,83]	55	23,4 [8,42-149]	0,405 ^m
Serum beta2 mikroglobulin düzeyi (mg/dl)	19	6,4 [4,2-8,82]	52	3,48 [2,33-6,3]	0,017^m
LDH (u/l)	21	168 [137,5-198,5]	59	175 [136-215]	0,498 ^m
Kalsiyum (mg/dl)	21	9,3 [8,95-9,8]	59	9,4 [9-10,1]	0,484 ^m
Üre (mg/dl)	21	48 [41-78,35]	58	38 [29-51,5]	0,044^m
Kreatin (mg/dl)	21	1,07 [0,9-1,73]	59	0,83 [0,61-1,55]	0,028^m
GFR	21	69 [32,75-80,45]	56	85 [44,1-103,5]	0,045^m
Ürik asit (mg/dl)	20	6,75 [5,275-8,53]	58	5,95 [4,98-7,88]	0,397 ^m
Sodyum (mmol/l)	21	136 [134,5-139]	58	136,5 [134-139]	0,996 ^m
Potasyum (mmol/l)	21	4,3 [4-4,5]	58	4,25 [4-4,5]	0,960 ^m
Albumin (g/l)	21	3,5 [3,1-3,8]	59	3,6 [3-1-4]	0,390 ^m
Globulin (g/l)	20	4,9 [2,3-6,6]	59	4,7 [3,3-6,4]	0,436 ^m
AST (u/l)	20	19,5 [15,25-24]	58	20 [15-24]	0,941 ^m
ALT (u/l)	21	14 [9-22]	58	18,5 [10-25]	0,276 ^m
WBC	21	5,2 [3,7-6,91]	58	6,15 [4,85-8]	0,043^m
Nötrofil	21	2,8 [2,03-3,37]	58	3,27 [2,47-5,24]	0,040^m
Lenfosit	21	1,9 [0,88-2,24]	58	1,87 [1,32-2,71]	0,575 ^m
Hemoglobin	22	10,13 [8,44-11,4]	58	10,55 [9,33-12]	0,171 ^m
Platelet	22	193 [126,5-257,5]	58	239 [182-281,75]	0,061 ^m
MPV	21	7,5 [6,28-8,7]	56	8,95 [7,58-9,87]	0,010^m
Kemik iliği plazma hücre yüzdesi	22	80 [46,25-90]	55	50 [20-75]	0,002^m

^m Mann-whitney u test

Analizlerimiz sonucunda exitus olan hastaların %72,7'sinin (16 hasta) FISH incelemelerine göre sitogenetik açıdan standart riskli olduğu, %27,3'ünü (6 hasta) ise yüksek sitogenetik risk taşıdığı görülmüştür. Takip süremizde sağ olan hastalar ile hayatını kaybedenler kıyaslandığında ise yüksek sitogenetik riske sahip olmanın, sağkalım üzerinde istatistiksel yönden etkili olmadığı tespit edilmiştir (p:0,841; Tablo 4.19.).

Hastalarda saptadığımız anomalilere göre analiz ettiğimizde ise exitus olan hastaların %35,7'sinde t(4;14) mutasyonu (p:0,274), %16,7'sinde t(14;16) mutasyonu (p:1,000), %42,9'unda t(14;20) mutasyonu (p:0,165), %27,8'inde t(11;14) mutasyonu (p:0,296) ve %11,1'inde del(17) mutasyonu (p:0,632) pozitif olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.19.).

Hastalarımızın sağkalım durumlarına göre sitogenetik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.19.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Hastaların sağkalım durumuna göre sitogenetik özelliklerinin dağılımı

		Son durum		p değeri
		Exitus (n=22) n(%)	Hayatta (n=59) n(%)	
Sitogenetik risk	Standart riskli	16 (72,7)	46 (78)	0,841 ^x
	Yüksek riskli	6 (27,3)	13 (22)	
t(4;14)	Var	5 (35,7)	9 (18,8)	0,274 ^x
	Yok	9 (64,3)	39 (81,3)	
t(14;16)	Var	3 (16,7)	9 (18)	1,000 ^x
	Yok	15 (83,3)	41 (82)	
t(14;20)	Var	3 (42,9)	6 (17,6)	0,165 ^x
	Yok	4 (57,1)	28 (82,4)	
del(17)	Var	2 (11,1)	4 (7,3)	0,632 ^x
	Yok	16 (88,9)	51 (92,7)	
t(11;14)	Var	5 (27,8)	8 (15,4)	0,296 ^x
	Yok	13 (72,2)	44 (84,6)	

X² Ki-kare test (Fischer test)

Hastalarımızın tanı anındaki tüm vücut BT veya PET-BT görüntülemelerinden elde edilen bilgilere göre ise exitus olan hastaların %41,2'sinin (7 hasta) tanı anında ekstramedüller tutulumu olduğu, %77,8'inin (14 hasta) litik kemik lezyonları olduğu ve %27,8'inin de (5 hasta) patolojik kemik fraktürü olduğu görülmüş, yapılan sağkalım analizinde ekstramedüller tutulumun, litik kemik lezyonlarının hem de tespit edilen patolojik fraktürlerin sağkalım oranı yönünden istatistiksel farka yol açmadığı tespit edilmiştir (sırasıyla p:0,658, p:1,000 ve p:0,749; Tablo 4.20.).

Hastalarımızın sağkalım durumlarına göre görüntüleme bulgularının dağılımı Tablo 4.20.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Hastaların sağkalım durumuna göre görüntüleme bulgularının dağılımı

		Son durum		p değeri
		Exitus (n=22) n(%)	Hayatta (n=59) n(%)	
Litik kemik lezyonları	Var	14 (77,8)	41 (74,5)	1,000 ^x
	Yok	4 (22,2)	14 (25,5)	
Kemik fraktürü	Var	5 (27,8)	12 (21,8)	0,749 ^x
	Yok	13 (72,2)	43 (78,2)	
Ekstramedüller tutulum	Var	7 (41,2)	17 (31,5)	0,658 ^x
	Yok	10 (58,8)	37 (68,5)	

^x Ki-kare test (Fischer test)

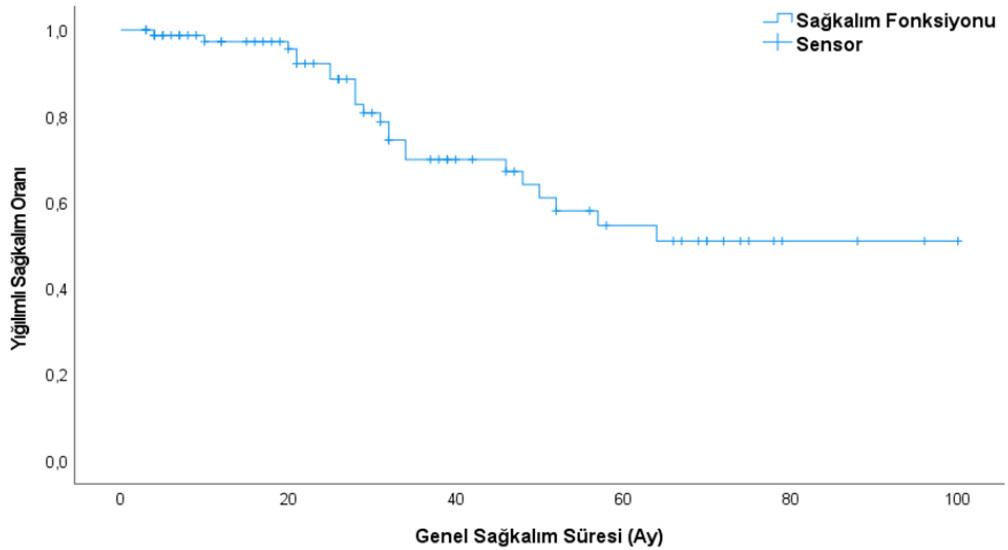
Tedavi seyrinde OKHN gerçekleştirilen hastalarımızdan 14'ünün (%22,9) takibinde exitus olduğu, OKHN yapılamayan hastalardan ise 8'inin (%40) exitus olduğu görülmüş tedavi seyrinde OKHN gerçekleştirilmesinin sağkalım oranı açısından istatistiksel farka yol açmadığı tespit edilmiştir (p:0,231).

Takibimiz süresince exitus olan 22 hastadan 14'ünün (%63,6) OKHN yapıp takibinde nüks izlenen veya OKHN adayı olmayıp takibinde hastalık progresyonu görülen hastalar olduğu görülmüştür ve nüks veya progresyon durumunun sağkalım oranı üzerinde istatistiksel yönden önemli ölçüde etkili olduğu görülmüştür (p:0,001). Hastalarımızın OKHN tedavisi ve sitogenetik risk analizlerine göre sağkalım durumları Tablo 4.21'de gösterilmiştir.

Tablo 4.21. Hastaların OKHN tedavisi ve sitogenetik risk değerlendirmesine göre sağkalım durumlarının dağılımı

		Sayı (%)	Sitogenetik risk	Sayı (%)	Son durum	Sayı (%)
OKHN	Yapıldı	61 (75,3)	Standart risk	49 (60,49)	Hayatta	38 (46,9)
					Exitus	11 (13,5)
			Yüksek risk	12 (14,8)	Hayatta	9 (11,1)
					Exitus	3 (3,7)
	Yapılmadı	20 (24,6)	Standart risk	13 (16)	Hayatta	8 (9,8)
					Exitus	5 (6,1)
			Yüksek risk	7 (8,6)	Hayatta	4 (4,9)
					Exitus	3 (3,7)

8 yıllık çalışma süremiz içinde hastaların tanı tarihleri, exitus olmaları, takipten ayrılmaları gibi sebeplerle takip süreleri farklılık göstermekte olup ortalama sağkalım süresi $34,8 \pm 24,56$ aydır (median 29 ay). Hastalarımızın takip edildiği 1.yılın sonunda ortalama sağkalım oranı %97,5, 2.yıl sonunda %93,8, 3.yıl sonunda %83,5, 4.yıl sonunda %81,4, 5.yıl sonunda %77,7 ve 6.yıl sonunda %76,5 olarak tespit edilmiş olup hastaların genel sağkalım sürelerine ilişkin analiz Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların genel sağkalım fonksiyonu (Kaplan Meier analizi)

Hastalarımızın tahmini sağkalım süresi yönünden incelemesinde kadın hastalarda median sağkalım süresinin 28 ay, erkek hastalarda ise 30,5 ay olduğu görülmüş cinsiyet farklılığının sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak etkisiz olduğu saptanmıştır (p:0,460; Tablo 4.22.).

Tahmini sağkalım süreleri, tanı anında ECOG performansı 0 olan hastalarda median 31 ay, 1 olan hastalarda 29 ay ve 2 olan hastalarda 25 ay olarak hesaplanmıştır ve sağkalım süresi açısından aralarında istatistiksel farklılığa rastlanmamıştır (p:0,441; Tablo 4.22.).

ISS evrelemesine göre bakıldığında evre 1 kabul edilen hastaların tahmini sağkalım süresi median 27 ay, evre 2 hastalar için 42 ay ve evre 3 hastalar için ise 28,5 ay olarak hesaplanmış ancak hastaların ISS evrelerinin sağkalım süresi için istatistiksel fark yaratmadığı tespit edilmiştir (p:0,231; Tablo 4.22.).

R-ISS evrelemesine göre ise evre 1 olan hastaların tahmini sağkalım süresi median 32,5 ay, evre 2 olan hastalar için bu süre 31,5 ay, evre 3 olan hastalar için ise 28 ay olarak hesaplanmış, yine sağkalım süresi için R-ISS evrelemesinin anlamlı fark yaratmadığı tespit edilmiştir (p:0,696; Tablo 4.22.).

Hastalarımızın klinik özelliklerine ve evrelemelerine göre ortalama sağkalım süreleri Tablo 4.22.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Hastaların klinik özelliklerine ve evrelerine göre ortalama sağkalım süreleri

		Sayı (n)	Sağkalım süresi (Ay)	p değeri
			Ortanca [Q1-Q3]	
Cinsiyet	Kadın	39	28 [10-47]	0,332 ^m
	Erkek	42	30,5 [21-52]	
Komorbidite	Var	49	28 [16-46]	0,460 ^m
	Yok	32	31 [17,5-57,5]	
ECOG performans skalası	0	41	31 [15-50]	0,441 ^m
	1	27	29 [18-57]	
	2	12	25 [14-40]	

Tablo 4.22. Hastaların klinik özelliklerine ve evrelerine göre ortalama sağkalım süreleri (devam)

ISS	1	17	27 [17-39]	0,231 ^m
	2	27	42 [19-70]	
	3	28	28,5 [20-43]	
R-ISS	1	10	32,5 [17-69]	0,696 ^m
	2	46	31,5 [20-52]	
	3	15	28 [7-39]	

^m Mann-whitney u test

FISH analizlerine göre sitogenetik açıdan yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalarımızın tahmini yaşam süresinin median 19 ay, standart riskli hastalarımızın ise 33 ay olduğu görülmüş aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p:<0,001; Tablo 4.23.).

Hastalarımızda sıklıkla görülen anomaliler tek tek ele alındığında en sık karşılaştığımız translokasyon olan t(4;14) pozitif olan hastaların ortalama yaşam süresi 15,5 ay, t(4;14) negatif olan hastalarda ise bu süre 38,5 ay olarak bulunmuş aradaki farkın büyük ölçüde anlamlı olduğu sonucunda varılmıştır (p<0,001; Tablo 4.23.).

t(14;16) pozitifliği saptadığımız 12 hastamızın ise ortalama sağkalım süresi 17 ay, t(14;16) negatif olan hastalarda ise 38,5 ay olarak görülmüş yine aradaki farkın büyük ölçüde anlamlı olduğu görülmüştür (p:<0,001; Tablo 4.23.).

t(14;20) saptanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 19 ay iken, t(14;20) negatif hastalarda bu süre 31 aydır ve yine aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p:0,004; Tablo 4.23.).

t(11;14) pozitif olan hastalarda ortalama yaşam süresi 19 ay iken t(11;14) negatif hastalarda ortalama 34 ay yaşam süresi izlenmiştir ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p:0,003; Tablo 4.23.).

FISH incelemesi sonucu del(17) mutasyonu görülen 6 hastamızın ise ortalama yaşam süresi 21 ay olarak tespit edilmiş olup diğer hastalarda bu süre 31 ay olarak

bulunmuştur ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlam ifade etmediği sonucuna varılmıştır (p:0,166; Tablo 4.23.).

Hastalarımızın sitogenetik özelliklerine göre ortalama sağkalım süreleri Tablo 4.23.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.23. Hastaların sitogenetik özelliklerine göre ortalama sağkalım süreleri

		Sayı (n)	Sağkalım süresi (Ay)		p değeri
			Ortanca [Q1-Q3]		
Sitogenetik risk	Standart riskli	62	33 [22-58]		<0,001 ^m
	Yüksek riskli	19	19 [7-28]		
t(4;14)	Var	14	15,5 [7-21]		<0,001 ^m
	Yok	48	38,5 [22,5-65]		
t(14;16)	Var	12	17 [9,5-22]		<0,001 ^m
	Yok	56	38,5 [23,5-61]		
t(14;20)	Var	9	19 [15-21]		0,004 ^m
	Yok	32	31 [22,5-49]		
t(11;14)	Var	13	19 [12-21]		0,003 ^m
	Yok	57	34 [22-56]		
del(17)	Var	6	21 [19-23]		0,166 ^m
	Yok	67	31 [16-52]		

^m Mann-whitney u test

Hastaların tanı anındaki görüntüleme bulgularından elde edilen bilgiler ve sağkalım süreleri kıyaslandığında ise litik kemik lezyonları tespit edilen 55 hastada ortalama yaşam süresi 26 ay, litik lezyonu olmayan hastalarda ise 36,5 ay olarak görülmüştür (p:0,141). Kemik fraktürleri ile başvuran 17 hasta için de ortalama yaşam süresi 27 ay, diğer hastalar için ise 36,5 ay olarak tespit edilmiştir ve hem litik kemik lezyonlarının hem de kemik fraktürlerinin sağkalım süresinde istatistiksel olarak rol oynamadığı sonucuna varılmıştır (sırasıyla p:0,141 ve p:0,769; Tablo 4.24.).

Ekstramedüller tutulumu olan hastalarda ortalama sağkalım süresinin 25 ay, olmayan hastaların ise 31 ay olduğu görülmüş yine aradaki farkın istatistiki önemi olmadığı sonucuna varılmıştır (p:0,355; Tablo 4.24.).

Hastalarımızın görüntüleme bulgularına göre ortalama sağkalım süreleri Tablo 4.24.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.24. Hastaların görüntüleme bulgularına göre ortalama sağkalım süreleri

		Sayı (n)	Sağkalım süresi (Ay)	p değeri
			Ortanca [Q1-Q3]	
Litik kemik lezyonu	Var	55	26 [15-42]	0,141 ^m
	Yok	18	36,5 [20-69]	
Kemik fraktürü	Var	17	26 [15-42]	0,769 ^m
	Yok	56	29,5 [12-50]	
Ekstramedüller tutulum	Var	24	25 [18,5-38,5]	0,355 ^m
	Yok	47	31 [12-52]	

m Mann-whitney u test

MM tedavisinde sağkalım süresini etkileyen en önemli tedavi yöntemi olan OKHN gerçekleştirilebilen 61 hastamızda ortalama sağkalım süresinin 32 ay olduğu, OKHN yapılamayan hastalarımız için ise bu sürenin 14,5 ayda kaldığı görülmüştür. Bu fark istatistiki açıdan büyük önem taşımaktadır (p<0,001; Tablo 4.25.).

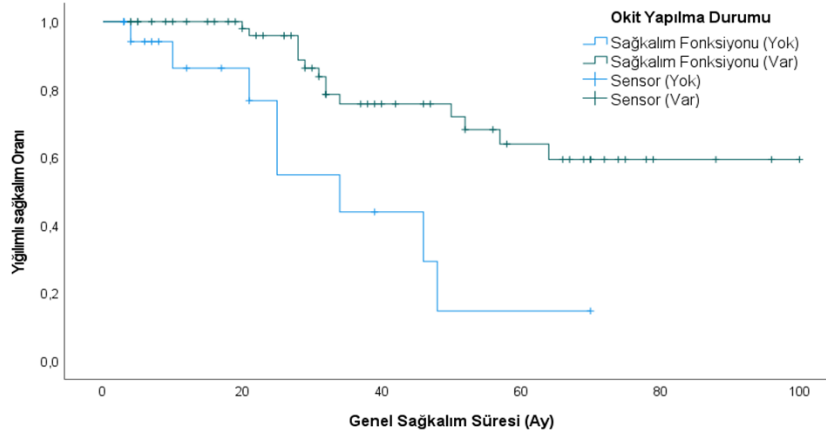
Hastalarımızın OKHN tedavisi yapılma ve takibinde nüks veya progresyon göstere durumlarına göre değişen sağkalım süreleri Tablo 4.25.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.25. Hastaların OKHN olma ve takibinde progresyon gösterme durumuna göre sağkalım süreleri

		Sayı (n)	Sağkalım süresi (Ay)	p değeri
			Ortanca [Q1-Q3]	
OKHN	Yapıldı	61	32 [22-57]	<0,001 ^m
	Yapılmadı	20	14,5 [5-29,5]	
Nüks veya progresyon durumu	Var	27	24,5 [9-46]	0,008 ^m
	Yok	54	32 [28-64]	

^m Mann-whitney u test

Hastalarımızın OKHN yapılma durumlarına göre genel sağkalım süresinin değerlendirildiği analiz Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Hastaların OKHN yapılma durumlarına göre genel sağkalım fonksiyonları (Kaplan Meier)

Hastaların sağkalım süreleri üzerine etkisi olan faktörlerin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen Cox regresyon analizine göre ölüm olasılığının; hastaların takibinde nüks ya da progresyon izlenmesi ile 5,176 kat, yaşlarındaki 1 yıl artış ile 1,161 kat, beden kitle indekslerindeki 1 birimlik artış ile 1,178 kat, WBC düzeyindeki 1 birimlik azalış ile 2,347 kat, kan nötrofil seviyesindeki 1 birimlik artış ile 3,041 kat ve kemik iliği plazma hücre yüzdesindeki 1 birimlik artış ile 1,054 kat arttığı tespit edilmiştir (Tablo 4.26.).

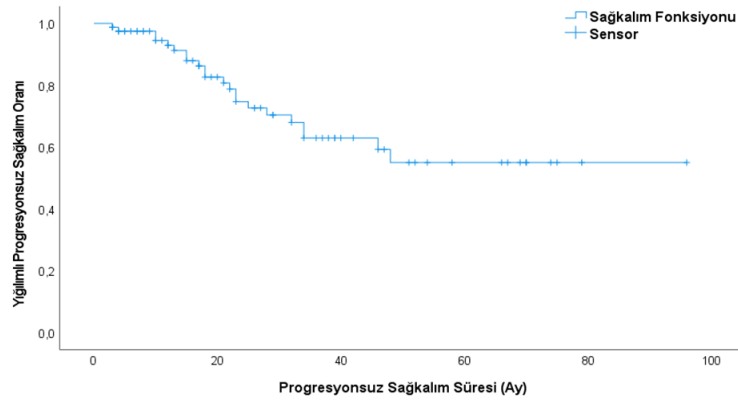
Hastalarımızın ortalama sağkalım süresine etki eden faktörlerin dağılımı Tablo 4.26.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.26. Hastaların ortalama sağkalım süresine etki eden faktörlerin dağılımı

	β	SH (β)	p-değeri	OR	%95 GA (OR)
Nüks veya progresyon	1,644	0,734	0,025	5,176	1,228-21,813
Yaş	0,150	0,038	<0,001	1,161	1,079-1,25
BMI	0,164	0,055	0,003	1,178	1,058-1,312
Başlangıç Serum Kappa Hafif Zincir Düzeyi (mg/l)	0,000	0,000	0,402	1,000	1-1,001
Na (mmol/l)	0,154	0,092	0,095	1,167	0,974-1,398
WBC	-0,852	0,359	0,018	0,426	0,211-0,862
Nötrofil	1,112	0,490	0,023	3,041	1,164-7,943
Kemik İliği Plazma Hücre Yüzdesi	0,053	0,015	<0,001	1,054	1,024-1,085

β : Regresyon katsayısı, SH: Standart hata, OR: Odds Oranı, GA: Güven aralığı
Cox regresyon analizi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların progresyonsuz sağkalım yönünden incelemesinde ise median sağkalım süresi 22 ay olarak bulunmuş, takibimizde geçen 1.yılın sonunda progresyonsuz sağkalım oranı %94,9, 2.yılda %76,6, 3.yılda %64,6, 4.yılda %61,9, 5.yılda %56,6 ve 6.yılın sonunda %54,23 olarak hesaplanmış olup hastalarımızın progresyonsuz sağkalım analizi Şekil 4.3.'de gösterilmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hastaların progresyonsuz sağkalım fonksiyonu (Kaplan Meier analizi)

Hastalarımızın cinsiyete göre tahmini progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) kadın hastalar için median 21 ay, erkekler için ise 23 ay olarak tespit edilmiştir (p:0,362; Tablo 4.27.).

Eşlik eden komorbid hastalıkları olan hastalarda PFS 22 ayken, diğer hastalarda bu sürenin 19,5 ay olduğu görülmüştür (p:0,904; Tablo 4.27.).

Tanı anındaki ECOG performans puanı 0 olan hastalarda median PFS 22 ay, 1 olan hastalarda 20 ay ve 2 olan hastalarda 21,5 ay olarak hesaplanmıştır (p:0,865; Tablo 4.27.).

ISS evrelemesine göre evre 1 olarak kabul edilen hastalarda ise median PFS 26 ay, evre 2 hastalarda 28 ay ve evre 3 olan hastalarda ise 17,5 ay olarak görülmüştür (p:0,241; Tablo 4.27.).

R-ISS evreleme sistemine göre bakıldığında ise evre 1 hastaların 26,5 ay, evre 2 hastaların 23 ay ve evre 3 hastalarının ise 15 ayı progresyonsuz geçirdikleri görülmüştür (p:0,498; Tablo 4.27.).

Hastalarımızın klinik özelliklerine ve evrelerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri Tablo 4.27.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.27. Hastaların klinik özelliklerine ve evrelerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri

		Sayı (n)	Progresyonsuz sağkalım süresi (Ay)	p değeri
			Ortanca [Q1-Q3]	
Cinsiyet	Kadın	39	21 [10-39]	0,362 ^m
	Erkek	42	23 [13-46]	
Komorbidite	Var	49	22 [12-38]	0,904 ^m
	Yok	32	19,5 [10-41]	
ECOG performans skalası	0	41	22 [10-39]	0,865 ^m
	1	27	20 [12-39]	
	2	12	21,5 [12,5-40]	

Tablo 4.27. Hastaların klinik özelliklerine ve evrelerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri (devam)

ISS	1	17	26 [17-37]	0,241 ^m
	2	27	28 [13-58]	
	3	28	17,5 [10-35]	
R-ISS	1	10	26,5 [17-38]	0,498 ^m
	2	46	23 [13-46]	
	3	15	15 [7-39]	

m Mann-whitney u test

FİSH analizlerinde standart sitogenetik riske sahip olan hastalarımızda ortalama 26,5 ayda, yüksek riskli hastalarımızda ise ortalama 15 ayda hastalık progresyonu izlenmiştir ve bu fark istatistiksel yönden anlam ifade ettiği görülmüştür (p:0,004; Tablo 4.28.).

t(4;14) pozitifliği bulunanlarda progresyonsuz sağkalım süresi median 12,5 ayken negatif olan hastalarda bu süre 29 ay olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel değeri olduğu görülmüştür (p:0,002; Tablo 4.28.).

t(14;16) translokasyonuna sahip hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi median 12,5 ayken diğer hastalarda 29 aydır ve bu farkında istatistiksel önemi olduğu görülmüştür (p:0,002; Tablo 4.28.).

t(14;20) tespit edilen hastalar için ise progresyonsuz sağkalım süresi median 15 ay, tespit edilmeyen hastalarda ise 28 aydır ve t(14;20) varlığı progresyonsuz sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir (p:0,002; Tablo 4.28.).

t(11;14) pozitifliğinde median progresyonsuz sağkalım süresi median 15 ay, negatifliğinde ise 27 ay olarak tespit edilmiş yine aradaki fark istatistiki yönden anlamlı olarak kabul edilmiştir (p:0,011; Tablo 4.28.).

Diğer yandan del(17) mutasyonuna sahip 6 hastada ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 20 ay, diğer hastalarda 23 ay olarak tespit edilmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmemiştir (p:0,581; Tablo 4.28.).

Hastalarımızın sitogenetik özelliklerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri Tablo 4.28.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.28. Hastaların sitogenetik özelliklerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri

			Progresyonsuz sağkalım süresi (Ay)	p değeri
Sayı (n)			Ortanca [Q1-Q3]	
Sitogenetik risk	Standart riskli	62	26,5 [12-46]	0,004 ^m
	Yüksek riskli	19	15 [7-21]	
t(4;14)	Var	14	12,5 [7-16]	0,002 ^m
	Yok	48	29 [16-47]	
t(14;16)	Var	12	12,5 [7,5-17]	0,002 ^m
	Yok	56	29 [16-46,5]	
t(14;20)	Var	9	15 [8-19]	0,002 ^m
	Yok	32	28 [18,5-39,5]	
t(11;14)	Var	13	15 [8-21]	0,011 ^m
	Yok	57	27 [12-42]	
del(17)	Var	6	20 [13-23]	0,581 ^m
	Yok	67	23 [10-40]	
OKHN	Yapıldı	61	25 [13-42]	<0,001 ^m
	Yapılmadı	20	14,5 [5-25,5]	

^m Mann-whitney u test

Hastalarımızın tüm vücut BT ve PET-BT görüntüleme sonuçları ve progresyonsuz sağkalım sürelerini karşılaştırdığımızda ise litik kemik lezyonları ile başvuran hastaların 15 ayı, diğer hastaların ise 34 ayı progresyonsuz geçirdiği görülmüştür. Patolojik kemik fraktürü ile başvuranlarda progresyonsuz geçen süre 21 ay, diğer hastalarda 21,5 aydır. Ekstamedüller tutulumuna sahip hastalardaysa progresyonsuz geçen süre 21 ayken diğer hastalarda 23 ay olarak görülmüştür. Bu bulguların istatistiksel açıdan progresyonsuz sağkalım süresine etki etmediği tespit edilmiştir (sırasıyla p:0,395, p:0,720, p: 0,817; Tablo 4.29.).

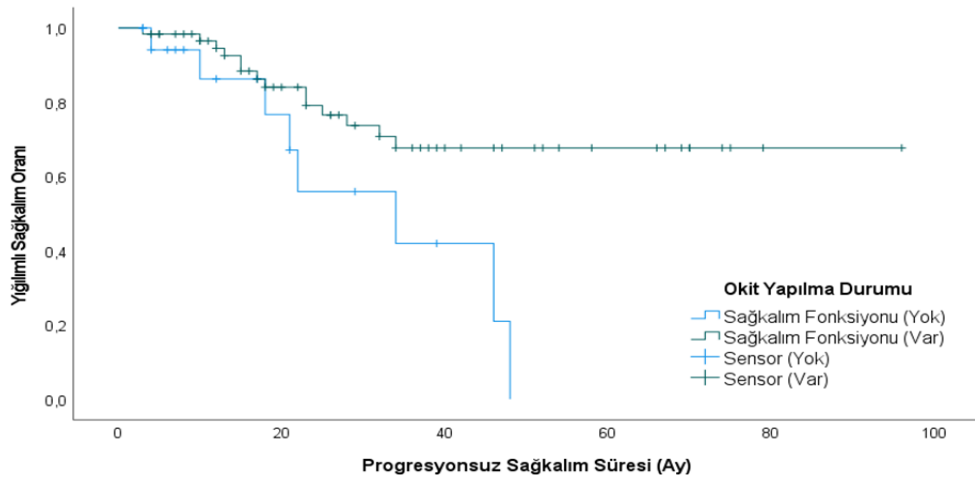
Hastalarımızın görüntüleme bulgularına göre progresyonsuz sağkalım süreleri Tablo 4.29.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.29. Hastaların görüntüleme bulgularına göre progresyonsuz sağkalım süreleri

		Sayı (n)	Progresyonsuz sağkalım süresi (Ay)	p değeri
			Ortanca [Q1-Q3]	
Litik kemik lezyonu	Var	55	21 [10-34]	0,395 ^m
	Yok	18	34 [12-46]	
Kemik fraktürü	Var	17	21 [15-27]	0,720 ^m
	Yok	56	21,5 [9,5-41]	
Ekstramedüller tutulum	Var	24	21 [12,5-30,5]	0,817 ^m
	Yok	47	23 [8-46]	

^m Mann-whitney u test

Analizlerimiz sonucunda MM tedavisinin ayrılmaz parçası olan OKHN'nin ortalama sağkalım süresine olduğu gibi progresyonsuz sağkalım süresine de önemli ölçüde etki ettiği, OKHN yapılan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi 25 ayken OKHN yapılamayan hastalarda bu sürenin 14,5 ayda kaldığı görülmüştür ($p<0,001$). Hastalarımızın OKHN uygulanma durumlarına göre progresyonsuz sağkalım sürelerine ilişkin analiz Şekil 4.4.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Hastaların OKHN yapılma durumlarına göre progresyonsuz sağkalım fonksiyonları (Kaplan Meier)

Hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri üzerine etkisi olan faktörlerin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen Cox regresyon analizi sonuçlarına göre progresyon olasılığının; hastaların yaşlarındaki 1 yıl artış ile 1,138 kat, sodyum değerlerindeki 1 birimlik artış ile 1,335 kat, hgb düzeyindeki 1 birimlik azalış ile 2,092 kat, nötrofil düzeyindeki 1 birimlik artış ile 2,909 kat ve kemik iliği plazma hücre yüzdesindeki 1 birimlik artış ile 1,032 kat arttığı tespit edilmiştir.

Hastalarımızın progresyonsuz sağkalım sürelerine etki eden faktörlerin dağılımı Tablo 4.30.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.30. Hastaların progresyonsuz sağkalım sürelerine etki eden faktörlerin dağılımı

	β	SH (β)	p-değeri	OR	%95 GA (OR)
Yaş	0,129	0,041	0,002	1,138	1,05-1,234
Cinsiyet	-0,347	0,623	0,577	0,707	0,209-2,393
Serum Nefelometrik Ölçüm IgG (g/l)	-0,014	0,016	0,365	0,986	0,956-1,017
Serum Kappa Hafif Zincir Düzeyi (mg/l)	0,000	0,000	0,248	1,000	1-1,001
Na (mmol/l)	0,289	0,123	0,019	1,335	1,049-1,7
ALT (u/l)	0,070	0,044	0,111	1,073	0,984-1,169
WBC	-0,665	0,404	0,099	0,514	0,233-1,134
Hgb	-0,739	0,305	0,015	0,478	0,263-0,868
Nötrofil	1,068	0,528	0,043	2,909	1,034-8,188
Kemik İliği Plazma Hücre Yüzdesi	0,032	0,013	0,012	1,032	1,007-1,058

β : Regresyon katsayısı, SH: Standart hata, OR: Odds Oranı, GA: Güven aralığı
Cox regresyon Analizi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Multiple myelom, plazma hücrelerinin neoplastik çoğalma sonucu immunglobulin veya hafif zincir üretiminin arttığı, neticede organ hasarlarına yol açan malign karakterli bir hastalıktır ve yeni geliştirilen tedavi stratejileri ile her ne kadar sağkalım süresi 10 yıla kadar uzatılabilse de halen kür edilememekte ve hastalarda sık sık nüksler gelişmektedir (Maral ve ark., 2018).

Genel olarak ileri yaşların hastalığı olarak bilinen multiple myelom erişkinlerde NHL'den sonraki en sık hematolojik malignitedir (Siegel ve ark., 2019a).

Kyle ve arkadaşlarınca 2003 yılında sunulan çalışmada MM'de tanı anında ortalama yaş 66, erkek/kadın oranı 1,3 olarak gösterilmiştir (Kyle, Gertz ve ark., 2003d). Kristinsson ve arkadaşlarının 2016'da sunduğu çalışmada incelenen 14.381 MM hastasının ortalama tanı yaşı 69,9 iken cinsiyet dağılımı ise %53'ü erkek ve %47'si kadın olarak gösterilmiştir (Kristinsson ve ark., 2007). Samaras ve arkadaşlarının otolog kök hücre nakli olan hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında ise yaş ortalaması 62 yıl olarak rapor edilmiştir (Samaras ve ark., 2011). Bizim çalışmamıza dahil olan 81 hastanın ise tanı anında yaşları 41-88 aralığında değişmekteydi ve yaş ortalaması 64 olup, cinsiyet dağılımları %48,1'i kadın, %51,9'u erkekti. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Hastaların demografik özelliklerine göre sağkalım oranlarının incelendiği birçok çalışma yapılmıştır. 2018'de Usmani S ve arkadaşlarının yayınladığı ve 7291 multipl myelom tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada, 65 yaş üzerinde tanı alan hastalarda sağkalımın belirgin oranda daha düşük olduğu, cinsiyetler arasında ise sağkalım yönünden farklılık bulunmadığı ifade edilmiştir (Usmani ve ark., 2018). Benzer şekilde Hsieh ve ekibinin 2004-2006 yılları arasında ABD'de tanı alan 26.986 multipl myelom hastası üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların ortalama sağkalım süresi 2,74 yıl olarak belirlenmiş, cinsiyetin sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmazken, yaş faktörünün önemli bir rol oynadığı görülmüştür (Hsieh ve ark., 2019).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzerlik gösterir şekilde tanı yaşının sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p:0,009$), hatta hastaların yaşındaki 1 yıllık artışın ölüm olasılığını 1,127 kat arttırdığı görülmüştür. Takip aralığımız içinde hayatını kaybeden hastalardan %59,1'inin (13 hasta) erkek, %40,9'unun (9 hasta) kadın olduğu görülmüş ve cinsiyetler arasında sağkalım yönünden istatistiksel fark saptanmamıştır ($p:0,585$). Ortalama sağkalım süresinin median 29 ay olarak görüldüğü analizlerimizde erkek hastaların median 30,5 ay, kadın hastaların ise 28 ay yaşadığı görülmüştür.

MM ileri yaşların hastalığı olması sebebiyle hastaların komorbidite oranları da literatürde yüksek seyretmektedir. Örnek olarak 2021 yılında Sverrisdóttir ve arkadaşlarınca sunulan 13.656 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %54'ünde tanı anında komorbid hastalıklar saptanmış, bir komorbiditeye sahip olan hastaların ölüm riskinin, komorbiditesi olmayanlara göre %19 daha yüksek olduğu bulunmuştur. İki komorbid hastalığı olanlarda bu riskin %38, üç veya daha fazla komorbiditesi olanlarda ise %72 oranlarına çıktığı görülmüştür (Sverrisdóttir ve ark., 2021). Kuznetsova ve Panasenکو'nun 2019 yılında sundukları çalışmada ise hastalarının %45'inde hipertansiyon, %20'sinde diyabet ve %15'inde kronik böbrek yetmezliği olduğu bildirilmiştir (Kuznetsova ve Panasenکو, 2019). Her iki çalışma sonuçlarında da tanı anında eşlik eden hastalıkların mortalite üzerinde negatif etkileri olduğu ve tedavi stratejileri belirlenirken eşlikçi hastalıkların da dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır.

Çalışmamıza dahil olan hastaların da %60,5'inin komorbid hastalıkları olup sırasıyla en sık HT, DM ve KBH tespit edilerek literatür ile uyum görülmüştür. Ancak ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizlerimizde komorbiditesi olan ve olmayanların sağkalım oranları arasında istatistiksel yönden belirgin farklılık saptanamamıştır ($p:0,263$). Bu durumun sınırlı bir örneklem grubunda çalışmamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Son yıllarda görülme sıklığı gittikçe yükselen ve literatürde kolon, rektum, meme, endometriyum, özofagus kanseri gibi birçok malignite ile ilişkilendirilen obezitenin de multiple myelom patogenezinde rolü olduğu düşünülmekte olup Tentolouris ve

arkadaşlarının 2023 yılında yayınladıkları çalışmalarında artan BMI indeksinin sağkalım süresinin kısalttığı ifade edilmiştir (Tentolouris ve ark., 2023).

Bizim hastalarımızda da tanı anında %28,3'ünün (23 hasta) BMI'sının 30 ve üzeri olduğu görülmüş ve analizlerimizde BMI arttıkça sağkalım süresinin kısaldığı tespit edilmiştir (p:0,021).

Plazma hücrelerince sentezlenen kappa (κ) ve lambda (λ) hafif zincirleri ile ağır zincirlerin kovalent bağlarla birleşmesi sonucu IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olarak 5 gruba ayrılan Ig'ler oluşur (Kang ve ark., 2005).

Billecke ve arkadaşlarının çalışmasında MM'li hastaların %58,8'inde IgG tipi, %22,3'ünde IgA tipi, %14'ünde Bence Jones (hafif zincir) tipi, kalan %4,9'unda ise non-sekretuar myelom veya diğer paraprotein tipleri olacak şekilde bir dağılım izlenmiştir (Billecke ve ark., 2013).

Qian ve arkadaşlarının çalışmasında da hastalarda en sık görülen paraprotein tipinin IgG subtipi (%46,9) olduğu saptanmıştır (IgG kappa %26,6, IgG lambda %20,3). Diğer subtipler incelendiğinde %13,3 oranında IgA kappa, %13,1 oranında IgA lambda, %1,7 oranında IgD lambda, %0,5 oranında IgM kappa ve %0,1 oranında da IgM lambda izlenmiştir. Aynı çalışmada IgG alt tipine sahip hastaların ortalama sağkalım süresi $61,37 \pm 7,87$ ay, IgA tipinde olanların 51 ay, hafif zincir sekrete edenlerin $69,63 \pm 10,04$ ay ve non-sekretuar olanların $35,66 \pm 7,84$ ay olarak belirlenmiş fakat bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p:0,4) (Qian ve ark., 2017) .

İncelediğimiz 81 hastada ise literatürle uyumlu olarak %33,75 IgG kappa, %32,5 IgG lambda olmak üzere en sık IgG alt tipi görülmüştür. Bunu %8,75 IgA kappa ve %8,75 IgA lambda izlemektedir. Hastalarımızın %12,5'inde hafif zincir tipi ve %3,75'inde non-sekretuar myelom tespit edilmiştir. Yaşayan ve exitus olan hastaların tanı anındaki serum nefelometrik IgG, IgA ve IgM düzeyleri incelendiğinde IgG ve IgM düzeylerinin sağkalım üzerinde etkisi bulunamazken IgA düzeyinin sağkalımda istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla p:0,693, p:0,139 ve p:0,031).

Hafif zincirler, ağır zincirlere göre bir miktar fazla üretilmekte ancak sağlıklı kişilerin serumunda çok az miktarda görülmektedirler (Katzmann ve ark., 2002). Serbest kappa

(κ) hafif zincir için normal serum ölçüm düzeyi 3,3-19,4 mg/L iken serbest lambda (λ) hafif zincir için 5,7-26,3 mg/L'dir (Cohen ve Hörl, 2009).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastaların da tanı anında ortalama kappa hafif zincir düzeyi 22,3 mg/l, ortalama lambda hafif zincir düzeyi 26,5 mg/l olarak görülmüş ve hastaların tedavi takibinde Ig ve serum hafif zincir düzeylerinde belirgin azalma tespit edilmiştir. Fuchida ve ekibinin 2012 yılında yaptıkları analizde kappa ve lambda seviyelerinin tedavinin yanıt değerlendirmesi açısından anlamlı olabileceği ifade edilmiştir (Fuchida ve ark., 2012).

Bizim çalışmamızın korelasyon analizlerinde de serum kappa düzeyinin OS ve PFS yönünden istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (OS için $r:0,253$ $p:0,029$ PFS için $r:0,25$ $p:0,044$).

MM'un heterojen sonuçlara sahip olması ve hastalarda birkaç aydan 10 yıla kadar değişkenlik gösterebilen yaşam süreleri görülmesi nedeniyle 2005 yılında tümör yükünü belirlemek ve risk durumunu öngörebilmek amaçlı ISS evrelemesi oluşturulmuş, bu evreleme 2015 yılında R-ISS sistemi olarak revize edilmiştir (Greipp ve ark., 2005; Palumbo ve ark., 2015).

Hari ve ekibinin sunduğu ve 729 hastanın değerlendirildiği çalışmada hastalardan %30'u ISS evre bir, %41'i evre iki ve %29'u evre üç olarak gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmadan elde edilen sonuçlarda ISS evre bir hastalar için OS 62 ay, evre iki için 44 ay ve evre üç için 29 ay olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada Durie-salmon evreleme sistemine göre örneklem grubunun %7'sinin evre 1, %32'sinin evre 2 ve %62'sin evre 3 olduğu tespit edilerek ortalama sağkalım için evrelere göre sırasıyla 62, 58 ve 45 ay tahmini yapılmıştır (Hari ve ark., 2009).

Bizim analiz ettiğimiz hastaların ise %23,6'sı evre birde, %37,5'i evre ikide ve %38,9'u evre üçte tespit edilmiş olup literatüre göre daha az oranda evre bir ve iki, daha yüksek oranda evre üç hastayı barındırmaktadır. Hastalarımızın %96,3'ü Durie-Salmon evrelemesine göre evre 3'te tanı almıştır. Literatür ile olan bu farklılığın, çalışmamızın örneklem büyüklüğüne, retrospektif olarak incelenen hasta kayıtlarında yaşanan veri kayıpları nedeniyle bazı hastaların evrelerinin hesaplanamamasına, demografik ve sosyo-kültürel farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Hastalarımızın ISS evrelerine göre sağkalım süreleri ise evre 1 için median 27 ay, evre 2 için 42 ay ve evre 3 için 28 ay olarak tespit edilmiş, analizlerimiz sonucu ISS evrelemesinin sağkalım oranı üzerinde etkili olduğu ancak sağkalım süresine istatistiksel olarak etki etmediği görülmüştür (sırasıyla p:0,009 ve p:0,231).

ECOG performans skoru, hastaların genel fiziksel durumunu ve günlük aktivitelerini ne kadar sürdürebildiklerini değerlendiren bir ölçüt olup birçok malignitede tedavi planlanması ve prognoz tayininde kullanılmaktadır. 2020 yılında ECOG performans skorunun sağkalım üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada performans skoru kötüleştikçe sağkalım sürelerinin de belirgin azaldığı, hatta ECOG 2 hastalarda median 13 ay, ECOG 3 hastalarda ise 2 ay gibi kötü sağkalım sonuçları elde edilmiştir (Afram ve ark., 2020).

Bizim çalışmamızda ise tanı anında hastaların %51,2'si ECOG 0, %33,8'i ECOG 1 ve %15'i ECOG 2 olup çalışmamızda skoru 3 ve 4 olan hasta bulunmamaktadır. 8 yıllık takibimizin sonunda sağ olan hastalarımızın %61'inin ECOG 0, %30,5'inin ECOG 1 ve sadece %8,5'inin ECOG 2 performansına sahip olduğu görülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,004).

Rajkumar ve Kumar'ın 2016 yılında sundukları çalışmada ise hastalar $\beta 2$ mikroglobülin, albümin, LDH ve sitogenetik anomalileri göz önünde bulundurularak R-ISS sistemine göre evrelendirilmiş ve hastaların %28'i evre 1, %62'si evre 2 ve %10' u evre 3 olarak sınıflandırılmıştır. Bizim örneklem grubumuzda da benzer şekilde hastaların %64,8 çoğunluğu ile evre 2, literatüre göre daha düşük olan %14,1 oranla evre 1 ve daha yüksek olan %21,1 oranla evre 3 olarak değerlendirilmiştir. Literatüre göre R-ISS evrelemesi prognozun tahmininde önemli olup 5 yıllık OS oranları evre 1 için %82, evre 2 için %62 ve evre 3 için yaklaşık %40 olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada 5 yıllık takip sürecinde evre 1 hastaların %55'inde, evre 2 hastaların %36'sında ve evre 3 hastaların %24'ünde progresyon görülmemiştir (Rajkumar, 2016a).

Muhyuddin ve çalışma arkadaşlarının 2024 yılında yayımlanan araştırmasında da toplam 497 hastanın median 23,1 ay takip edildiği kohortta R-ISS evrelemeleri ve genel sağkalım süreleri yönünden karşılaştırılmalar yapılmış, 5 yıllık ortalama

sağkalım oranları evre 1 için %77, evre 2 için %53 ve evre 3 için %19 olarak, sağkalım süreleri de evre 1 için 63 ay ve evre 2 için 37 ay olarak bulunmuştur (Mohyuddin ve ark., 2024).

Bizim çalışmamızda incelenen hasta sayısının çok daha az olması ve hastalarımızın büyük çoğunluğunun evre 2 olması nedeniyle sağkalım analizlerimizde evre 1 hastaların 8 yıl sonunda sağkalım oranı %17,6, evre 2 hastalar için bu oran %64,7 ve evre 3 için de %17,6 olarak bulunmuş, ortalama sağkalım süreleri de sırasıyla 32,5 ay, 31,5 ay ve 28 ay olarak hesaplanmıştır. Evre 1 hastalarımızın takip sürecinde 26,5 ayı, evre 2 olanların 23 ayı ve evre 3 olanların 15 ayı progresyonsuz geçirdiği görülmüştür. İstatistiksel analizlerimizde hastaların R-ISS evreleri ile sağkalım oranları, sağkalım süreleri ve progresyonsuz sağkalım süreleri arasında ilişki bulunamamıştır (sırasıyla p:0,263, p:0,696 ve p:0,498).

MM hastalarında malign plazma hücrelerinin kemik iliğine infiltrasyonu ile eritropoezin bozulması sonucu CRAB bulgularından da biri olan anemi sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Diğer taraftan eritrosit ömründe kısalma ve böbrek yetmezliğine bağlı azalmış eritropoetin düzeyleri de hastalarda anemi gelişmesine destek olmaktadır (MacLennan ve ark., 1994).

Hastalarımızın tanı anında alınan kan tetkikleri incelendiğinde ortalama hemoglobin değeri 10,5 olarak saptanmıştır ve hastalarda %82,5 oranında anemi tespit edilmiştir. Birgegård, 2008 yılında 665 multiple myelom hastasını incelediği çalışmasında da benzer şekilde %85,2 oranında anemi tespit etmiştir (Birgegård, 2008). 2017 yılında 787 MM'li hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, ortalama hemoglobin değerinin 8,3 g/dl olduğu belirtilmiş ve hemoglobin düzeyi 10 g/dl'den düşük olan hastalarda OS'nin daha düşük olduğu görülmüştür (Qian ve ark., 2017).

Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak tanı anında ortalama hemoglobin değeri ile OS arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0,171). Çalışmamızdaki ortalama hemoglobin düzeyinin daha yüksek saptanmasının nedeninin hastaların erken başvurusu ve erken tanı almalarının sonucu olabileceğini düşünmekteyiz.

Tanı anındaki verilerine ulaşılabilen hastalardan 28 tanesinde Evre 3-5 renal yetmezlik tespit edilmiştir ve hastaların ortalama kreatin değeri $1,44 \pm 1,45$ mg/dl ve GFR ortanca değeri 75,65 olarak görülmüştür.

Cesar ve arkadaşlarının 2024 yılında sundukları ve 167 MM hastasını inceledikleri analizde de hastaların 74'ünde (%44,3) çalışmamız evrenine benzer şekilde evre 3-5 renal yetmezlik tespit edilmiştir (Cesar ve ark., 2024). Hsiao ve arkadaşlarının ise ortanca GFR düzeyi 38,2 olan 387 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında Evre 4-5 renal yetmezliğin mortalite ile yakın ilişkili olduğu görülmüştür (Hsiao ve ark., 2012).

Yapılan çalışmalarda plazma kreatin konsantrasyonu $<1,5$ mg/dl olduğunda 1 yıllık sağkalım oranı $>80\%$ iken, kreatin $>2,3$ mg/dl olduğunda ise bu oranın 50% 'lere kadar düştüğü görülmektedir. Bizim analizlerimizde de literatürle benzerlik gösterir şekilde hastaların tanı anındaki böbrek fonksiyon testlerinin ve GFR düzeylerinin ortalama sağkalımı etkilediği, tanı anındaki GFR düzeyi düşük olan hastaların, normal olan hastalardan daha mortal seyrettiği görülmüştür ($p:0,045$).

Diğer taraftan hiperkalsemi de multiple myelomda sık görülen bir elektrolit bozukluğu olup renal vazokonstriksiyon, intratübüler kalsiyum birikimi veya filtre olan hafif zincirlerin poliüriye bağlı hacim deplesyonu nedeniyle toksik etkilerinin artması gibi mekanizmalarla böbrek yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunur, hatta multiple myelom hastalarında ABH gelişimin en sık ikinci nedenidir ("Renal, Hematologic and Infectious Complications in Multiple Myeloma," 2005) (Balwani ve ark., 2015).

Kyle ve arkadaşlarının 2003 yılında sundukları ve 1027 yeni tanı almış multiple myelom hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında 11 mg/dl'yi serum kalsiyum üst sınırı olarak belirlemiş ve hastaların 13% 'ünde hiperkalsemi saptamışlar, serum kalsiyum düzeyi ve ortalama sağkalım arasında ilişki bulamamışlardır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımızda ise ortalama kalsiyum düzeyi $9,82 \pm 1,43$ mg/dl, ortanca kalsiyum düzeyi ise $9,4$ mg/dl olarak saptanmıştır. Serum kalsiyum düzeyi üst sınırı 11 mg/dl olarak belirlediğimizde tanı anında hastalarımızın $11,2\%$ 'sinde (9 hasta) hiperkalsemi tespit edilmiş ve bu çalışmaya benzer şekilde serum kalsiyum düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki görülmemiştir ($p:0,484$). Son yıllarda erken teşhis

oranının artması nedeniyle tanı anında hiperkalsemi saptanma sıklığının azaldığı düşünülmektedir (Kyle, Gertz ve ark., 2003d).

Kumar ve arkadaşlarının 349 MM hastasını değerlendirerek, 2019 yılında sundukları çalışmalarında ISS Evre I ve II ($p<0,001$), serum albümini $\geq 3,5$ g/dl olan hastalar ($p<0,001$) ve tanıda eGFR ≥ 40 ml/dk ($p<0,001$) olan hastalarda ortalama sağkalım anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Yine aynı çalışmada hemoglobin ≤ 10 g/dl ($p<0,05$) ve albümin $<3,5$ g/dl ($p<0,001$) düşük PFS'nin belirleyicileri olarak gösterilmiştir (L. Kumar et al., 2019). Qian ve arkadaşlarının 787 vakayı retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında ise albümin değeri $<3,5$ g/dl, β -2 mikroglobulin değeri $\geq 5,5$ mg/l ve LDH ≥ 240 U/l olan hastalarda ortalama sağkalımın daha kısa olduğu tespit edilmiştir (Qian ve ark., 2017). Ayrıca Rossi ve arkadaşlarının tanı anında asemptomatik olan 148 MM hastasını inceledikleri çalışmalarında, β 2 mikroglobulin yüksekliğinin daha semptomatik ve agresif bir progresyon ile ilişkisi olduğu ve bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilebileceği belirtilmiştir (Rossi ve ark., 2010). Çalışmamızda incelediğimiz hastalarda ise ortalama albümin değeri $4,26\pm 5,37$ g/dl, β 2 mikroglobulin $5,88\pm 4,93$ mg/l ve LDH $186,81\pm 77,04$ U/l olarak saptanmış, hastaların %38,2'sinin tanı anında albümin değerlerinin $<3,5$ g/dl olduğu görülmüştür. Sağkalım analizi değerlendirmemizde ise serum β 2 mikroglobulin düzeyi ile sağkalım oranı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş ($p:0,017$), serum albümin ve serum LDH düzeyleri ile sağkalım ilişkisi bulunamamıştır (sırasıyla $p:0,390$ ve $p:0,498$).

Aviles ve arkadaşlarının 15 MM olgusunu inceledikleri analizde serum β 2 mikroglobulin düzeyi ile soliter plazmositom gelişimi arasında korelasyon görülmüştür (Avilés ve ark., 1990). Hastalarımızda ise tanı anında soliter plazmositomu mevcut olanların ortanca β 2 mikroglobulin seviyesi 7,29 mg/dl, plazmositomu olmayanların ise ortanca değeri 6,024 mg/dl olarak görülmüştür. Analizlerimizde p değeri ise 0,468 bulunmuş olup β 2 mikroglobulin düzeyi ile plazmositom oluşumu arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Literatürde diğer hemogram parametrelerinden nötrofil/lenfosit ve lenfosit/monosit gibi oranların sağkalım üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Örneğin Kim ve ekibinin 2017 yılında yayınladıkları çalışmada yüksek nötrofil/lenfosit

oranın daha kötü sağkalım oranları ile ilişkili olduğu tespit edilmiş, yine 2017 yılında 317 hasta incelemesi sonrasında yayınlanan başka bir çalışmada tanı anındaki düşük lenfosit/monosit oranına sahip olan hastaların, daha kötü prognoza ve daha kısa sağkalım sürelerine sahip oldukları tespit edilmiştir (Dosani ve ark., 2017; D. S. Kim ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda hastaların tanı anındaki WBC, nötrofil, lenfosit ve monosit düzeyleri ayrı ayrı sağkalım yönünden incelenmiş olup WBC ve nötrofil düzeyinin sağkalım oranı üzerinde etkili olduğu (sırasıyla p:0,043 ve p:0,040); WBC düzeyindeki 1 birimlik düşüşün ölüm olasılığını 1,686 kat, nötrofil düzeyindeki 1 birimlik artışın da ölüm olasılığını 2.117 kat arttırdığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda tanı anında ölçülen lenfosit ve monosit düzeylerinin sağkalım yönünde anlamlı etki oluşturmadığı görülmüştür (sırasıyla p:0,575 ve p:0,947).

Literatürde MM hastalarında trombositopeni sıklığını araştıran çalışmalarla da karşılaşılmış örneğin Kyle ve ekibinin 1027 hasta serisi ile yaptıkları analizlerde hastaların %5'inde tanı anında trombosit sayısı 150.000 altında bulunmuştur ve aynı çalışmada trombositopenisi olan hastalarda OS'nin belirgin şekilde daha kısa olduğu saptanmıştır. Yine bu sonuçlarla benzer şekilde 2015 yılında Pei Hsu ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmada da trombosit sayısı 150.000 altında olan hastalar daha kısa OS ile ilişkilendirilmiştir (Hsu ve ark., 2015).

Trombositopeni, multiple myelom hastalarında hastalığın ilerlemiş olduğunu ve kemik iliğinin ciddi şekilde etkilendiğini gösterebilir. Bu durum, hastaların tedaviye yanıtını azaltabilir ve sağkalım sürelerini kısaltabilir. Bizim hasta serimizde tanı anında hastaların ortalama trombosit sayısı $225,57 \pm 94,47$ olarak bulunmuş, tanı anında hastaların %19,7'sinde (16 hasta) trombositopeni saptanmıştır. Literatüre göre daha yüksek oranda trombositopeni görülmüş ancak sağkalım ve korelasyon analizlerinde trombosit sayısı ile OS ve PFS arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p:0,061 ve p:0,426). Bunun olası sebepleri arasında hasta popülasyonumuzun özellikleri, trombositopeninin etiyolojisi ve kullanılan tedavi rejimlerinin etkisi yer almaktadır. Ayrıca, küçük örneklem büyüklüğü veya diğer prognostik faktörlerin trombositopeninin etkisini maskeleyiş olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde bazı çalışmalarda trombositopeni ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, bazı çalışmalarda benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Gelecekte daha geniş

hasta grupları ile yapılacak çalışmalar, trombositopeninin multiple myelom prognozundaki rolünü daha iyi açıklayabilir.

Ortalama platelet hacminin göstergesi olan MPV'nin de sağkalıma etkisinin incelendiği çalışmalar yapılmıştır. Örneğin Gao ve ekibinin 2008-2015 yılları arasında takip ettikleri 198 hastayı içeren çalışmalarında MPV'nin düşüklüğü daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur. 2016 yılında yayınlanan ve 62 hastayı içeren başka bir çalışmada da benzer şekilde düşük MPV düzeyleri daha kısa sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir. MPV'nin genel sağkalım üzerindeki etkisi, trombositlerin aktivasyon durumu, inflamatuvar yanıt ve tümör mikroçevresi ile etkileşimi üzerinden açıklanmaktadır. Düşük MPV seviyeleri, trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin azalması, bağışıklık sisteminin baskılanması ve yetersiz inflamatuvar yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, kemik iliği yetmezliği ve miyelom hücre infiltrasyonunun artması sonucu trombosit üretimindeki azalmanın düşük MPV seviyelerine neden olduğu ifade edilmektedir (Gao ve ark., 2017; Zhuang ve ark., 2016). Bizim çalışma sonuçlarımızda da tanı anında hastalarımızın ortalama MPV düzeyi $8,58 \pm 1,7$ olarak tespit edilmiş takip süresi esnasında ölen hastalar için median MPV değerinin 7,5 sağ olanlarda ise 8,95 olduğu görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ($p:0,001$) korelasyon analizinde de MPV'deki düşüşün hem sağkalım süresine hem de progresyonsuz sağkalım süresi üzerine etki gösterdiği görülmüştür (sırasıyla $p:<0,01$ ve $p<0,001$).

MM'de neoplastik plazma hücrelerinin yüksek düzeyde ürettiği immunglobulinler nedeniyle kanın viskozitesinde artış olup bu durum sıklıkla sedimantasyon hızındaki artış ile laboratuvar parametrelerine yansımaktadır. Hatta hastaların üçte birinde 100 mm/sa üzerinde değerler izlenebilir (Amrani ve ark., 2010). Ancak literatürde sedimentasyon hızının prognostik önemi ile ilgili fikir birliği sağlanamamaktadır.

2003 yılında Yunanistan'da yapılan bir çalışma sonuçlarına göre yüksek sedimantasyon hızının sağkalım açısından daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu ifade edilirken 2010 yılında Fas'da yapılan başka bir çalışmada sedimentasyon hızının sağkalım yönünden istatistiksel önemi olmadığı sonucuna varılmıştır (Alexandrakis ve ark., 2003; Amrani ve ark., 2010).

Çalışmamız dahilinde incelenen hastalarda ise tanı anında ortalama sedimantasyon hızı $81,24 \pm 33,7$ olup, hastaların %29,6'sında tanı anında 100 mm/sa üzerinde bulunmuştur. Ancak sedimantasyon hızındaki değişimin sağkalım süresi ve progresyonsuz sağkalım süresi üzerinde istatistiksel açıdan etkisi saptanmamıştır (sırasıyla $p:0,222$ ve $p:0,852$). Yüksek sedimantasyon hızı, MM hastalarında artan immunglobulin üretimi ve inflamasyon nedeniyle sık görülen bir laboratuvar bulgusudur, ancak sağkalımı etkileyen daha güçlü prognostik faktörler ile karşılaştırıldığında önemi sınırlı olabilir. Bu nedenle, sedimentasyon hızı, tek başına bir prognostik belirteç olarak değil, hastalığın biyokimyasal aktivitesini yansıtan bir laboratuvar parametresi olarak kullanılmaktadır.

Multiple myelom şüphesi olan hastalarda tanısal değerlendirme süreci, laboratuvar testleri ve kemik iliği biyopsisini içeren çok aşamalı bir yaklaşımla yürütülmektedir. Klinik pratikte, öncelikle hemogram, biyokimyasal parametreler, immunglobulin düzeyleri, beta-2 mikroglobulin, serum protein elektroforezi, serum ve idrar immünfiksasyon testleri gibi laboratuvar tetkikleri uygulanmaktadır. Bu incelemeler sonucunda hastalığın biyokimyasal ve immünolojik belirteçleri değerlendirildikten sonra, kemik iliği biyopsisi yapılmaktadır. Biyopsi ile plazma hücre oranı ve genetik değişiklikler analiz edilmekte olup, tanı koyulabilmesi için kemik iliğinde %10 veya daha fazla plazma hücre infiltrasyonu saptanması gerekmektedir (Liu ve ark., 2020).

Qina ve arkadaşlarının analizinde ortalama kemik iliğindeki plazma hücre oranı %30,5 (min-maks: 3-99) olarak saptanmış ve kemik iliğindeki plazma hücre oranı %30 ve üzerinde olan hastalarda OS'nin anlamlı düzeyde kısa olduğu görülmüştür (Qian ve ark., 2017). Benzer şekilde Abdelgawad ve arkadaşlarının 89 MM hastasında yaptıkları çalışmada da kemik iliği plazma hücre oranı %30 ve daha fazla olan hastalarda OS ve PFS'nin anlamlı ölçüde daha kısa olduğu saptanmıştır (Abdelgawad ve ark., 2016).

Bizim hastalarımızın da tanı esnasında kemik iliği plazma hücre yüzdesi ortalama $\%53,27 \pm 30,2$, ortanca %60 olarak saptanmıştır. Sağkalım analizinde ise p değeri 0,002 bulunmuş olup kemik iliği plazma hücre yüzdesindeki 1 birimlik artışın ölüm olasılığını 1,045 kat arttırdığı izlenmiştir.

Kemik iliğindeki plazma hücre oranının artışı, multiple myelom hastalarında sağkalımı olumsuz etkileyen önemli bir faktördür ve bu durum çeşitli biyolojik mekanizmalarla açıklanabilir. Plazma hücre infiltrasyonunun artması, normal hematopoetik hücrelerin baskılanmasına neden olarak anemi, trombositopeni ve immün yetmezliğe yol açabilir. Bunun sonucunda hastalar enfeksiyonlara daha yatkın hale gelirken, kanama riski artar ve kemik iliği yetmezliği gelişebilir, bu da hastalığın ilerlemesini hızlandırabilir. Ayrıca, yüksek plazma hücre oranı, tümör yükünün artışı ve agresif hastalık seyri ile ilişkili olup, kemik iliği mikroçevresinde sitokin dengesini bozarak kemik yıkımını hızlandırabilir ve organ yetmezliğine neden olabilir.

MM'de genetik özellikler, diagnostik özelliğin yanı sıra prognozu tayin etmede ve tedavi seçeneklerini belirlemede de oldukça önemlidir (Lim ve ark., 2013). Bu nedenle 2014 yılında ISS evreleme sistemi revize edilerek, FISH analiz yöntemi ile tespit edilen kötü prognostik sitogenetik anomaliler evreleme sistemine dahil edilmiştir. Del (17p), amplq, t(14;16), t(4;14) ve t(14;20) anomalilerinin prognoz üzerinde negatif yönde etkisi olduğu gösterilmiştir (Barwick ve ark., 2019).

MM'li hastaların yaklaşık yarısında karyotip analizinde değişiklikler mevcuttur ve bu değişiklikler sayısal veya kromozomal anomaliler olabilir (Jekarl ve ark, 2013).

MM hastaları genetik incelemeye göre hiperdiploid ve nonhiperdiploid olarak iki grupta incelenebilirler (Lim ve ark., 2013). Hiperdiploidi genel olarak progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili iken non-hiperdiploidi kötü prognostik bir belirteç olarak gösterilmektedir (Fonseca ve ark., 2003).

MM' de en sık görülen sayısal anomaliler hiperdiploidi yani kromozom sayısının trizomik olması iken, en sık görülen yapısal anomaliler ise immunglobulin ağır zinciri kodlayan genler ile ilişkili translokasyonlardır (Sonneveld ve ark, 2016). Kumar ve arkadaşlarının da 2012 yılında sundukları ve 500 MM hastasını içeren çalışmada sitogenetik anomaliler arasında en sık görüleni %42 ile trizomiler, sonrasında ise %30 ile translokasyonlardır. Bu translokasyonlar 14q32 kromozomu üzerindeki immünoglobulin ağır zincir (IgH) lokusu üzerinde tespit edilmektedir (S. K. Kumar ve ark., 2012). Segges ve arkadaşlarının 152 MM hastanın değerlendirdikleri çalışmaya

göre 14q32 bölgesindeki yeniden düzenlemeler MM hastalarının %33,5-40'ında tespit edilmiştir (Segges ve ark., 2016).

14. kromozom üzerinde görülen bu translokasyonlardan en sık karşılaşılan t(11;14) (%15-20) olup bunu t(4;14), t(14;16) takip etmektedir (Corre ve ark., 2015). Bir diğer translokasyon olan t(6;14) de hastaların yaklaşık %4'ünde görülmekte ve IgH füzyonu ile ilişkili varyasyonlardan t(11;14) ve t(6;14) harici tüm anomaliler kötü prognostik belirteçler olarak gösterilmektedir (Avet-Loiseau ve ark., 2022).

Nonhiperdiploid hastalarda ise sıkça görülen 1.kromozomun uzun kolundaki amplifikasyon (1q21), 1p delesyonu ve 6q delesyonu kötü sağkalım süresi ve artmış relaps riski ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (Avet-Loiseau ve ark., 2009). Ayrıca 17. kromozomun kısa kolunun delesyonu (17p13.1) da tanı anında hastaların %5-20' sinde saptanabilir ve bu delesyonun tespit edilmesi de hastalığın agresif seyredeceğine ve relaps riskinin yüksek olduğuna işaret eder (Lakshman ve ark 2019).

Bu bilgiler ışığında literatürle benzer olarak genetik analizleri yapılan hastalarımızın %76,5'inin (62 hasta) standart riskli, %23,5'inin (19 hasta) yüksek riskli olduğu saptanmıştır.

Ancak literatüre göre en sık izlenen translokasyon t(11;14) olmasına rağmen çalışmamızda en sık t(4;14) (14 hasta, %17,2) izlenmiştir. Bunu %16,04 oranda t(11;14), %14,8 oranda t(14;16), %11,11 oranda t(14;20), %7,4 oranda del(17p) ve %6,17 oranda da amp 1q21 takip etmiştir. Bu farklılığın küçük bir örneklem grubu üzerinde değerlendirme yapmamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

2019 yılında yayınlanan bir meta analize göre yeni nesil kemoterapi ajanlarının kullanıma girmesi ile MM'da ortalama sağkalım süresinin 7 yılı aştığı, hastaların ortalama 3 yılı progresyonsuz geçirebildiği ifade edilmektedir.

Bizim çalışmamız dahilinde incelediğimiz hastalarımızın tanı tarihlerindeki farklılıklar nedeniyle takip süreleri farklılık göstermekte olup ortalama sağkalım süreleri 29 ay, progresyona kadar geçen süre ise tahmini 22 aydır.

Hastalarımızın sitogenetik özelliklerine göre sağkalım durumlarını incelediğimizde ise 8 yıllık takip aralığımızın sonunda standart riskli hastalardan %25,8'inin exitus olduğu

görülmüş ve bu hastalarda OS 33 ay olarak hesaplanmıştır. Buna karşın yüksek riskli olan hastaların %31,5'i exitus olmuş ve bu hastalarda OS'nin 19 ay olduğu ve literatür ile paralel olarak, yüksek sitogenetik riske sahip hastalarda yaşam süresinin çok daha kısa olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0,001$).

MM'de sitogenetik riske ve uygulanan tedavi modalitelerine göre PFS süreleri farklılık gösterebilmektedir ancak genel kanı yüksek sitogenetik riske sahip hastalarda daha agresif bir seyir olacağı ve PFS süresinin daha kısa olacağı yönündedir (Rodgers ve ark., 2021). Örneğin 2005-2009 yılları arasında takip edilen 670 hastayı içeren bir çalışmada OKHN sonrasında standart riskli hastaların ortalama 32,5 ayı, yüksek riskli hastaların ise sadece 10,3 ayı progresyonsuz geçirdikleri sonucuna varılmıştır (Kazmi ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda ise OKHN sonrası nüks tespit edilen hastalarda nükse kadar geçen süre ve OKHN adayı olmayan hastalarda da hastalık progresyonu bulguları izlenen süreye kadar geçen dönem analiz edilmiş ve standart riske sahip hastalarımızda PFS 26,5 ay, yüksek riskli hastalarımızda ise 15 ay olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$).

2004 yılında Kanada'dan bildirilen bir çalışmada yüksek riskli translokasyonlardan biri olan t(4;14) pozitifliği olan hastalarda OS 18,3 ay, PFS ise 9,9 ay olarak bildirilmiştir. Bu süreler t(4;14) negatif olan hastalara kıyasla çok daha düşüktür (PFS: 25.8 ay, OS: 48.1 ay) (Chang ve ark., 2004).

Bizim incelemelerimiz sonucunda da literatür ile paralel olarak t(4;14) pozitif olan hastalarda negatif olanlara kıyasla hem OS hem de PFS sürelerinin belirgin olarak daha kısa olduğu görülmüş ve bu farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlı kabul edilmiştir (OS için 15,5 aya karşın 38,5 ay ve PFS için 12,5 aya karşın 29 ay).

Yine yüksek riskli kabul edilen t(14;16) pozitifliğinin sağkalıma etkisini inceleyen bir araştırmada OS 49,2 ay, PFS 25,2 ay olarak bildirilmiş ve bu sürelerin t(14;16) negatif olan hastalara göre belirgin olarak daha kısa olduğu gösterilmiştir (Schavgoulidze ve ark., 2023).

Bizim analizlerimiz sonucunda da t(14;16) pozitifliğinde OS 17 ay iken negatifliğinde 38,5 ay PFS ise pozitif hastalarda 12,5 ayken negatiflerde 29,5 ay olarak bulunmuş ve t(14;16) pozitifliğinin literatür ile benzer şekilde hem sağkalım hem de progresyonsuz

sağkalım süreleri üzerine önemli derecede etkili olduğu görülmüştür (sırasıyla $p<0,001$ ve $p:0,002$).

2020 yılında Keats ve ekibinin yayınladığı bir çalışmada t(14;16) pozitif olan 223 hasta ve t(14;20) pozitif olan 31 hasta arasında sağkalım ve progresyonsuz sağkalım yönünden kıyaslamalar yapılmış, t(14;20) translokasyonuna sahip olan hastalar için PFS süresi 24,9 ay, OS süresi ise 49,0 ay olarak bildirilmiştir. Bu değerler, t(14;16) translokasyonuna sahip hastalarla karşılaştırıldığında (PFS: 16,6 ay; OS: 54,0 ay) arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı ve t(14;20)'nin de t(14;16) ile benzer prognostik etkilere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Goldman-Mazur ve ark., 2020). Bizim analizlerimizde de t(14;20) pozitif hastalarda OS 19 ayken negatif hastalarda 31 ay, PFS ise pozitif hastalarda 15 ayken negatiflerde 28 ay olarak tespit edilmiş ve t(14;20) pozitifliğinin de hastalık seyrini olumsuz etkilediği görülmüştür (sırasıyla $p:0,004$ ve $p:0,002$).

Mide, mesane, kolorektal kanserler, KLL gibi birçok malignite için kötü prognoz ile ilişkilendirilen p53 gen mutasyonu MM için de yüksek riskli olup bir çalışmada, 17p delesyonu taşıyan hastaların median PFS'si 8 ay, median OS'si ise 21 ay olarak bildirilmiş ve bu değerlerin, 17p delesyonu olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha kısa olduğu ifade edilmiştir (Gaballa ve ark., 2016). Bizim hastalarımızda ise del 17p izlenen hastalarda OS süresi 21 ayken, izlenmeyenlerde 31 ay olarak bulunmuştur. PFS ise, del 17p pozitifliğinde 20 ay negatifliğinde 23 aydır. Analizlerimiz sonucunda OS ve PFS sürelerinin p53 gen mutasyonu taşıyan hastalarda daha kısa olduğu görülmüş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p:0,166$ ve $p:0,580$). Bu durumun nedeninin çalışmamıza dahil olan sadece 6 hastada p53 gen mutasyonu saptanmış olması olabileceği düşünülmektedir.

Standart sitogenetik risk faktörlerinden olarak değerlendirilen t(11;14) için ise 2023 yılında yayınlanan 591 hasta serilik bir çalışmada PFS 23 ay, OS süresi ise 74,4 ay olarak bildirilmiş bu sürelerin yüksek risk grubuna göre daha uzun olduğu görülmüştür (Puertas ve ark, 2023).

İncelemelerimiz sonucu ise t(11;14) pozitifliğinde OS 19 ayken negatifliğinde 34 ay, ve PFS de pozitif hastalarda 15 ayken negatif hastalarda 27 ay olarak bulunmuş

(sırasıyla $p:0,003$ ve $p:0,011$) ve $t(11;14)$ pozitifliğinin istatistiksel olarak OS ve PFS süresini anlamlı ölçüde kısalttığı ve yüksek riskli sitogenetik anomalileri olan hastaların OS ve PFS süreleri ile arada büyük farklılık olmadığı görülmüştür. Bu durumun nedeninin hastalarımızdan sadece 2 tanesinde izole $t(11;14)$ pozitifliği olması, diğer hastalarımızda $t(11;14)$ varlığına diğer yüksek riskli anomalilerin eşlik etmesi olabileceği düşünülmektedir.

PET-BT gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla beraber MM'de ekstramedüller tutulum ile ilgili bilgiler de artmaktadır. Gagelman ve arkadaşlarına göre MM'de ekstramedüller tutulum sıklığı %18,2 olarak bulunmuştur (Gagelmann ve ark., 2018). Varettoni ve arkadaşlarının yaptığı ve 1003 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ise %13 oranında ekstramedüller tutulum tespit edilmiştir. (Varettoni ve ark., 2010).

Ancak PET-BT kullanımının yaygınlaşması ile ekstramedüller tutulum saptama sıklığı da artmaktadır. Öyle ki 2021 yılında yayınlanan derlemeye göre tanı esnasında saptanan ektramedüller tutulum ve plazmositomların insidansı %34,4'e kadar çıkmaktadır (Rosiñol ve ark., 2021).

Bizim takip ettiğimiz hastalarda da ilk tanı anında tüm vücut BT veya PET-BT ile görüntüleme oldukça yaygın olup bu sayede hastalarımızın %33,8'inde ekstramedüller bulgular saptanmıştır. 2012 yılında Usmani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre MM hastalarında ekstramedüller tutulum olması daha kısa OS ve PFS süreleri ile ilişkilendirilmiş ve ektramedüller tutulumun kötü prognoza işaret ettiği vurgulanmıştır (Usmani ve ark., 2012). 2014 yılında yayınlanan başka bir çalışmada da ektramedüller tutulumu mevcut olan hastalarda medyan OS süresi 38 ay iken, olmayan hastalarda bu süre 109 ay olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca, ektramedüller tutulumu olan hastaların medyan PFS süresi 5,4 ay olarak rapor edilmiştir (Pour ve ark., 2014).

Bizim hastalarımızdan da tanı anında ektramedüller tutulumu mevcut olan hastalar için OS 25 ay iken diğer hastalarda 31 ay, PFS ise ektramedüller tutulumu olanlarda 21 ay iken diğerlerinde 23 ay olarak bulunmuş ve sonuçlarda istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (sırasıyla 0,355 ve $p:0,817$). Yeni tedavi ajanlarının ve kombinasyon rejimlerinin tedaviye eklenmesi ile ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımının

artması sonrası hastalığın ekstremitelerde bulgularının erken fark edilmesinin ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda pozitif etkiler yarattığı düşünülmektedir.

MM'nin önemli patolojik özelliklerinden biri de kemik yıkımıdır. Neoplastik plazma hücrelerinden salgılanan IL-1(interlökin-1), β -integrin, MIP-1a (makrofaj inflamatuvar protein-1a) osteoklastları aktive ederek kemiklerde litik lezyonların oluşmasına neden olurlar (Van Riet, 2009). European Myeloma Network Guidelines'a göre multipl myelom hastalarının %80-90'ında litik lezyonlar görülebilmektedir ve Durie-Salmon evreleme sisteminde de değerlendirilen litik kemik lezyonlarının kötü prognoza işaret ettiği bilinmektedir (B. G. Durie ve Salmon, 1975b; Terpos ve ark., 2015).

2020 yılında İsveç'te yayınlanan bir çalışmaya göre patolojik kemik fraktürleri varlığı %28 oranında artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Thorsteinsdottir ve ark., 2020). Bizim hasta grubumuzda ise ilk tanı anında hastaların %75,3'ünde (55 hasta) litik kemik lezyonu tespit edilmiş ve hastaların %23,3'ünde (17 hasta) patolojik fraktür ile karşılaşmıştır. Ancak sağkalım analizinde litik lezyon varlığı veya fraktürlerin sağkalım üzerine anlamlı farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir (sırasıyla p:1,00 ve p:0,749). Ayrıca OS, tanı anında görüntüleme yöntemlerinden biri ile litik lezyon görülen hastalarda 26 ay, görülmeyen hastalarda 36,5 ay bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (p:0,141). PFS için ise bu süre litik lezyonu olan hastalarda 21 ayken, olmayan hastalarda 34 ay olarak saptanmış yine bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucu ile karşılaşmıştır (p:0,395).

Çalışmamıza dahil olan hastalarımızın %20,9'u (17 hasta) kemik fraktürleri ile tanınmış, sağkalım analizinde tanı anında kemik fraktürü bulunan hastalar ve bulunmayan hastalar arasında istatistiksel yönden anlamlı sonuç elde edilmemiştir (p:0,749).

OS ve PFS yönünden yapılan incelemelerimizde ise OS, kemik fraktürü izlenen hastalarda 27 ayken izlenmeyenlerde 29,5 ay olup aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (p:0,769). PFS için ise patolojik kırığı olan olgular için 21 ay, olmayan olgular için 21,5 ay olarak hesaplanmış olup yine anlamlı bulunmamıştır (p:0,395).

MM gelişimi genetik ve çevresel birçok faktöre bağlı olduğundan hastalığın seyri ve tedavi yanıtları çokça farklılık göstermektedir. Hastaların bazılarında uzun süre

remisyon izlenirken bazılarında erken nükslerle veya tedaviye karşı dirençle karşılaşılabilir. Tedavi seçimi; sitogenetik risk, hastanın yaşı ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak yapılır. Tedavide ana hedef, maligniteyi baskılayarak hastalığa sekonder komplikasyonları azaltmak, sağkalımı ve yaşam kalitesini arttırmaktır.

MM'de tanı ve risk sınıflamasından sonraki aşama hastanın OKHN adayı olup olmadığının belirlenmesidir. OKHN için aday olan hastalarda tümör yükünü hafifletmek, organ hasarı ve hastalığın semptomlarını azaltmak amacıyla 3-6 kür indüksiyon rejimleri başlanır. İndüksiyon tedavisi için en çok kullanılan ve önerilen rejim VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) rejimidir. Çok merkezli faz 3 SWOG S0777 çalışmasında 525 yeni tanı MM hastası, VRD ve RD (lenalidomid, deksametazon) kollarına randomize edilmiş, 6 ay indüksiyon tedavisi sonrasında her iki gruba da progresyona kadar RD ile idame tedavisi uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarında VRD kolunda genel yanıt oranı (%82' ye karşın %72), tam yanıt oranı (%16'ya karşın %8), progresyonsuz sağkalım oranı (median 43 aya karşın 30 ay), genel sağkalım oranı (median 75 aya karşın 64 ay) daha yüksek bulunmuştur (B. G. M. Durie ve ark., 2017).

Faz 2 EVOLUTION çalışmasında da 140 MM hastası VRD, VCD (bortezomib, siklofosfamid, deksametazon) veya her ikisine birden randomize edilmiş ve 4 kürün sonunda incelenen yanıt oranları sırasıyla %73, %68 ve %80 olarak bulunmuştur (S. Kumar ve ark., 2012).

İndüksiyon tedavisi için bir diğer seçenek de VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) kombinasyonudur. VTD ve VCD'yi TD (talidomid, deksametazon) veya VD (lenalidomid, deksametazon) ile karşılaştıran randomize çalışmalar bortezomib bazlı rejimlerin daha etkili olduklarını göstermiştir. 340 hastanın değerlendirildiği IFM 2013-04 faz 3 çalışmasında hastalara 4 siklus VTD veya VCD indüksiyon rejimi uygulanmış sonrasında OKHN yapılmıştır. Çalışma sonucunda VTD alanlarda daha yüksek genel yanıt oranı (%92'ye karşın %83) tespit edilmiştir. Ancak çalışmada sağkalım analizleri yönünden bilgi mevcut değildir ve VRD'nin ulaşamadığı yerlerde alternatif olarak VCD rejimi tercih edilmektedir (Moreau ve ark., 2016).

CD38'e karşı geliştirilen bir monoklonal antikor olan daratumumabın relaps/refrakter hastalıkta kullanılmasına ek olarak yeni çalışmalar sonrasında indüksiyon rejiminde kullanımı gündemdedir. 1085 hastanın incelendiği CASSIOPEIA çalışmasında hastalar VTD ve Dara-VTD kollarına randomize edilmiş, hastalara 4 kür indüksiyon tedavisi sonrasında OKHN gerçekleştirilmiştir. OKHN sonrasında her iki koldaki hastalar da konsolidasyon rejimi almışlardır. PR veya daha iyi yanıt elde edildikten sonra da tekrar daratumumab veya tedavisiz takip şeklinde randomize edilen hastaların takibinde daratumumab eklenen grupta daha derin yanıt oranı (%39'a karşın %26), daha iyi progresyonsuz sağkalım oranı (%93'e karşın %85) izlenmiştir (Moreau ve ark., 2019).

Başka bir tedavi seçeneği de KRD'dir (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon). Karfilzomib, relaps/refrakter hastalıkta kullanım onayı almış bir proteazom inhibitörüdür ve yüksek riskli hastalarda OKHN öncesinde indüksiyon rejimi için tercih edilir. Nakil adayı olmayan yüksek riskli hastalarda önerilmemektedir (Facon ve ark., 2019).

53 yeni tanı almış OKHN adayı MM hastasının incelendiği faz 2 çalışmada hastalara KRD rejimi uygulanmış ve %81 VGPR ve CR yanıtı ulaşılmıştır (Jakubowiak ve ark., 2012). Başka bir faz 2 çalışmada da 58 hastaya 9 siklus KRD uygulanmasının ardından progresyona kadar karfilzomib ile idame tedavi uygulanmış ve tahmini progresyonsuz sağkalım %76 ve ortalama sağkalım %87 oranında görülmüştür (Brighen ve ark., 2014).

İndüksiyon tedavisi için günümüzde 3 ajanlı rejimler daha sıklıkla tercih edilse de kırılğan ve 3 ajanı tolere edemeyen hastalarda VD (bortezomib, deksametazon), RD (lenalidomid, deksametazon) gibi 2 ajanlı rejimler de kullanılabilir. RD, standart riskli ve kırılğan hastalarda önerilen rejimdir. Hem transplant uygun olan hem de uygun olmayan hastalarda yapılan çalışmalarda RD rejiminin tek başına deksametazon, prednizolon, talidomid, melfalana üstün olduğu gösterilmiştir (Zonder ve ark., 2010).

Bizim hastalarımızın da yaş, komorbid hastalıklar ve sitogenetik özellikleri göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmeler sonucu %80,2'si (65 hasta) OKHN adayı olarak değerlendirilmiş ve takip aralığımız içinde bu hastaların %75,3'ünde (61

hasta) indüksiyon tedavisi tamamlanarak OKHN gerçekleştirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda VRD, VTD gibi kombinasyonların daha etkili olarak gösterilmesine rağmen hastaların tanı tarihleri, ilaçların geri ödeme koşulları gibi nedenlerden dolayı nakil adayları olan hastaların %68,8 gibi büyük bir çoğunluğu VCD rejimi olarak %14,7'sinde CR, %42,5'inde VGPR ve %11,4'ünde PR yanıtı ulaşılarak OKHN gerçekleştirilmiştir. Literatürde VCD tedavisi verilen 40 hastanın yanıt değerlendirmesinde %37 tam yanıt veya çok iyi kısmi yanıt, %43 kısmi yanıt elde edildiği belirtilmiş, bizim hastalarımızda bu oranlardan daha iyi yanıt oranları elde edildiği görülmüştür. Hastaların %1,6'ına OKHN öncesi VTD rejimi uygulanmış ve VGPR yanıt izlenmiştir. Literatürde ikinci basamak tedavi rejimleri ilk basamakta yeterli yanıt elde edilemeyen hastalar için önerilir. Bizim hastalarımızın da %22,2'sine OKHN öncesinde ikinci basamak tedavi uygulanmıştır. 2017'den önce tanı alan hastalarda (%4,9) geri ödeme koşulları nedeniyle OKHN hazırlığı için VAD rejimi sonrası VCD kullanıldığı görülmüştür. Hastaların %16,3'üne VCD kombinasyonu sonrası VRD, %4,9'unda KRD, %1,6'sında KTD ve %1,6'sında RD rejimleri tercih edilmiş ve iki basamak tedavi verilen hastalarda da %3,2 oranında CR, %19,4 oranında VGPR ve %6,4 oranında da PR yanıt elde edilerek OKHN gerçekleştirilmiştir.

OKHN, multiple myelomun tedavisinde halen çok önemli bir yere sahip olup ortalama sağkalımı uzatması yönünden tedavinin en önemli parçası olarak görülmektedir. 2017 yılında Ege Üniversitesi'nde gerçekleştirilen ve 116 MM hastasının değerlendirildiği çalışmada OKHN sonrası 2 yıllık PFS oranı %64,3, OS oranı ise %85,5 olarak saptanmıştır (Patir ve ark., 2017).

2013 yılında 81 hastanın analiz edildiği retrospektif bir çalışmada OKHN sonrası tedavi yanıtı %73 olarak sunulmuştur (Lemieux ve ark., 2013). OKHN küratif bir tedavi olmadığından ve MM sık nükslerle seyreden bir hastalık olduğundan OKHN sonrasında hastaların büyük çoğunluğunda idame tedavilere ihtiyaç duyulmakta, konsolidasyon ve idame rejimleri için seçilen ajanlara bağlı olarak da nakil sonrasında sağkalım ile ilgili veriler değişkenlik gösterebilmektedir.

Çalışmamız dahilinde incelenen hastalar OKHN'nin sağkalıma etkisi yönünden incelendiklerinde literatürle uyumlu olarak OKHN yapılan hastaların median sağkalım

süresi 32 ayken yapılmayan hastalarda bu sürenin 14,5 ayda kaldığı görülmüştür (p:>0,001).

Analizlerimiz sonucu OKHN yapılan hastalarda progresyonsuz sağkalım da 25 ay iken OKHN gerçekleştirilememiş hastalarda PFS'nin 14,5 ay olduğu görülmüştür (p:0,012). OKHN sonrasında 6. aydaki tedavi yanıtları literatürle yakınlık gösterir şekilde %77,9 olarak bulunmuştur.

OKHN sonrası uygulanan konsolidasyon (pekiştirme) ve idame tedavileri, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, progresyonsuz sağkalım süresini uzatmak ve tedavi yanıtının derinleştirilmek amaçlı uygulanmaktadır (Goldschmidt, 2022).

Konsolidasyon amacıyla en sık tercih edilen rejimler VTD, VRD ve IRD gibi rejimlerken idame tedavi için ise lenalidomid, bortezomib ve iksazomib gibi ajanlar sıklıkla tercih edilmektedir (Facon ve ark., 2007).

2018'de yayınlanan 700 hastanın incelendiği faz 3 çalışmada VRD ile konsolidasyon ardından lenalidomid ile uzun süreli idame tedavisinin OS ve PFS üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (Dhakal ve ark., 2018).

Mc Carthy ve arkadaşlarının 460 hastayı inceledikleri çalışmalarında ise idame lenalidomid tedavisi alan ve plasebo alan hastalar karşılaştırılmış ve lenalidomid kolunda OS ve PFS sürelerinde anlamlı iyileşme görülmüştür. Güncel yaklaşımda hastalık progresyonu izlenene kadar idame tedavinin devamı gittikçe yaygınlaşmaktadır (Attal et al., 2012). Bizim hastalarımızın tedavisi esnasında da OKHN sonrasında sıklıkla konsolidasyon ve idame tedaviler uygulanmış ve 30 hastanın takibinde OKHN sonrasında nüks ile karşılaşılmamıştır. Nüks yaşanmayan bu hastaların 23 tanesinin idame tedavisi olarak lenalidomide devam ettiği görülmüştür.

OKHN adayı olmayan hastalarda da OKHN aday olan hastalarda olduğu gibi ilk basamakta 3 ajanlı tedavi rejimlerinin kullanılması önerilmektedir. Örneğin SWOG S0777 çalışmasında VRD ve RD rejimleri karşılaştırılmış ve 3'lü tedavinin sonuçlarının üstünlüğü gösterilmiştir (B. G. M. Durie ve ark., 2017). Yine 2014 yılında yayınlanan bir faz 2 çalışmada OKHN adayı olmayan 20 hastaya VCD rejimi

uygulanmış ve hastaların %70'inde VGPR ve üzeri yanıt alınmıştır. Günümüzde indüksiyon tedavisi olarak VRD planlanan ancak renal yetersizliği olan veya VRD'ye ulaşamayan durumlarda sıklıkla VCD rejimi tercih edilmektedir (Zepeda ve ark., 2014).

Bizim OKHN adayı olmayan hastalarımızın da 11'ine indüksiyon tedavisi olarak VCD rejimi uygulanmış ve %54,4'ünde VGPR ve üzeri yanıt alındığı görülmüştür. Hastalarımızdan bir tanesi VRD rejimi ile takip edilmekte, tanı tarihleri 2016 yılı olan hastalarımızdan ikisinin de indüksiyon rejimi olarak yeni ajanların kullanıma girmesiyle son yıllarda tercih edilmeyen MP ve VMP rejimleri aldığı görülmektedir. Literatürde transplant uygun olmayan yüksek sitogenetik riskli hastalarda proteazom inhibitörleri, standart riskli hastalarda da bizim de tedavide tercih ettiğimiz gibi lenalidomid temelli idame tedavileri önerilmektedir (Türk Hematoloji Derneği, 2020).

Ancak MM hala biyolojisi tam anlaşılamamış bir hematolojik malignite olup bazı hastalarda tedaviye dirençle karşılaşmaktadır. Örneğin Rajkumar ve ekibinin çalışmasına göre hiçbir tedaviye kısmi parsiyel yanıt dahil olmak üzere cevap vermeyen hasta oranı %17 olarak saptanmıştır (Majithia ve ark., 2015).

Bizim hastalarımızın da %11,1'inde çeşitli tedavi protokolleri uygulanmasına rağmen tedavi yanıtına ulaşamadığı görülmüştür.

Neticede, MM halen küratif tedavisi bilinmeyen, tedavideki tüm gelişmelere rağmen ancak ortalama sağkalım süresinde artış hedeflenebilen bir hastalık olup halen en etkin tedavisi OKHN olarak görülmektedir (Attal ve ark., 1996).

Çalışmamızda öncelikli olarak değerlendirdiğimiz prognostik faktörlerden biri olan sitogenetik özellikler, multiple myelomun seyrinde belirleyici olup, prognozu ve tedavi yanıtını doğrudan etkileyen kritik biyolojik göstergeler arasında yer almaktadır. Literatürde birçok çalışmada olduğu gibi, bizim çalışmamızda da yüksek riskli sitogenetik anormalliklerin sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi üzerinde olumsuz etkisi olduğu görülmüştür. Multiple myelomun patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da mevcut çalışmalar hastalığın moleküler mekanizmalarının giderek daha iyi anlaşıldığını göstermektedir. Bu doğrultuda, sitogenetik verilerin klinik yönetimdeki rolünün önümüzdeki yıllarda daha fazla önem

kazanacağı ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının temelini oluşturacağı öngörülmektedir.



6. KAYNAKLAR

- Abdelgawad, I. A., Radwan, N. H., Shafik, R. E., & Shokralla, H. A. (2016). Significance of Proliferation Markers and Prognostic Factors in Egyptian Patients with Multiple Myeloma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(3), 1351–1355.
- Afram, G., Gran, C., Bruchfeld, J. B., Wagner, A. K., Hussain, A., Alici, E., & Nahi, H. (2020). Impact of performance status on overall survival in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: Real-life outcomes of daratumumab treatment. *European Journal of Hematology*, 105(2).
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). The Generation of Antibody Diversity. In *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. Garland Science.
- Alexander, D. D., Mink, P. J., Adami, H. O., Cole, P., Mandel, J. S., Oken, M. M., & Trichopoulos, D. (2007). Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *International Journal of Cancer*, 120 Suppl 12.
- Alexandrakis, M. G., Passam, F. H., Ganotakis, E. S., Sfiridaki, K., Xilouri, I., Perisinakis, K., & Kyriakou, D. S. (2003). The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma. *Clinical & Laboratory Haematology*, 25(1), 41–46.
- Al Hamed, R., Bazarbachi, A. H., Malard, F., Harousseau, J. L., & Mohty, M. (2019). Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, 9
- Allegra, A., Tonacci, A., Musolino, C., Pioggia, G., & Gangemi, S. (2021). Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Frontiers in Immunology*, 12.
- Amrani, H. M., Filali, B. A., Alami, M., & Lahlou, H. (2010). [Laboratory diagnostic and prognostic factors: Multiple myeloma in Morocco]. *Sante (Montrouge, France)*, 20(4).
- Angelova, E. A., Li, S., Wang, W., Bueso-Ramos, C. E., Tang, G., Jeffrey Medeiros, L., & Lin, P. (2019). IgM plasma cell myeloma in the era of novel therapy: a clinicopathological study of 17 cases. *Human Pathology*, 84, 321–334.
- Attal, M., Harousseau, J. L., Stoppa, A. M., Sotto, J. J., Fuzibet, J. G., Rossi, J. F., Casassus, P., Maisonneuve, H., Facon, T., Ifrah, N., Payen, C., & Bataille, R. (1996). A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *The New England Journal of Medicine*, 335(2), 91–97.

Attal, M., Lauwers-Cances, V., Marit, G., Caillot, D., Moreau, P., Facon, T., Stoppa, A. M., Hulin, C., Benboubker, L., Garderet, L., Decaux, O., Leyvraz, S., Vekemans, M.-C., Voillat, L., Michallet, M., Pegourie, B., Dumontet, C., Roussel, M., Leleu, X., ... IFM Investigators. (2012). Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 366(19), 1782–1791.

Autologous Stem Cell Transplantation: An Effective Salvage Therapy in Multiple Myeloma. (2013). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19(3), 445–449.

Avet-Loiseau, H., Li, C., Magrangeas, F., Gouraud, W., Charbonnel, C., Harousseau, J. L., Attal, M., Marit, G., Mathiot, C., Facon, T., Moreau, P., Anderson, K. C., Campion, L., Munshi, N. C., & Minvielle, S. (2009). Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(27).

Avet-Loiseau, H., Facon, T., Grosbois, B., Magrangeas, F., Rapp, M. J., Harousseau, J.-L., Minvielle, S., & Bataille, R. (2022). Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood*, 99(6).

Avilés, A., Díaz-Maqueo, J. C., García, E. L., Guzmán, R., & Talavera, A. (1990). [Solitary plasmacytoma. A retrospective analysis of 15 cases]. *Revista de Investigacion Clinica; Organo Del Hospital de Enfermedades de La Nutricion*, 42(4).

Backhaus, E., Berg, S., Andersson, R., Ockborn, G., Malmström, P., Dahl, M., Nasic, S., & Trollfors, B. (2016). Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infectious Diseases*, 16.

Balmaceda, N., Aziz, M., Chandrasekar, V. T., McClune, B., Kambhampati, S., Shune, L., Abdallah, A. O., Anwer, F., Majeed, A., Qazilbash, M., Ganguly, S., McGuirk, J., & Mohyuddin, G. R. (2021). Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer*, 21(1).

Balwani, M. R., Gumber, M. R., Shah, P. R., Kute, V. B., Patel, H. V., Engineer, D. P., Gera, D. N., Godhani, U., Gautam, R. S., & Trivedi, H. L. (2015). Clinical profile of kidney involvement preceding diagnosis of multiple myeloma; a single center experience. *Journal of Nephro pharmacology*, 5(2).

Banaszkiewicz, M., Małyszko, J., Vesole, D. H., Woźniowicz, K., Jurczyszyn, A., Żórawski, M., Krzanowski, M., Małyszko, J., Batko, K., Kuźniewski, M., & Krzanowska, K. (2019). New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia. *Journal of Clinical Medicine Research*, 8(11).

Barwick, B. G., Gupta, V. A., Vertino, P. M., & Boise, L. H. (2019). Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Frontiers in Immunology*, 10, 458658.

Benboubker, L., Dimopoulos, M. A., Dispenzieri, A., Catalano, J., Belch, A. R., Cavo, M., Pinto, A., Weisel, K., Ludwig, H., Bahlis, N., Banos, A., Tiab, M., Delforge, M., Cavenagh, J., Gheraldes, C., Lee, J. J., Chen, C., Oriol, A., de la Rubia, J., ... Facon, T. (2014). Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 371(10).

Billecke, L., Murga Penas, E. M., May, A. M., Engelhardt, M., Nagler, A., Leiba, M., Schiby, G., Kröger, N., Zustin, J., Marx, A., Matschke, J., Tiemann, M., Goekkurt, E., Heidtmann, H.-H., Vettorazzi, E., Dierlamm, J., Bokemeyer, C., & Schilling, G. (2013). Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 161(1), 87–94.

Birgegård, G. (2008). Managing anemia in lymphoma and multiple myeloma. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(2), 527–539.

Bladé, J., de Larrea C, F., Rosiñol, L., Cibeira, M. T., Jiménez, R., & Powles, R. (2011). Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(28).

Boyle, E. M., Davies, F. E., Leleu, X., & Morgan, G. J. (2014). Understanding the multiple biological aspects leading to myeloma. *Haematologica*, 99(4).

Brigle, K., & Rogers, B. (2017). Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*, 33(3).

Bringhen, S., Petrucci, M. T., Larocca, A., Conticello, C., Rossi, D., Magarotto, V., Musto, P., Boccadifuoco, L., Offidani, M., Omedé, P., Gentilini, F., Ciccone, G., Benevolo, G., Genuardi, M., Montefusco, V., Oliva, S., Caravita, T., Tacchetti, P., Boccadoro, M., ... Palumbo, A. (2014). Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood*, 124(1).

Brown, L. M., Everett, G. D., Gibson, R., Burmeister, L. F., Schuman, L. M., & Blair, A. (1992). Smoking and risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Cancer Causes & Control: CCC*, 3(1).

Buccheri, G., Ferrigno, D., & Tamburini, M. (1996). Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *European Journal of Cancer*, 32A(7).

Cesar, B. N., Braga, W. M. T., Hamerschlak, N., & Junior, M. de S. D. (2024). Kidney function in newly diagnosed myeloma patients: factors associated with kidney impairment and recovery. *BMC Nephrology*, 25(1), 1–11.

Chang, H., Sloan, S., Li, D., Zhuang, L., Yi, Q. L., Chen, C. I., Reece, D., Chun, K., & Keith, S. A. (2004). The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. *British Journal of Haematology*, 125(1).

Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5).

Cohen, G., & Hörl, W. H. (2009). PROGRESS IN UREMIC TOXIN RESEARCH: Free Immunoglobulin Light Chains as a Risk Factor in Renal and Extrarenal Complications. *Seminars in Dialysis*, 22(4), 369–372.

Cook, G., Zweegman, S., Mateos, M. V., Suzan, F., & Moreau, P. (2018). A question of class: Treatment options for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 121.

Corre, J., Munshi, N., & Avet-Loiseau, H. (2015). Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? *Blood*, 125(12).

Cowan, A. J., Allen, C., Barac, A., Basaleem, H., Bensenor, I., Curado, M. P., Foreman, K., Gupta, R., Harvey, J., Hosgood, H. D., Jakovljevic, M., Khader, Y., Linn, S., Lad, D., Mantovani, L., Nong, V. M., Mokdad, A., Naghavi, M., Roshandel, G., ... Fitzmaurice, C. (2018). Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncology*, 4(9).

Crawford, J., Cox, E. B., & Cohen, H. J. (1985). Evaluation of hyperviscosity in monoclonal gammopathies. *The American Journal of Medicine*, 79(1).

Dammacco, F., Rubini, G., Ferrari, C., Vacca, A., & Racanelli, V. (2015). ¹⁸F-FDG PET/CT: a review of diagnostic and prognostic features in multiple myeloma and related disorders. *Clinical and Experimental Medicine*, 15(1).

Dhokal, B., Szabo, A., Chhabra, S., Hamadani, M., D'Souza, A., Usmani, S. Z., Sieracki, R., Gyawali, B., Jackson, J. L., Asimakopoulos, F., & Hari, P. N. (2018). Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*, 4(3), 343–350.

Debureau, P. E., Harel, S., Parquet, N., Lemiale, V., Siguret, V., Goubeau, L., Morin, F., Royer, B., Cuccuini, W., Eleassa, D., Theves, F., Brignier, A. C., Azoulay, E., Arnulf, B., & Talbot, A. (2022). Prognosis of hyperviscosity syndrome in newly diagnosed multiple myeloma in modern-era therapy: A real-life study. *Frontiers in Immunology*, 13.

de Larrea C, F., Kyle, R., Rosiñol, L., Paiva, B., Engelhardt, M., Usmani, S., Caers, J., Gonsalves, W., Schjesvold, F., Merlini, G., Lentzsch, S., Ocio, E., Garderet, L., Moreau, P., Sonneveld, P., Badros, A., Gahrton, G., Goldschmidt, H., Tuchman, S., ... Mateos, M. V. (2021). Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer Journal*, 11(12).

Dimopoulos, M. A., Hillengass, J., Usmani, S., Zamagni, E., Lentzsch, S., Davies, F. E., Raje, N., Sezer, O., Zweegman, S., Shah, J., Badros, A., Shimizu, K., Moreau, P.,

Chim, C. S., Lahuerta, J. J., Hou, J., Jurczyszyn, A., Goldschmidt, H., Sonneveld, P., ... Terpos, E. (2015). Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(6).

Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Terpos, E., Mateos, M. V., Zweegman, S., Cook, G., Delforge, M., Hájek, R., Schjesvold, F., Cavo, M., Goldschmidt, H., Facon, T., Einsele, H., Boccadoro, M., San-Miguel, J., Sonneveld, P., & Mey, U. (2021). Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 32(3).

Dimopoulos, M., Kyle, R., Feraud, J. P., Rajkumar, S. V., San, M. J., Chanan-Khan, A., Ludwig, H., Joshua, D., Mehta, J., Gertz, M., Avet-Loiseau, H., Beksaç, M., Anderson, K. C., Moreau, P., Singhal, S., Goldschmidt, H., Boccadoro, M., Kumar, S., Giralt, S., ... Jagannath, S. (2011). Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*, 117(18).

DiPersio, J. F., Stadtmauer, E. A., Nademanee, A., Micallef, I. N., Stiff, P. J., Kaufman, J. L., Maziarz, R. T., Hosing, C., Fruehauf, S., Horwitz, M., Cooper, D., Bridger, G., & Calandra, G. (2009). Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*, 113(23).

Dispenzieri, A., Katzmann, J. A., Kyle, R. A., Larson, D. R., Melton, L. J., Colby, C. L., Therneau, T. M., Clark, R., Kumar, S. K., Bradwell, A., Fonseca, R., Jelinek, D. F., & Rajkumar, S. V. (2010). Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*, 375(9727).

Dispenzieri, A., & Kyle, R. A. (2005a). Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*, 18(4).

Dispenzieri, A., & Kyle, R. A. (2005b). Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*, 18(4).

Dosani, T., Covut, F., Beck, R., Driscoll, J. J., de Lima, M., & Malek, E. (2017). Significance of the absolute lymphocyte/monocyte ratio as a prognostic immune biomarker in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, 7(6), e579–e579.

Durie, B. G. M., Hoering, A., Abidi, M. H., Rajkumar, S. V., Epstein, J., Kahanic, S. P., Thakuri, M., Reu, F., Reynolds, C. M., Sexton, R., Orlowski, R. Z., Barlogie, B., & Dispenzieri, A. (2017). Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 389(10068).

Durie, B. G., & Salmon, S. E. (1975a). A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36(3).

Durie, B. G., & Salmon, S. E. (1975b). A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36(3).

Eslick, R., & Talaular, D. (2013). Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Australian Family Physician*, 42(10).

Facon, T., Kumar, S. K., Plesner, T., Orlowski, R. Z., Moreau, P., Bahlis, N., Basu, S., Nahi, H., Hulin, C., Quach, H., Goldschmidt, H., O'Dwyer, M., Perrot, A., Venner, C. P., Weisel, K., Mace, J. R., Raje, N., Tiab, M., Macro, M., ... Usmani, S. Z. (2021). Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 22(11).

Facon, T., Lee, J. H., Moreau, P., Niesvizky, R., Dimopoulos, M., Hajek, R., Pour, L., Jurczyszyn, A., Qiu, L., Klippel, Z., Zahlten-Kumeli, A., Osman, M., Paiva, B., & San-Miguel, J. (2019). Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 133(18).

Facon, T., Mary, J. Y., Hulin, C., Benboubker, L., Attal, M., Pegourie, B., Renaud, M., Harousseau, J. L., Guillermin, G., Chateaux, C., Dib, M., Voillat, L., Maisonneuve, H., Troncy, J., Dorvaux, V., Monconduit, M., Martin, C., Casassus, P., Jaubert, J., ... Avet-Loiseau, H. (2007). Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet (London, England)*, 370(9594).

Fonseca, R., Bailey, R. J., Ahmann, G. J., Rajkumar, S. V., Hoyer, J. D., Lust, J. A., Kyle, R. A., Gertz, M. A., Greipp, P. R., & Dewald, G. W. (2002). Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 100(4).

Fonseca, R., Bergsagel, P. L., Drach, J., Shaughnessy, J., Gutierrez, N., Stewart, A. K., Morgan, G., Van Ness, B., Chesi, M., Minvielle, S., Neri, A., Barlogie, B., Kuehl, W. M., Liebisch, P., Davies, F., Chen-Kiang, S., Durie, B. G., Carrasco, R., Sezer, O., ... Avet-Loiseau, H. (2009). International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 23(12).

Fonseca, R., Blood, E., Rue, M., Harrington, D., Oken, M. M., Kyle, R. A., Dewald, G. W., Van Ness, B., Van Wier, S. A., Henderson, K. J., Bailey, R. J., & Greipp, P. R. (2003). Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*, 101(11).

Frassanito, M. A., Cusmai, A., & Dammacco, F. (2001). Deregulated cytokine network

and defective Th1 immune response in multiple myeloma. *Clinical and Experimental Immunology*, 125(2).

Fuchida, S.-I., Okano, A., Hatsuse, M., Murakami, S., Haruyama, H., Itoh, S., & Shimazaki, C. (2012). Serial measurement of free light chain detects poor response to therapy early in three patients with multiple myeloma who have measurable M-proteins. *International Journal of Hematology*, 96(5), 664–668.

Gaballa, S., Saliba, R. M., Srouf, S., Lu, G., Brammer, J. E., Shah, N., Bashir, Q., Patel, K., Bock, F., Parmar, S., Hosing, C., Popat, U., Delgado, R., Rondon, G., Shah, J. J., Manasanch, E. E., Orlowski, R. Z., Champlin, R., & Qazilbash, M. (2016). Outcomes in patients with multiple myeloma with TP53 deletion after autologous hematopoietic stem cell transplant. *American Journal of Hematology*, 91(10), E442.

Gagelmann, N., Eikema, D. J., Iacobelli, S., Koster, L., Nahi, H., Stoppa, A. M., Masszi, T., Caillot, D., Lenhoff, S., Udvardy, M., Crawley, C., Arcese, W., Mariette, C., Hunter, A., Leleu, X., Schipperus, M., Delforge, M., Pioltelli, P., Snowden, J. A., ... Kröger, N. (2018). Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica*, 103(5).

Gao, P., Xiao, Z. P., Fu, K., & Han, M. (2017). Clinical Significance of Mean Platelet Volume Determination in Multiple Myeloma. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*, 25(3).

Gerecke, C., Fuhrmann, S., Striffler, S., Schmidt-Hieber, M., Einsele, H., & Knop, S. (2016). The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Deutsches Arzteblatt International*, 113(27-28).

Ghandili, S., Weisel, K. C., Bokemeyer, C., & Leypoldt, L. B. (2021). Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Oncology Research and Treatment*, 44(12).

Goldman-Mazur, S., Jurczyszyn, A., Castillo, J. J., Waszczuk-Gajda, A., Grząsko, N., Radocha, J., Bittrich, M., Kortüm, K. M., Gozzetti, A., Usnarska-Zubkiewicz, L., Valls, J. D., Jayabalan, D. S., Niesvizky, R., Kelman, J., Coriu, D., Rosiñol, L., Szukalski, Ł., González-Calle, V., Mateos, M. V., ... Vesole, D. H. (2020). Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Leukemia & Lymphoma*, 61(8).

Goldschmidt, H. (2022). [Clinical update-multiple myeloma]. *Der Radiologe*, 62(1).

Goldschmidt, H., Lokhorst, H. M., Mai, E. K., van der Holt, B., Blau, I. W., Zweegman, S., Weisel, K. C., Vellenga, E., Pfreundschuh, M., Kersten, M. J., Scheid, C., Croockewit, S., Raymakers, R., Hose, D., Potamianou, A., Jauch, A., Hillengass, J., Stevens-Kroef, M., Raab, M. S., ... Sonneveld, P. (2018). Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*, 32(2).

Greenberg, P., Negrin, R., Nagler, A., Vincent, M., & Donlon, T. (1990). Effects of prolonged treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *International Journal of Cell Cloning*, 8 Suppl 1.

Greipp, P. R., San, M. J., Durie, B. G., Crowley, J. J., Barlogie, B., Bladé, J., Boccadoro, M., Child, J. A., Avet-Loiseau, H., Kyle, R. A., Lahuerta, J. J., Ludwig, H., Morgan, G., Powles, R., Shimizu, K., Shustik, C., Sonneveld, P., Tosi, P., Turesson, I., & Westin, J. (2005). International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(15).

Hari, P. N., Zhang, M.-J., Roy, V., Pérez, W. S., Bashey, A., To, L. B., Elfenbein, G., Freytes, C. O., Gale, R. P., Gibson, J., Kyle, R. A., Lazarus, H. M., McCarthy, P. L., Milone, G. A., Pavlovsky, S., Reece, D. E., Schiller, G., Vela-Ojeda, J., Weisdorf, D., & Vesole, D. (2009). Is the international staging system superior to the Durie–Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia*, 23(8), 1528–1534.

Harousseau, J. L., & Attal, M. (2017). How I treat first relapse of myeloma. *Blood*, 130(8).

Hillengass, J., Usmani, S., Rajkumar, S. V., Durie, B. G. M., Mateos, M. V., Lonial, S., Joao, C., Anderson, K. C., García-Sanz, R., Riva, E., Du, J., van de Donk, N., Berdeja, J. G., Terpos, E., Zamagni, E., Kyle, R. A., San, M. J., Goldschmidt, H., Giral, S., ... Lentzsch, S. (2019). International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *The Lancet Oncology*, 20(6).

Hoffman, R., Benz, E. J., Silberstein, L. E., Heslop, H. E., Weitz, J. I., Anastasi, J., Salama, M. E., & Abutalib, S. (2017). *Hematology: Basic Principles and Practice*. Elsevier Inc.

Hsiao, L.-T., Yang, C.-F., Yang, S.-H., Gau, J.-P., Yu, Y.-B., Hong, Y.-C., Liu, C.-Y., Liu, J.-H., Chen, P.-M., Chiou, T.-J., & Tzeng, C.-H. (2012). Chronic kidney disease stage 5 as the prognostic complement of International Staging System for multiple myeloma. *European Journal of Haematology*, 88(2), 159–166.

Hsieh, R. W., Go, R. S., Abeykoon, J. P., Kapoor, P., Kumar, S. K., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Leung, N., Gonsalves, W. I., Kourelis, T. V., Warsame, R. M., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Kyle, R. A., Rajkumar, S. V., & Paludo, J. (2019). Characteristics of long-term survivors with multiple myeloma: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer*, 125(20).

Hsu, P., Lin, T.-W., Gau, J.-P., Yu, Y.-B., Hsiao, L.-T., Tzeng, C.-H., Chen, P.-M., Chiou, T.-J., Liu, J.-H., Liu, Y.-C., & Liu, C.-J. (2015). Risk of Early Mortality in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Medicine*, 94(50), e2305.

Isaacs, A., Fiala, M., Tuchman, S., & Wildes, T. M. (2020). A comparison of three

different approaches to defining frailty in older patients with multiple myeloma. *Journal of Geriatric Oncology*, 11(2).

Jakubowiak, A. J., Dytfeld, D., Griffith, K. A., Lebovic, D., Vesole, D. H., Jagannath, S., Al-Zoubi, A., Anderson, T., Nordgren, B., Detweiler-Short, K., Stockerl-Goldstein, K., Ahmed, A., Jobkar, T., Durecki, D. E., McDonnell, K., Mietzel, M., Couriel, D., Kaminski, M., & Vij, R. (2012). A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*, 120(9).

Jekarl, D. W., Min, C.-K., Kwon, A., Kim, H., Chae, H., Kim, M., Lim, J., Kim, Y., & Han, K. (2013). Impact of Genetic Abnormalities on the Prognoses and Clinical Parameters of Patients with Multiple Myeloma. *Annals of Laboratory Medicine*, 33(4), 248–254.

Kang, S.-Y., Suh, J.-T., Lee, H.-J., Yoon, H.-J., & Lee, W.-I. (2005). Clinical usefulness of free light chain concentration as a tumor marker in multiple myeloma. *Annals of Hematology*, 84(9), 588–593.

Kariyawasan, C. C., Hughes, D. A., Jayatillake, M. M., & Mehta, A. B. (2007). Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 100(10).

Katzmann, J. A., Clark, R. J., Abraham, R. S., Bryant, S., Lymp, J. F., Bradwell, A. R., & Kyle, R. A. (2002). Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clinical Chemistry*, 48(9).

Kazandjian, D. (2016). Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology*, 43(6).

Kazmi, S. M., Nusrat, M., Gunaydin, H., Cornelison, A. M., Shah, N., Kebriaei, P., Nieto, Y., Parmar, S., Popat, U. R., Oran, B., Shah, J. J., Orlowski, R. Z., Champlin, R. E., Qazilbash, M. H., & Bashir, Q. (2015). Outcomes Among High-Risk and Standard-Risk Multiple Myeloma Patients Treated with High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 15(11), 687.

Kim, D. S., Yu, E. S., Kang, K.-W., Lee, S. R., Park, Y., Sung, H. J., Choi, C. W., & Kim, B. S. (2016). Myeloma prognostic index at diagnosis might be a prognostic marker in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 32(4), 711.

Kim, H. J., Yoon, S. S., Lee, D. S., Sohn, S. K., Eom, H. S., Lee, J. L., Chung, J. S., Kim, K., Suh, C., Won, J. H., Kim, J. S., Park, J. S., Kang, H. J., Seong, C. M., Kim, C. S., Lee, S. J., & Lee, J. H. (2012). Sequential vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) followed by bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTD) as induction, followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplant and consolidation therapy with bortezomib for newly diagnosed multiple myeloma:

Results of a phase II trial. *Annals of Hematology*, 91(2), 249–256.

Kristinsson, S. Y., Landgren, O., Dickman, P. W., Derolf, A. R., & Björkholm, M. (2007). Patterns of Survival in Multiple Myeloma: A Population-Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003. *Journal of Clinical Oncology*.

Kumar, L., Ramavath, D., Kataria, B., Tiwari, A., Raj, A., Chellapuram, S. K., Mookerjee, A., Sahoo, R. K., Malik, P. S., Sharma, A., Gupta, R., Sharma, O. D., Biswas, A., Kumar, R., Thulkar, S., & for AIIMS Myeloma Group. (2019). High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Predictors of long-term outcome. *Indian Journal of Medical Research*, 149(6), 730.

Kumar, S., Flinn, I., Richardson, P. G., Hari, P., Callander, N., Noga, S. J., Stewart, A. K., Turturro, F., Rifkin, R., Wolf, J., Estevam, J., Mulligan, G., Shi, H., Webb, I. J., & Rajkumar, S. V. (2012). Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*, 119(19).

Kumar, S. K., Callander, N. S., Adekola, K., Anderson, L., Baljevic, M., Campagnaro, E., Castillo, J. J., Chandler, J. C., Costello, C., Efebera, Y., Faiman, M., Garfall, A., Godby, K., Hillengass, J., Holmberg, L., Htut, M., Huff, C. A., Kang, Y., Hultcrantz, M., ... Kumar, R. (2020). Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 18(12).

Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Pandey, S., Kapoor, P., Dingli, D., Hayman, S. R., Leung, N., Lust, J., McCurdy, A., Russell, S. J., Zeldenrust, S. R., Kyle, R. A., & Rajkumar, S. V. (2014). Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*, 28(5).

Kumar, S. K., Lee, J. H., Lahuerta, J. J., Morgan, G., Richardson, P. G., Crowley, J., Haessler, J., Feather, J., Hoering, A., Moreau, P., LeLeu, X., Hulin, C., Klein, S. K., Sonneveld, P., Siegel, D., Bladé, J., Goldschmidt, H., Jagannath, S., Miguel, J. S., ... Durie, B. G. (2012). Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 26(1).

Kumar, S. K., Rajkumar, V., Kyle, R. A., van Duin, M., Sonneveld, P., Mateos, M. V., Gay, F., & Anderson, K. C. (2017). Multiple myeloma. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3.

Kumar, S. K., Therneau, T. M., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Rajkumar, S. V., Fonseca, R., Witzig, T. E., Lust, J. A., Larson, D. R., Kyle, R. A., & Greipp, P. R. (2004). Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 79(7).

Kumar, S., Paiva, B., Anderson, K. C., Durie, B., Landgren, O., Moreau, P., Munshi, N., Lonial, S., Bladé, J., Mateos, M. V., Dimopoulos, M., Kastritis, E., Boccadoro, M.,

Orlowski, R., Goldschmidt, H., Spencer, A., Hou, J., Chng, W. J., Usmani, S. Z., ... Avet-Loiseau, H. (2016). International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, 17(8).

Kuznetsova, L. P., & Panasenko, M. O. (2019). Comorbidities in patients with multiple myeloma. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(2).

Kyle, R. A. (2000). Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *British Journal of Haematology*, 111(4).

Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. E., Therneau, T. M., & Greipp, P. R. (2003a). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 78(1).

Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. E., Therneau, T. M., & Greipp, P. R. (2003b). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 78(1).

Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. E., Therneau, T. M., & Greipp, P. R. (2003c). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 78(1).

Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. E., Therneau, T. M., & Greipp, P. R. (2003d). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 78(1).

Kyle, R. A., & Rajkumar, S. V. (2009). Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23(1).

Kyle, R. A., & Steensma, D. P. (2011). History of multiple myeloma. *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, 183.

Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. F., & Melton, L. J. (2002). A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *The New England Journal of Medicine*, 346(8).

Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Remstein, E. D., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. F., & Melton, L. J. (2003). Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 102(10).

Kyle, R. A., & Vincent Rajkumar, S. (2008). Multiple myeloma. *Blood*, 111(6),2962.

Lakshman, A., Painuly, U., Rajkumar, S. V., Ketterling, R. P., Kapoor, P., Greipp, P.

T., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Lacy, M. Q., Dingli, D., Dispenzieri, A., Fonder, A. L., Hayman, S. R., Hobbs, M. A., Gonsalves, W. I., Hwa, Y. L., Leung, N., Go, R. S., Lin, Y., ... Kumar, S. K. (2019). Natural history of multiple myeloma with de novo del(17p). *Blood Cancer Journal*, 9(3).

Landgren, O., Kyle, R. A., Pfeiffer, R. M., Katzmman, J. A., Caporaso, N. E., Hayes, R. B., Dispenzieri, A., Kumar, S., Clark, R. J., Baris, D., Hoover, R., & Rajkumar, S. V. (2009). Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 113(22).

Laubach, J., Garderet, L., Mahindra, A., Gahrton, G., Caers, J., Sezer, O., Voorhees, P., Leleu, X., Johnsen, H. E., Streetly, M., Jurczyszyn, A., Ludwig, H., Mellqvist, U. H., Chng, W. J., Pilarski, L., Einsele, H., Hou, J., Turesson, I., Zamagni, E., ... Richardson, P. G. (2016). Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 30(5).

Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., & Straif, K. (2016). Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England Journal of Medicine*, 375(8).

Lecouvet, F. E., Bc, V. B., Maldague, B. E., Michaux, L., Laterre, E., Michaux, J. L., Ferrant, A., & Malghem, J. (1997). Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part I. Distribution and appearance at MR imaging. *Radiology*, 204(1).

Leung, N., & Behrens, J. (2012). Current approach to diagnosis and management of acute renal failure in myeloma patients. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 19(5).

Lim, A. S. T., Krishnan, S., Lim, T. H., See, K., Ng, Y. J., Tan, Y. M., Choo, N., Lau, L. C., Tien, S. L., Ma, J., & Tan, D. (2013). Amplification of 1q21 and Other Abnormalities in Multiple Myeloma Patients from a Tertiary Hospital in Singapore. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion*, 30(4), 253.

Liu, Y., Wang, L., Yu, H., Parekh, S. S., Schadt, E., & Zhu, J. (2020). ISS stage and network risk score to predict benefits of multiple myeloma treatment options. *Journal of Clinical Oncology*.

Lynch, H. T., Sanger, W. G., Pirruccello, S., Quinn-Laquer, B., & Weisenburger, D. D. (2001). Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(19).

MacLennan, I. C. M., Drayson, M., & Dunn, J. (1994). Current Issues in Cancer: Multiple myeloma. *BMJ*, 308(6935), 1033–1036.

Majithia, N., Vincent Rajkumar, S., Lacy, M. Q., Buadi, F. K., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Hayman, S. R., Dingli, D., Kapoor, P., Hwa, L., Lust, J. A., Russell, S. J., Go, R. S., Kyle, R. A., & Kumar, S. K. (2015). Outcomes of primary refractory multiple myeloma and the impact of novel therapies. *American Journal of Hematology*, 90(11), 981–985.

Maral, S., Albayrak, M., & Pala, Ç. (2018). Current Treatment Approaches to Multiple

Myeloma with New Agents. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 9(2), 103–112.

Mateos, M. V., & Jf, S. M. (2017). Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2017(1).

Mian, H. S., Wildes, T. M., & Fiala, M. A. (2018). Development of a Medicare Health Outcomes Survey Deficit-Accumulation Frailty Index and Its Application to Older Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JCO Clinical Cancer Informatics*, 2.

Mikhael, J. R., Dingli, D., Roy, V., Reeder, C. B., Buadi, F. K., Hayman, S. R., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Sher, T., Kyle, R. A., Lin, Y., Russell, S. J., Kumar, S., Bergsagel, P. L., Zeldenrust, S. R., Leung, N., Drake, M. T., Kapoor, P., Ansell, S. M., ... Lacy, M. Q. (2013). Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 88(4).

Mohile, S. G., Dale, W., Somerfield, M. R., Schonberg, M. A., Boyd, C. M., Burhenn, P. S., Canin, B., Cohen, H. J., Holmes, H. M., Hopkins, J. O., Janelins, M. C., Khorana, A. A., Klepin, H. D., Lichtman, S. M., Mustian, K. M., Tew, W. P., & Hurria, A. (2018). Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(22).

Mohyuddin, G. R., Rubinstein, S. M., Kumar, S., Rajkumar, S. V., Fonseca, R., Abdallah, N. H., Calip, G. S., Wang, X., Parrinello, C. M., & Sborov, D. (2024). Performance of newer myeloma staging systems in a contemporary, large patient cohort. *Blood Cancer Journal*, 14(1), 1–3.

Montseny, J. J., Kleinknecht, D., Meyrier, A., Vanhille, P., Simon, P., Pruna, A., & Eladari, D. (1998). Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association- European Renal Association*, 13(6).

Moreau, P., Attal, M., Hulin, C., Arnulf, B., Belhadj, K., Benboubker, L., Béné, M. C., Broijl, A., Caillon, H., Caillot, D., Corre, J., Delforge, M., Dejoie, T., Doyen, C., Facon, T., Sonntag, C., Fontan, J., Garderet, L., Jie, K. S., ... Sonneveld, P. (2019). Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*, 394(10192).

Moreau, P., Hulin, C., Macro, M., Caillot, D., Chaletteix, C., Roussel, M., Garderet, L., Royer, B., Brechignac, S., Tiab, M., Puyade, M., Escoffre, M., Stoppa, A. M., Facon,

T., Pegourie, B., Chaoui, D., Jaccard, A., Slama, B., Marit, G., Laribi, K., ... Attal, M. (2016). VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*, 127(21), 2569–2574.

Morè, S., Corvatta, L., Manieri, V. M., Saraceni, F., Scortechini, I., Mancini, G., Fiorentini, A., Olivieri, A., & Offidani, M. (2022). Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Where Are We and Where Do We Want to Go? *Cells*, 11(4).

Morgan, G. J., Davies, F. E., & Linet, M. (2002). Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 56(5).

Neriishi, K., Nakashima, E., & Suzuki, G. (2003). Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: incidence and transformation to multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 121(3).

Nørgaard, J. N., Moore, K. L. F., Slørdahl, T. S., Vik, A., Tvedt, T. H. A., & Schjesvold, F. (2024). VRD versus VCD as induction therapy before autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a nationwide population-based study. *Blood Cancer Journal*, 14(1).

Owattanapanich, W., Suphadirekkul, K., Kunacheewa, C., Ungprasert, P., & Prayongratana, K. (2018). Risk of febrile neutropenia among patients with multiple myeloma or lymphoma who undergo inpatient versus outpatient autologous stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 18(1).

Oyajobi, B. O. (2007). Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Research & Therapy*, 9 Suppl 1(Suppl 1).

Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Richardson, P., Caltagirone, S., Lahuerta, J. J., Facon, T., Bringhen, S., Gay, F., Attal, M., Passera, R., Spencer, A., Offidani, M., Kumar, S., Musto, P., Lonial, S., ... Moreau, P. (2015). Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(26).

Palumbo, A., Rajkumar, S. V., Jf, S. M., Larocca, A., Niesvizky, R., Morgan, G., Landgren, O., Hajek, R., Einsele, H., Anderson, K. C., Dimopoulos, M. A., Richardson, P. G., Cavo, M., Spencer, A., Stewart, A. K., Shimizu, K., Lonial, S., Sonneveld, P., Durie, B. G., ... Orłowski, R. Z. (2014). International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(6).

Perez-Andres, M., Paiva, B., Nieto, W. G., Caraux, A., Schmitz, A., Almeida, J., Vogt, R. F., Marti, G. E., Rawstron, A. C., Van Zelm, M. C., Van Dongen, J. J., Johnsen, H. E., Klein, B., & Orfao, A. (2010). Human peripheral blood B-cell compartments: a

crossroad in B-cell traffic. *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry*, 78 Suppl 1.

Perrotta, C., Staines, A., & Cocco, P. (2008). Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 3.

Podar, K., Chauhan, D., & Anderson, K. C. (2009). Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia*, 23(1).

Pour, L., Sevcikova, S., Greslikova, H., Kupska, R., Majkova, P., Zahradova, L., Sandecka, V., Adam, Z., Krejci, M., Kuglik, P., & Hajek, R. (2014). Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica*, 99(2).

Puertas, B., González-Calle, V., Sobejano-Fuertes, E., Escalante, F., Rey-Bua, B., Padilla, I., García-Sanz, R., Puig, N., Gutiérrez, N. C., & Mateos, M.-V. (2023). Multiple myeloma with t(11;14): impact of novel agents on outcome. *Blood Cancer Journal*, 13(1), 40.

Qian, J., Jin, J., Luo, H., Jin, C., Wang, L., Qian, W., & Meng, H. (2017). Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases. *Hematology*.

Patir, P., Soyer, N., Durusoy, R., & Sahin, F. (2017). Prognostic significance of response status before autologous stem cell transplantation and transplant related factors in multiple myeloma patients. *LLM Dergi*, 1(2).

Rajan, A. M., & Rajkumar, S. V. (2015a). Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer Journal*, 5(10).

Rajan, A. M., & Rajkumar, S. V. (2015b). Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer Journal*, 5(10).

Rajkumar, S. V. (2009). Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 15(18).

Rajkumar, S. V. (2011). Treatment of multiple myeloma. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 8(8).

Rajkumar, S. V. (2016a). Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 91(7).

Rajkumar, S. V. (2016b). Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*, 35.

Rajkumar, S. V. (2020a). Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, 95(5).

Rajkumar, S. V. (2020b). Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, 95(5).

Rajkumar, S. V. (2022a). Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 97(8).

Rajkumar, S. V. (2022b). Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 97(8).

Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., ... Miguel, J. F. (2014a). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, 15(12).

Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., ... Miguel, J. F. (2014b). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, 15(12).

Rajkumar, S. V., Harousseau, J. L., Durie, B., Anderson, K. C., Dimopoulos, M., Kyle, R., Blade, J., Richardson, P., Orlowski, R., Siegel, D., Jagannath, S., Facon, T., Avet-Loiseau, H., Lonial, S., Palumbo, A., Zonder, J., Ludwig, H., Vesole, D., Sezer, O., ... San, M. J. (2011). Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117(18).

Rajkumar, S. V., & Kumar, S. (2016). Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 91(1).

Rajkumar, S. V., & Kumar, S. (2020). Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal*, 10(9).

Rajkumar, S. V., Merlini, G., & Jf, S. M. (2012). Haematological cancer: Redefining myeloma. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 9(9).

Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. (2005). *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 18(4), 635–652.

Richardson, P. G., Xie, W., Mitsiades, C., Chanan-Khan, A. A., Lonial, S., Hassoun, H., Avigan, D. E., Oaklander, A. L., Kuter, D. J., Wen, P. Y., Kesari, S., Briemberg, H. R., Schlossman, R. L., Munshi, N. C., Heffner, L. T., Doss, D., Esseltine, D. L., Weller, E., Anderson, K. C., & Amato, A. A. (2009). Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(21).

Rosiñol, L., Beksac, M., Zamagni, E., de Donk NWCJ, V., Anderson, K. C., Badros,

A., Caers, J., Cavo, M., Dimopoulos, M. A., Dispenzieri, A., Einsele, H., Engelhardt, M., de Larrea C, F., Gahrton, G., Gay, F., Hájek, R., Hungria, V., Jurczyszyn, A., Kröger, N., ... Bladé, J. (2021). Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. *British Journal of Haematology*, 194(3).

Rosiñol, L., Oriol, A., Teruel, A. I., Hernández, D., López-Jiménez, J., de la Rubia, J., Granell, M., Besalduch, J., Palomera, L., González, Y., Etxebeste, M. A., Díaz-Mediavilla, J., Hernández, M. T., de Arriba, F., Gutiérrez, N. C., Martín-Ramos, M. L., Cibeira, M. T., Mateos, M. V., Martínez, J., ... Bladé, J. (2012). Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*, 120(8).

Rossi, D., Fangazio, M., De Paoli, L., Puma, A., Riccomagno, P., Pinto, V., Zigrossi, P., Ramponi, A., Monga, G., & Gaidano, G. (2010). Beta-2-microglobulin is an independent predictor of progression in asymptomatic multiple myeloma. *Cancer*, 116(9), 2188–2200.

Rota, M., Porta, L., Pelucchi, C., Negri, E., Bagnardi, V., Bellocco, R., Corrao, G., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (2014). Alcohol drinking and multiple myeloma risk--a systematic review and meta-analysis of the dose-risk relationship. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation*, 23(2).

Russell, S. J., & Rajkumar, S. V. (2011). Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *The Lancet Oncology*, 12(7).

Saad, A., de Lima, M., Anand, S., Bhatt, V. R., Bookout, R., Chen, G., Couriel, D., Di Stasi, A., El-Jawahri, A., Giralt, S., Gutman, J., Ho, V., Horwitz, M., Hsu, J., Juckett, M., Kharfan-Dabaja, M. A., Loren, A., Meade, J., Mielcarek, M., ... Pluchino, L. (2020). Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 18(5).

Saad, F., Lipton, A., Cook, R., Chen, Y. M., Smith, M., & Coleman, R. (2007). Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*, 110(8).

Samaras, P., Blickenstorfer, M., Haile, S. R., Siciliano, D., Petrausch, U., Mischo, A., Zweifel, M., Honegger, H., Schanz, U., Stüssi, G., Bauer, S., Knuth, A., & Stenner-Liewen, F. (2011). Validation of prognostic factors and survival of patients with multiple myeloma in a real-life autologous stem cell transplantation setting: a Swiss single centre experience. *Swiss Medical Weekly*, 141(2122), w13203–w13203.

Schavgoulidze, A., Perrot, A., Cazaubiel, T., Leleu, X., Montes, L., Jacquet, C., Belhadj, K., Brechignac, S., Frenzel, L., Chalopin, T., Rey, P., Schiano de Collella, J.-M., Dib, M., Caillot, D., Macro, M., Fontan, J., Buisson, L., Pavageau, L., Roussel, M., ... Corre, J. (2023). Prognostic impact of translocation t(14;16) in multiple

myeloma according to the presence of additional genetic lesions. *Blood Cancer Journal*, 13(1), 1–3.

Schütt, P., Brandhorst, D., Stellberg, W., Poser, M., Ebeling, P., Müller, S., Buttkereit, U., Opalka, B., Lindemann, M., Grosse-Wilde, H., Seeber, S., Moritz, T., & Nowrousian, M. R. (2006). Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leukemia & Lymphoma*, 47(8).

Segges, P., Braggio, E., Minnicelli, C., Hassan, R., Zalcberg, I. R., & Maiolino, A. (2016). Genetic aberrations in multiple myeloma characterized by cIg-FISH: a Brazilian context. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49(5), e5034.

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019a). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1).

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019b). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1).

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1).

Snozek, C. L., Katzmann, J. A., Kyle, R. A., Dispenzieri, A., Larson, D. R., Therneau, T. M., Melton, L. J., Kumar, S., Greipp, P. R., Clark, R. J., & Rajkumar, S. V. (2008). Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia*, 22(10).

Sonneveld, P., Avet-Loiseau, H., Lonial, S., Usmani, S., Siegel, D., Anderson, K. C., Chng, W. J., Moreau, P., Attal, M., Kyle, R. A., Caers, J., Hillengass, J., San, M. J., van de Donk, N. W., Einsele, H., Bladé, J., Durie, B. G., Goldschmidt, H., Mateos, M. V., ... Orłowski, R. (2016). Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*, 127(24).

Sverrisdóttir, I. S., Rögnvaldsson, S., Thorsteinsdóttir, S., Gíslason, G. K., Aspelund, T., Turesson, I., Björkholm, M., Gregersen, H., Hveding, B. C., Landgren, O., & Kristinsson, S. Y. (2021). Comorbidities in multiple myeloma and implications on survival: A population-based study. *European Journal of Haematology*, 106(6).

Tentolouris, A., Ntanas-Stathopoulos, I., & Terpos, E. (2023). Obesity and multiple myeloma: Emerging mechanisms and perspectives. *Seminars in Cancer Biology*, 92.

Terpos, E., Kleber, M., Engelhardt, M., Zweegman, S., Gay, F., Kastritis, E., van de Donk, N. W., Bruno, B., Sezer, O., Broijl, A., Bringhen, S., Beksac, M., Larocca, A., Hajek, R., Musto, P., Johnsen, H. E., Morabito, F., Ludwig, H., Cavo, M., ... Palumbo, A. (2015). European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*, 100(10).

Thorsteinsdóttir, S., Gíslason, G., Aspelund, T., Sverrisdóttir, I., Landgren, O.,

Turesson, I., Björkholm, M., & Kristinsson, S. Y. (2020). Fractures and survival in multiple myeloma: results from a population-based study. *Haematologica*, 105(4), 1067–1073.

Touzeau, C., & Moreau, P. (2016a). How I treat extramedullary myeloma. *Blood*, 127(8).

Usmani, S. Z., Heuck, C., Mitchell, A., Szymonifka, J., Nair, B., Hoering, A., Alsayed, Y., Waheed, S., Haider, S., Restrepo, A., Van Rhee, F., Crowley, J., & Barlogie, B. (2012). Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*, 97(11).

Usmani, S. Z., Hoering, A., Cavo, M., Miguel, J. S., Goldschmidt, H., Hajek, R., Turesson, I., Lahuerta, J. J., Attal, M., Barlogie, B., Lee, J. H., Kumar, S., Lenhoff, S., Morgan, G., Rajkumar, S. V., Durie, B. G. M., & Moreau, P. (2018). Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma — an IMWG Research Project. *Blood Cancer Journal*, 8(12), 1–7.

VanderWall, K., Daniels-Wells, T. R., Penichet, M., & Lichtenstein, A. (2013). IRON IN MULTIPLE MYELOMA. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 18(5), 449.

Van Riet, I. (2009). Epigenetic Regulation of Multiple Myeloma Within its Bone Marrow Microenvironment. *Clinical Lymphoma and Myeloma*.

Varettoni, M., Corso, A., Pica, G., Mangiacavalli, S., Pascutto, C., & Lazzarino, M. (2010). Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 21(2).

Voorhees, P. M., Kaufman, J. L., Laubach, J., Sborov, D. W., Reeves, B., Rodriguez, C., Chari, A., Silbermann, R., Costa, L. J., Anderson, L. D., Nathwani, N., Shah, N., Efebera, Y. A., Holstein, S. A., Costello, C., Jakubowiak, A., Wildes, T. M., Orlowski, R. Z., Shain, K. H., ... Richardson, P. G. (2020). Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*, 136(8).

Zepeda, V. H., Duggan, P., Neri, P. E., & Bahlis, N. J. (2014). Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBORD) is a feasible and active regimen for non-transplant eligible multiple myeloma patients. *Blood*, 124(21).

Wanchoo, R., Karam, S., Uppal, N. N., Barta, V. S., Deray, G., Devoe, C., Launay-Vacher, V., & Jhaveri, K. D. (2017). Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *American Journal of Nephrology*, 45(2).

Waxman, A. J., Mink, P. J., Devesa, S. S., Anderson, W. F., Weiss, B. M., Kristinsson, S. Y., McGlynn, K. A., & Landgren, O. (2010). Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*, 116(25).

Weber, D. M. (2005). Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology /*

the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program.

Yimer, H., Melear, J., Faber, E., Bensinger, W. I., Burke, J. M., Narang, M., Stevens, D., Gunawardena, S., Lutska, Y., Qi, K., Ukropec, J., Qi, M., Lin, T. S., & Rifkin, R. M. (2019). Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma: LYRA study. *British Journal of Haematology*, 185(3).

Ying, W. Z., Li, X., Rangarajan, S., Feng, W., Curtis, L. M., & Sanders, P. W. (2019). Immunoglobulin light chains generate proinflammatory and profibrotic kidney injury. *The Journal of Clinical Investigation*, 129(7).

Zamagni, E., Tacchetti, P., & Cavo, M. (2019). Imaging in multiple myeloma: How? When? *Blood*, 133(7).

Zhuang, Q., Xiang, L., Xu, H., Fang, F., Xing, C., Liang, B., Yu, K., & Feng, J. (2016). The independent association of mean platelet volume with overall survival in multiple myeloma. *Oncotarget*, 7(38), 62640–62646.

Zonder, J. A., Crowley, J., Hussein, M. A., Bolejack, V., Moore, D. F., Whittenberger, B. F., Abidi, M. H., Durie, B. G., & Barlogie, B. (2010). Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood*, 116(26).

7. EKLER

7.1. EK-1: Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 11.12.2024-E.428273

 T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu

Sayı : E-43012747-050.04-428273 - 205
Konu : Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik
Kurul Başvuru Dosyası

11.12.2024

Sayın Prof. Dr. Tuba HACİBEKİROĞLU

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 22.11.2024 tarih ve 205 sayılı değişiklik başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "2017-2023 Yılları Arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında Takip Edilen Multiple Myelom Hastalarının Genetik Özelliklerinin Prognostik Değeri" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın isminin "2016-2024 Yılları Arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında Takip Edilen Multiple Myelom Hastalarının Genetik Özelliklerinin Prognostik Değeri" olarak değiştirilmesinde, çalışmanın süresinin 30.05.2025 tarihine kadar uzatılmasında etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Sağlık Bilimleri Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır
11.12.2024.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Doğrulama Kodu: BSNL0ER267 Pin Kodu: 55242
Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocucuk Kampüsü, Kocucuk, Adapazarı/Sakarya
Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629
e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ehd/ek=5783&eD=BSNL0ER267&eS=428273>
Bilgi için: Hasan Konak
Unvanı: Sürekli İpçi



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Büşra	Soyadı	Meral
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*