



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

GÜNCEL TEDAVİLER IŞIĞINDA MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA GERÇEK-YAŞAM VERİLERİMİZİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İpek BURKUT SARIOĞUZ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emel GÜRKAN**

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

Zor zamanlarında bana hiçbir yardımını esirgemeyen, her zaman sıcak bir şekilde karşılayan, bilgisi ve tecrübesi doğrultusunda beni en güzel şekilde yönlendiren tez hocam Sayın Prof. Dr. Emel GÜRKAN'a

Benim bu mesleği sevmemde çok büyük katkısı olan, idolüm olan, hayat felsefeme yön veren yaşadığı süre boyunca bir an bile benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen babam Dr. Mehmet BURKUT'a ve hepimizin üzerinde daima emeği olan beni bu yaşa kadar özveriyle yetiştiren canım annem Nilgün BURKUT'a,

Bu mesleğe adım attığım ilk andan beri yaklaşık 10 yıldır her zaman yanımda olan, desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, aşkla her zaman üzerime titreyen sevgili eşim Tolga SARIOĞUZ'a

Asistanlığa başladığım ilk yıldan beri üzerimde büyük emeği olan, hiçbir zaman yabancılık hissettirmeyen, ikinci annem babam olan Hatice SARIOĞUZ ve Asım SARIOĞUZ'a

İstatistiksel analiz için bana büyük yardımları olan Doç Dr Yaşar SERTDEMİR'e

Uzmanlık eğitimim boyunca benimle bilgi birikimlerini paylaşan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma, birlikte yorulduğum güldüğüm eğlendiğim yeri geldiğinde duygusal anlar yaşadığım çalışma arkadaşlarıma en içten teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. İpek BURKUT SARIOĞUZ

ADANA-2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
GRAFİK LİSTESİ	VI
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. PATOGENEZ VE BİYOLOJİ.....	4
2.4. TANI.....	5
2.4.1. Klinik Seyir.....	6
2.4.2. Plazma Hücre Bozuklukları Sınıflaması.....	7
2.5. EVRELEME VE PROGNOTİK SINIFLAMA.....	8
2.5.1. Komorbiditeler.....	10
2.5.1.1. Charlson-Comorbidity İndex (CCI).....	10
2.5.1.2. Revised Myeloma Comorbidity İndex(R-MCI)	10
2.5.1.3 ECOG Performans Skoru.....	11
2.5.2. Risk Belirleme	11
2.5.3. Kemik İliği Plazma Hücre Fenotipi	12
2.5.4. Serum Serbest Hafif Zincir Oranı	12
2.6. GÖRÜNTÜLEME	13
2.7. TEDAVİ.....	13
2.7.1. Transplant Uygun Hastalar	14
2.7.1.1. Bortezomib Bazlı Rejimler	15
2.7.1.2. Lenalidomid-Deksametazon Rejimi (Rd)	16
2.7.1.3. Karfilzomib-Lenalidomid-Deksametazon (KRD)	16
2.7.1.4. Çoklu İlaç Rejimleri.....	17
2.7.2. Transplant Uygun Olmayan Hastalar	17

2.7.3. Otolog Kök Hücre Transplantasyonu	17
2.7.4. Post Transplant Konsolidasyon Tedavisi.....	17
2.7.5. İdame Tedavi	18
2.7.6. Relaps Multipl Miyelom	18
2.7.6.1. Bortezomib Bazlı Rejim	18
2.7.6.2. Daratumumab.....	19
2.7.6.3. Karfilzomib	19
2.7.6.4. Pomalidomid.....	19
2.7.6.5 Elotuzumab	20
2.7.6.6 İksazomib.....	20
2.7.6.7 Doksorubisin Lipozomal Doksorubicin.....	20
2.7.6.8 Panobinostat.....	20
2.7.7. Diğer Seçenekler.....	21
2.8. YANIT DEĞERLENDİRME	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME.....	23
3.2. LABORATUAR DEĞERLENDİRMESİ.....	23
3.3. EVRELEME	23
3.4. KEMİK İLİĞİ DEĞERLENDİRMESİ	23
3.5. TEDAVİ VE YANIT DEĞERLENDİRMESİ	24
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. HASTALAR VE HASTALIĞA AİT BULGULAR	25
4.2. KLİNİK BULGULAR.....	28
4.3. TEDAVİ SONUÇLARI.....	28
4.4. SAĞKALIM ANALİZLERİ.....	31
5.TARTIŞMA	49
SONUÇ ve ÖNERİLER	56
KAYNAKÇA.....	58
ÖZGEÇMİŞ	65

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Plazma Hücre Bozuklukları Sınıflaması.....	7
Tablo 2. ISS	9
Tablo 3. R-ISS	9
Tablo 4. ECOG Skoru	11
Tablo 5. FISH Risk sınıflaması ⁴¹	12
Tablo 6. IMWG Yanıt Kriterleri	21
Tablo 7. Hastaların tanımlayıcı özelliklerine ilişkin bulgular.....	25
Tablo 8. Cinsiyete göre CRAB bulgularının prezentasyonu ve Ig alt tipleri	26
Tablo 9. R-MCI ve CCI dağılımı	28
Tablo 10. Birinci ve ikinci basamak tedavilerin ve yanıtlarının değerlendirilmesi.....	29
Tablo 11. Birinci ve ikinci basamak tedavi bazında yanıt değerlendirme	31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Wnt sinyal yolağının myelomdaki etkisinin şematik görünümü ¹⁹	5
Şekil 2. Cinsiyete göre sağkalım analizi	32
Şekil 3. Ig tipine göre sağkalım analiz grafiği.....	33
Şekil 4. ECOG skoruna göre sağkalım analizi	34
Şekil 5. CD56 durumuna göre sağkalım analizi	35
Şekil 6. Başvurudaki kreatinin düzeyine göre sağkalım analizi	36
Şekil 7. Hemogloblin düzeyine göre sağkalım	37
Şekil 8. Tanıda hiperkalsemi varlığına göre sağkalım analizi.....	38
Şekil 9. Tanıda B2mikroglobulin düzeyine göre sağkalım	39
Şekil 10. R-MCI durumuna göre sağkalım analizi	40
Şekil 11. CCI göre sağkalım analizi.....	41
Şekil 12. Beta 2 mikroglobulin düzeyinin PFS etkisi	42
Şekil 13. Birinci basamakta aldıkları tedavilere göre sağkalım analizi	43
Şekil 14. OKİT durumuna göre genel sağkalım	44
Şekil 15. VCD/PAD alan hastaların otolog nakil durumuna göre sağkalımı.....	45
Şekil 16. VRD alan hastaların otolog durumunda sağkalım analizi.....	45
Şekil 17. OKİT PFS etkisi analizi	46
Şekil 18. İdame tedavinin PFS etkisi analizi.....	47
Şekil 19. Tedavilere göre PFS etkisi analizi	48

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. ISS dağılımı.....	27
Grafik 2. R-ISS dağılımı.....	27



KISALTMALAR

MM	: Multipl Miyelom
FISH	: Flouresan In Situ Hibridizasyon
IMWG	: International Myeloma Working Group
KHT	: Kök hücre transplantasyonu
PFS	: Progresyon free survival
OKİT	: Otolog kök hücre transplantasyonu
IL-6	: İnterlökin-6
RANKL	: Receptor activator of NF kappa B Ligandı
OPG	: Osteoprotegrin
TGF-B	: Transforming growth factor beta
MGUS	: Monoclonal gammopathy of undetermined significance
SMM	: Smouldering multiple myeloma
MR/MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MDE(MTO)	: Myelom defining events
CRAB	: Calcium/Renal/Anemia/Bone lesions
FLC(SHZ)	: Free light chain
SPEP	: Serum protein elektroforezi
SIFE	: Serum immunfiksasyon elektroforezi
Kre	: Kreatinin
CrCl	: Kretinin klirensi
IF	: İmmunfiksasyon
POEMS	: Polinöropati/Organomegali/Endokrinopati/M protein/Skin)
VEGF	: Vasküler endotelyal growth factor
AL	: Amilod light chain
WM	: Waldonstrom makroglobulinemisi
ISS	: International staging system
LDH	: Laktat dehidrogenaz
R-ISS	: Revised ISS
CCI	: Charlson comorbidity index

R-MCI	: Revised miyeloma comorbidity index
KPS	: Karnofsky performans skoru
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
FDG	: Floro deoksiglukoz
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
FDA	: Food drug administration
CR (TY)	: Complet response
VGPR (ÇİKY)	: Very good parsiyel response
PR (KY)	: Parsiyel response
ORR(YY)	: Overall response rate
OS	: Overall survive
VRD/RVD	: Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon
VCD	: Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon
PAD	: Bortezomib-Doksorubicin-deksametazon
VTD	: Bortezomib-Talidomid-Deksametazon
VAD	: Vinkristin-Adriamisin-Deksametazon
VD	: Bortezomib-Deksametazon
KrD	: Karfilzomib-Deksametazon
IV	: İntravenöz
GCSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
VTD-PACE/DCEP	: Bortezomib-Talidomid-Deksametazon-Cisplatin-Adriamisin-Siklofosfamid-Etoposid
DPd	: Daratumumab-Pomalidomid-Deksametazon
SLAMF7	: Signaling Lymphocytic Activation Molecul Family Member 7
PCL(PHL)	: Plasma cell lokemia

ÖZET

Güncel Tedaviler Işığında Multipl Miyelom Hastalarında Gerçek-Yaşam Verilerimizin Değerlendirilmesi

Amaç: Multipl miyelom hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturan bir monoklonal gamopatidir. Bu tez çalışmasında multipl miyelom tanısı almış olan hastaların geliş şikayetlerini, performans durumlarını, laboratuvar sonuçlarını, prognozu etkileyen faktörleri, aldıkları tedavileri, progresyonsuz sağkalımları ve genel sağkalımları güncel veriler ışığında değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntem: 2007-2019 yılları arasında İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı'nda düzenli olarak takip edilmiş 96 hasta retrospektif olarak dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden taranmıştır. Geliş performansları, aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları, yaşam süreleri incelenmiştir. Hastalık evrelemesi için 'international staging system' (ISS) kriterleri kullanılmıştır. Yanıt değerlendirmesi ise international myeloma working group kriterleri üzerinden yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $60,3 \pm 10$ idi, kadın/erkek popülasyonu 2/3 oranında tespit edildi. Hastaların gelişinde bakılan revize miyelom komorbidite indeks'ine göre 0-3 arası 18 hasta, 4-6 arası 63 hasta, 7-9 arası 11 hasta mevcuttu ve bu hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark görüldü. ($p=0,009$) %56 (54) hastanın ilk başvuru esnasında kemik ağrısı, bel ağrısı ya da fraktür gibi kemik tutulumuyla ilişkili şikayetleri mevcuttu. En sık olarak %52 oranında IgG tipi miyelom görüldü. Bunu %22 oranında IgA, %12,5 kappa ya da lambda tipi, %6 non sekretuar miyelom takip etti. Çalışmamızda CD56 pozitif olan hastalar 59 ay yaşarken, negatif olanlar 43 ay yaşamıştı. ($p=0,03$) Birinci basamakta %71 ile en yüksek oranda verilen tedavileri bortezomib içerikli olanlardı. Tedavilere göre yanıtlar değerlendirildiğinde birinci basamakta Bortezomib bazlı üçlü kombinasyon tedavisi alan hastaların %69'unda çok iyi kısmi ve üzeri yanıt görüldüğü, ikili kombinasyon alanların %40'ında çok iyi kısmi ve üzeri yanıt görüldüğü, VAD alanların ise %30'unda çok iyi kısmi ve üzeri yanıt görüldüğü tespit edildi. Otolog nakil yapılan hastalarda yaşam süresinin 105 ay, yapılmayanların 74 ay olduğu görüldü. ($p=0,001$) Aynı zamanda otolog nakil yapılan hastalarda PFS (progresyonsuz sağkalım) 49 ay iken yapılmayanlarda 31 ay olarak görüldü. ($p=0,01$)

Sonuç: Güncel gelişmeler paralelinde ülkemizde de multipl myelom hastalarında yeni tedavi seçenekleri gerek ilk basamak gerekse takip eden diğer basamaklarda uygulanabilmektedir. Hastalarımızın sağkalım oranları daha önceki yıllara kıyasla belirgin olarak artmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen otolog kemik iliği transplantasyonu uygulamalarının koşullar uygunsa halen yapılması gereken bir tedavi seçeneği olarak yerini koruduğu görülmektedir

Anahtar sözcükler: multipl miyelom, gerçek-yaşam verileri, sağkalım

ABSTRACT

Evaluation of Our Real-Life Data in Multiple Myeloma Patients in the Light of Current Treatments

Objective: Multiple myeloma is a monoclonal gamopathy that accounts for 10% of hematologic malignancies. In this study, we aimed to evaluate the presenting complaints, performance status, laboratory results, factors affecting prognosis, treatment, progression-free survival and overall survival of patients with multiple myeloma in the light of current data.

Materials and Methods: Between 2007-2019, 96 patients who were followed in Çukurova University Medical School Department of Hematology were retrospectively reviewed. Data regarding performance status of patients on admission, treatments given, responses, and survival were collected. International staging system (ISS) criteria were used for disease staging. Response assessment was based on international myeloma working group criteria.

Results: The mean age of the patients was 60.3 ± 10 years, and the female / male ratio was 2/3. According to 'Revised myeloma comorbidity index' (R-MCI) 18 patients were classified as 0-3, 63 patients as 4-6, 11 patients as 7-9. There was a significant difference in overall survival which was longer in low R-MCI group of patients compared to other patient. ($p=0,009$) At presentation 56% (54) of the patients had bone pain, low back pain or fracture. The most commonly seen Ig type was IgG (%52 of patients); which was followed by IgA (%22), light chain type (%12,5) and non-secretory myeloma %6. Our results demonstrated that, patients who had CD56 positivity by immunohistochemical staining of bone marrow aspirates survived 59 months, while negative patients survived for 43 months. ($p=0,03$) The response rates of bortezomib based induction regimens were quite high (71%). When the responses were evaluated according to first line treatments, 69% of the patients given bortezomib-based triplet combination therapy had very good partial and better response, 40% of the patients given bortezomib-deksamethason combination had very good partial and better response, and 30% of the patients VAD regimen given had very good partial and better response was detected. Patients who had autologous stem cell transplantation (ASCT) had a life expectancy of 105 months versus 74 months in those without ASCT. ($p=0,001$); progression free survival (PFS) was 49 and 31 months respectively. ($p=0,01$)

Conclusion: In parallel with recent developments, new treatment options in multiple myeloma patients in our country is applicable in induction phase of treatment as well as subsequent steps. We found that survival rates of our patients increased significantly compared to previous years. Despite of all these developments, it is seen that ASCT still seems to be an important option for patients with multiple myeloma when appropriate.

Key Words: multiple myeloma, real life data, survival

1. GİRİŞ

Multipl miyelom (MM) kemik iliğinde malign plazma hücre artışı ve bu hücrelerin salgıladığı M proteinlerinin serum ve idrarda bulunmaları ve litik kemik lezyonları ile karakterize bir hastalıktır.¹ Görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve 60-70'li yaşlarda tepe noktaya ulaşır.² Multipl miyelom erişkinlerde görülen malignitelerin %1'ini hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturmaktadır.³ Hastalık Ig G, IgA, IgM gibi ağır zincir sekresyonuyla gidebilirken buna kappa ya da lambda hafif zincir sekresyonu da eşlik edebilir. Daha az oranda olmakla birlikte non-sekretuar miyelom da klinikte rastlanılan bir tablodur.

Hastaların ilk başvurusunda yapılan genel değerlendirmesi sonucunda tedavi kararı alınır. Bunun için çeşitli indeksler belirlenmiştir. Aynı zamanda hastalığın evresinin belirlenmesi ve komorbiditelerin değerlendirilmesi 10 yıllık sağkalımı öngörmeye etkili olmuştur. Tedavi planlanması için hastalığın doğasının anlaşılması çok önemlidir. Bu nedenle son yıllarda FISH ile risk gurubu değerlendirilmesi yapılmaktadır.

Birçok hastada ilk başvuruda metabolik tabloda bozukluklar ve kemiklerde litik lezyonlar tespit edilmiştir. Bazı hastalarda bu litik lezyonlara kompresyon fraktürleri de eşlik etmektedir. Bu durumda tanı anında hassas görüntüleme yöntemleriyle birlikte tüm vücut taraması yapılması önerilmektedir.⁴ Gereklik halinde bifosfonatlar tedaviye eklenmelidir.

Multipl miyelom sistemik ve destekleyici tedavilerdeki gelişmelere rağmen hala tam iyileştirilemeyen bir hastalıktır. Bortezomib, miyelom tedavisinde kullanılan en etkin kemoterapötik ilaçtır. Hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynayan NF-kappaB inhibisyonunu sağlamaktadır. Genel durumu ve yaşı uygun olan hastalarda agresif tedavi planlanması önerilmektedir. Bortezomib ile birlikte çoklu ilaç kombinasyonları ilk basamakta öncelikli tercih edilmektedir.⁵

Tedavi yanıtlarının erken dönemde hassas bir şekilde değerlendirilmesi hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından son derece önemlidir. Bu nedenle IMWG (International myeloma working group) kriterleri güvenilir bir yol gösterici olarak düşünülmektedir.⁶

Tek küratif tedavi yöntemi allojenik kök hücre transplantasyonu (KHT) olmasına rağmen yüksek morbidite ve mortalite oranı nedeniyle rutinde önerilmemektedir. Otolog KHT ise MM'da progresyonsuz yağam süresini (PFS) uzattığı gösterilen en önemli tedavi yöntemlerinden biridir. ⁷ Altmığ beğ yağın altında olup, belirgin kalp, akciğer, karaciğer veya böbrek hastalığı olmayan hastalarda güncel tedavi  nerisi bortezomib, talidomid veya lenalidomid içeren tedavi őemalarıyla indüksiyon tedavisi verilmesinin ardından OK T (otolog kemik iliği transplantasyonu) uygulanmasıdır.⁸ OK T adayı olmayan 65 yağ üzeri hastalarda ise; bortezomib, talidomid veya lenalidomid içeren tedavi rejimleri seçilmesi uygundur. ⁹ Ancak, özellikle 75 yağ üzeri hastalarda bu tedavi rejimlerini verirken, ilaç toksisitesine bağlı tedaviye ara verme sıklıklarını azaltmak amacıyla daha az yoğunluklu tedavi stratejileri tercih edilmesi önerilmektedir.

Bu  alıőmada Hematoloji Bilim Dalı kliniğimizde 2007-2019 yılları arasında takip edilen multipl miyelom tanılı hastalarımızın; güncel gelişmeler sürecinde uygulanan tedaviler ile tedavi etkinliğini ve prognostik parametreleri literatürdeki mevcut verilerle karőılaőtırarak iyileşme olup olmadığını incelemek suretiyle gerçek yağam verilerini sunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Multipl miyelom (MM) kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu, serum veya idrarda monoklonal protein bulunması, bu monoklonal proteinle ilişkili organ hasarı ile karakterize neoplastik bir plazma hücre hastalığıdır. Malign plazma hücreleri genellikle monoklonal immünoglobulinler veya immünoglobulin hafif zincirleri sekrete ederler (M proteini). Normal immünoglobulin sentezinde bozulma söz konusudur. Nadir olgularda serum ve idrarda monoklonal M proteini tespit edilemeyebilir. Bu durum nonsekretuar miyelom olarak tanımlanır.¹⁰

Kemik iliğinde $\geq$ % 10 plazma hücresi infiltrasyonu, herhangi bir konsantrasyonda monoklonal protein varlığı, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve litik kemik lezyonlar (CRAB semptomları) semptomatik multipl miyelomun (MM) temel özellikleridir.³

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

MM, kanser vakalarının %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur.¹¹ Non-Hodgkin lenfoma ve lösemilerden sonra üçüncü en sık hematolojik malignitedir.

Tanıdaki medyan yaş 70 olup, MM'li hastaların üçte ikisi 65 yaşın üzerindedir.³ Hastaların %2'si tanı anında 40 yaş altında, %37'si 65 yaş altında, %26'si 65-74 yaş arasında, %37'si 75 yaş ve üstündedir.¹²

Geleneksel tedavilerle sağlanan ortalama yaşam beklentisi 3-4 yıldır. Otolog kök hücre transplantasyonu ile birlikte bu süre 5-7 yıl arasında değişmektedir. Hastaya ait faktörler, hastalık evresi, sitogenetik tip ve tedavi yanıtı prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir.¹³ Yeni tedavi ajanlarının daha yaygın kullanımından sonra elde edilen 10 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %30'dur.¹⁴

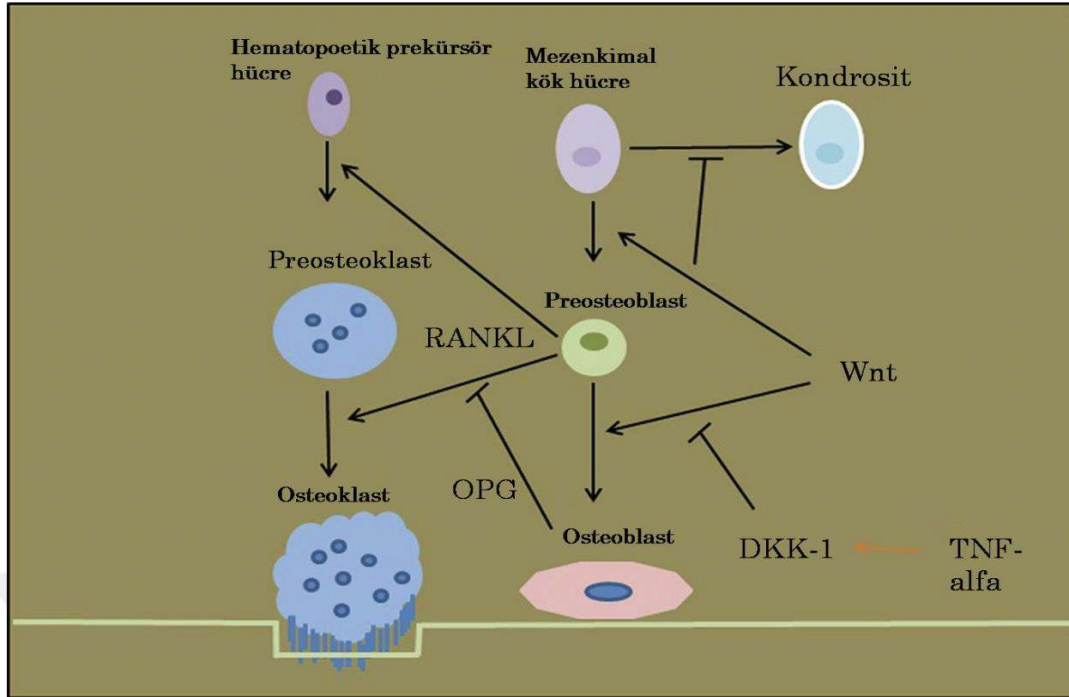
2.3. PATOGENEZ VE BİYOLOJİ

Birçok B hücreli malignitede olduğu gibi miyelom plazma hücreleri de germinal merkez veya post germinal merkez kaynaklı hücrelerdir. Patogenezde Siklin D ekspresyonunda artma, P16 ve P15 hipermutasyonu, Ras onkojen mutasyonu, p53 kaybı, c-myc overekspresyonu gibi hücresel siklus regülasyon değişiklikleri yanında kemik iliği mikroçevre ilişkileri de önemli rol oynamaktadır.¹⁵

Miyelom plazma hücreleri için en önemli büyüme faktörü olan interlökin-6 (IL-6) mikroçevre stromal hücrelerinden salgılanır. Malign plazma hücrelerinden salınan sitokinler IL-6 sekresyonunu indükler. Aynı zamanda birçok miyelom hücresi CD56 gibi adezyon molekülleri eksprese eder. Bu molekül hem IL-6 sekresyonunu sağlarken hem de osteoblastlarla etkileşime girerek, inaktive edip yeni kemik oluşmasına engel olmaktadır.¹⁵

Kemik mikro ortamındaki MM hücreleri tipik olarak, miyelom hücre büyümesini ve osteolizisi artıran kemik iliği kaynaklı büyüme faktörlerinin salınımını indükler. Özellikle, miyelom hücreleri, RANKL (Receptor activator of NF kappaB Ligandı) salgılanmasını uyarak, osteoblastlar tarafından OPG (osteoprotegrin)'nin (RANKL için çözülme reseptörü) ekspresyonunu inhibe eder. Osteoblastlar tarafından kompansatuvar kemik oluşumu (osteogenez) olmadan lokalize kemik rezorpsiyonunu sağlar.¹⁶ Bu hastalarda kemik iyileşmesi, artmış osteoklastik ve azalmış osteoblastik aktiviteye bağlı olarak sınırlıdır. Bunun yanı sıra kemikte bulunan büyüme faktörleri kemik rezorbe edildiğinde MM ilişkili feedback nedeniyle tümör progresyonunu daha da arttırmaktadır.¹⁷

Kemik rezorpsiyonu sırasında kemik matriksten salınan TGF-beta (Transforming growth factor-beta), terminal osteoblastik farklılaşmada inhibisyona yol açmaktadır. İn vitro çalışmalarda TGF-beta'nın blokajının hem miyelom hücrelerinde büyümenin inhibe olmasına hem de osteoblast farklılaşması ve formasyonunda artışa neden olduğu izlenmiştir.¹⁸



2.4. TANI

MM'li hastaların yaklaşık %90'ı ağır demineralizasyon, çoklu kemik lezyonu, osteoporoz ve patolojik kemik kırığı gibi kemik hastalıklarının neden olduğu ikincil semptomlardan yakınmaktadır. MM'de, kafatası, omurga, sternum, vertebra gibi kemik iliği bakımından zengin bölgeler, pelvis ve kalça kemiği en sık tutulan kemiklerdir.²⁰

Hemen hastaların tamamında, MM tanısı konulmasının öncesinde semptomsuz bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gamopati [monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)] olduğu kabul edilmektedir. MGUS, miyelomun başlangıç noktasıdır. Monoklonal gamopatinin saptanabilmesi için 10^9 kadar klonal plazma hücresi bulunması gerekir. MGUS zamanla miyelom veya diğer plazma hücre hastalıklarına dönüşebilmektedir. Non IgM MGUS'un her yıl %1 oranında MM'a dönüştüğü bilinmektedir. Monoklonal gamopatili kişiler üzerinde yapılan araştırmalarda, MGUS'lu olguların yaklaşık yarısında aniden, yarısında ise derece derece ilerleyerek semptomatik MM'a dönüştüğü görülmüştür.²¹

Smoldering miyelom (SMM) olgularında ilk 5 yıl miyeloma dönüş hızı her yıl %10, ikinci beş yılda her yıl %3, sonraki 10 yılda her yıl için %1 ile %2 arasındadır.²²

2.4.1. Klinik Seyir

Klinik olarak heterojen bir hastalık olan MM, genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz sinsi miyelom [smoldering multiple myelom (SMM)] ve tedavi gerektiren MM (aktif) olmak üzere sınıflandırılabilir. MM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu [International Myelom Working Group (IMWG)] tarafından revize edilmiştir. Belli belirteçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemde kabaca %80'inin tedavi gerektiren miyeloma evrilmesi bu kriterlerin IMWG tarafından aktif miyelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren miyelomu tanımlayan hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı [calcium, renal, anemia, bone (CRAB)] bulgularına üç yeni belirteç [(SLiM) kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut manyetik rezonansda (MR) birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı] eklenmiş olup, tedavi gerektiren miyelomu tanımlayan bulgular bütününe Miyelom Tanımlayıcı Olaylar [Myelom Defining Events (MDE)] adı verilmiştir.²³

Ek olarak, kemik iliğinde %60 veya daha fazla klonal plazma hücresinin varlığı da, son organ hasarının varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak miyelom olarak kabul edilmelidir.²⁴

Tek merkezli, retrospektif 1027 multipl miyelom hastasına yönelik yapılan çalışmada hastaların %73'ünde anemi, %58'inde kemik ağrısı ve %48'inde kreatinin yüksekliği görülmüştür. Yorgunluk, bitkinlik hastaların %32'sinde, kilo kaybı hastaların %24'ünde saptanmıştır.²⁵

Multipl miyelomda izlenen metabolik değişikliklere bakıldığında, hastaların %18-30'unda tanı anında hiperkalsemi izlenmekte olup %13'ünde serum kalsiyum düzeyi 11 mg/dl'nin üzerindedir.²⁰ Tübüllerde monoklonal hafif zincir birikimi, hiperkalsemi, hiperürisemi ve dehidratasyon gibi etkenlere bağlı olarak tanı anında hastaların %25'inde serum kreatinin değeri 2 mg/dl'nin üzerindedir.²⁶ Hasarın temel nedeni hafif zincirlerin tübüler cast oluşumu ve obstrüktif nefropatiye yol açan Tamm-Horsfall proteini ile etkileşime girdiği distal tübül içinde aşırı birikmesidir ve bu fenomen miyelom böbreği olarak adlandırılır.²⁷

Miyelom hastalarında izlenen diğer bir sık bulgu enfeksiyonlar olup hastaların

yarısına yakınında morbiditeden sorumludur.²⁸ Kemoterapi tedavisi dışında, hipogamaglobulinemi ve böbrek yetmezliği bu hastalarda enfeksiyona yatkınlığa neden olmaktadır.²⁹

Klinik olarak multipl miyelomdan şüphelenildiğinde hastalar, serum protein elektroforezi (SPEP), serum immünofiksasyonu (SIFE) ve serum serbest hafif zincir (FLC) testleri ile M proteinlerinin varlığı açısından test edilmelidir.³⁰

Hastalarda izlenen immünglobulin tiplerinin sıklığına bakıldığında Ig G %52, Ig A %21, Ig hafif zincir %16, Ig D %2, Ig M ise %1'den daha az oranda görülmektedir..²⁵ Multipl miyelomlu hastaların yaklaşık % 2'sinde non sekretuar hastalık vardır ve yukarıdaki testlerin hiçbirinde M protein olduğuna dair bir kanıt yoktur.²⁵

2.4.2. Plazma Hücre Bozuklukları Sınıflaması

Tablo 1. Plazma Hücre Bozuklukları Sınıflaması

MGUS	Serum monoklonal protein <3gr/dl Kemik iliği infiltrasyon oranı <%10 CRAB semptomlarının olmaması
SMM (Smoldering multiple miyelom)	Serum monoklonal protein IgG veya IgA>3gr/dl ve/veya Klonal kemik iliği plazma hücreleri%10-60 CRAB semptomlarının olmaması
Multiple miyelom	Klonal kemik iliği plazma hücresi>%10 veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmasitom Altta yatan plazma hücre hastalığı ile ilişkili uç organ hasarı olması; 1)Hiperkalsemi (Kalsiyum >11,5mg/dl) 2)Böbrek yetmezliği (Kre>2mg/dl, CrCl<40ml/dk) 3)Normokrom normositer anemi (Hb<10gr/dl) 4)Litik lezyon, ciddi osteopeni, patolojik fraktür Organ hasarı olmadan klonal plazma hücre>%60 olması
IgM MGUS	Ig M <3gr/dl Kemik iliği lenfoplazmositik infiltrasyon <%10 Anemi, hipervizkosite, lenfadenopati Konstitüsyonel semptomlar Hepatosplenomegali gibi lenfoproliferatif hastalık ilişkili bozukluk olmaması
Hafif Zincir MGUS	Bozulmuş hafif zincir oranı (<0,26 veya >1,65) IFde immünglobulin ağır zincir görülmemesi CRAB olmaması

POEMS	1)Polinöropati 2)Monoklonal plazma hücre artışı 3)Major kriterlerden herhangi biri; Sklerotik kemik lezyonları Castleman hastalığı, artmış VEGF 4) Minor kriterlerden herhangi biri; Organomegali Ekstravasküler volüm artışı Endokrinopati Cilt değişiklikleri Papil ödem Trombositoz/Polisitemi
Sistemik AL Amiloidoz	Amiloid ilişkili sistemik sendrom Dokuda Kongo red ile pozitif amiloid Monoklonal plazma hücre artışının gösterilmesi İmmunoelektron mikroskobunda görülmesi
Soliter Plazmositom	Biyopsi ile kanıtlanmış yumuşak doku lezyonu Kemik iliği klonal hücre artışı olmaması CRAB olmaması IFde Ig ağır zincirlerinin negatif olması
Waldenström Makroglobulinemisi	IgM monoklonal gamopatisi ve kemik iliği monoklonal hücre infiltrasyonu>%10 Lenfoproliferatif hastalığa bağlı bozukluklar
Smouldering WM	IgM monoklonal gamopatisi ve kemik iliği monoklonal hücre infiltrasyonu>%10 Lenfoproliferatif hastalığa bağlı bozukluklar ³¹

2.5. EVRELEME VE PROGNOSTİK SINIFLAMA

Multipl miyelom; bazı hastaların tedaviye rağmen hızla ilerlediği, bazılarının da birkaç yıldır tedavi gerektirmediği heterojen bir hastalıktır. MM'li hastaların prognozu, diğer birçok kanserde olduğu gibi, dört temel faktöre bağlıdır:

- Evre
- Hasta ile ilişkili faktörler
- Hastalık biyolojisi
- Tedavi uygunluğu ve yanıtı¹³

Tedaviye cevap ancak hasta tedaviye başladıktan sonra bilinebilir ve cevabın hızlılığı ve tamlığı her zaman iyi sonuçlarla ilişkili olmayabilir.

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS), iki parametreye dayanan kolay uygulanabilir bir risk sınıflandırma algoritmasıdır; yüksek serum β -2 mikroglobulin seviyesi (yüksek tümör kitlesini ve azalmış böbrek fonksiyonunu yansıtır) ve düşük serum albümini (esasen miyelom mikroçevresi tarafından sekrete edilen interlökin-6 gibi enflamatuar sitokinlerden kaynaklanır). Bu sınıflamaya göre hastalık evre I (ortalama sağkalım 62

ay), evre II (ortalama sağkalım 44 ay) ya da evre III (ortalama sağkalım 29 ay) olarak kategorize edilmiştir.³²

Tablo 2. ISS

EVRE	KRİTERLER
I	β -2 mikroglobulin < 3.5 mg/L ve serum albumini $\geq$ 3.5 g/dL
II	Evre I ya da Evre III'e uymayanlar
III	β -2 mikroglobulin $\geq$ 5.5 mg/L

Kromozomal anormalliklerini FISH ile tespit etmek miyelomun biyolojik davranışını ön görmek açısından son derece önemlidir.³³ Serum laktat dehidrojenaz (LDH) MM ile ilgili diğer bir biyolojik belirteçtir. Normalin üst sınırının üstündeki LDH seviyesi, artmış hastalık agresifliğini belirtir ve yüksek proliferasyon oranını ve / veya tümör kitlesinin, özellikle ekstrasmedüller ve ekstraosseöz hastalığın varlığını gösterir.³⁴ Bu bilgiler göz önüne alınarak Revised International Staging System evrelemesi (R-ISS) geliştirilmiştir.

Tablo 3. R-ISS

R-ISS EVRE	KRİTERLER
I	ISS Evre I ve FISH ile standart risk tespit edilmesi ve normal LDH
II	R-ISS I ve III e uymayanlar
III	ISS III yüksek LDH ya da FISH ile yüksek risk tespit edilmesi [del(17p), t (4;14), ya da t(14;16)]

R-ISS, ISS, FISH ve LDH ile ilgili verileri içeren 11 uluslararası çalışmadan birine kayıtlı yeni MM tanısı almış 3060 hasta temel alınarak geliştirilmiştir. Bu çalışma sonucunda hastalar üç guruba ayrılmıştır:

R-ISS I; Tahmini genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım (PFS), beş yılda sırasıyla yüzde 82 ve 55. Median sağkalım bilgisi mevcut olmayıp, median PFS 66 ay.

R-ISS II; Tahmini genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım (PFS), beş yılda sırasıyla yüzde 62 ve 36. Median sağkalım 83 ay ve median PFS 42 ay.

R-ISS III; Tahmini genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım (PFS), beş yılda

sırasıyla yüzde 40 ve 24. Median sağkalım 43 ay ve median PFS 29 ay.

2.5.1. Komorbiditeler

Miyelomlu hastalar için klinik sonuç, plazma hücresi klonunun biyolojik özellikleri ile yaş, performans durumu ve komorbiditeler gibi hastaya özgü faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşime bağlıdır. Tedaviye toleransını sınırlayan komorbiditeleri olan hastalar, genellikle daha iyi prognozla ilişkili özelliklere sahip olsa bile kötü sonuçlanacaktır.

2.5.1.1. Charlson-Comorbidity Index (CCI)

Komorbiditeleri tespit etmek ve 10 yıllık sağkalımı tahmin etmek için kullanılan indekslerden biridir. Buna göre hastalar fit, orta frajil ve frajil olmak üzere üçe ayrılmaktadır.

Fit hastalarla frajil hastalar karşılaştırıldığında, frajil hastalarda genel sağkalımın ve progresyonsuz sağkalımın daha kısa, tedavi sonlandırma oranlarının daha yüksek ve 3. 4. 5. Derece hematolojik olmayan toksisite oranının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.³⁵

Bu indeks yaş, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık veya geçici iskemik atak, demans, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bağ doku hastalığı, peptik ülser, karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus, hemipleji, kronik böbrek hastalığı, solid tümör, lösemi, lenfoma ve AIDS gibi komorbiditeleri puanlayarak 10 yıllık sağkalım için tahminlerde bulunmaktadır.

2.5.1.2. Revised Myeloma Comorbidity Index(R-MCI)

Artan miktarda yaşlı hasta popülasyonu ile birlikte, kırılganlığı ve günlük aktivitedeki kısıtlamaları değerlendirmek amacıyla, terapötik kararları yönlendirmek için güvenilir araçlar gerekmektedir.³⁶ Eskiden büyük oranda yaşı baz alan tedavi kararları, günümüzde hastaların Karnofsky Performans Durumu (KPS) dahil olmak üzere hastalık biyolojisi dikkate alınarak verilmektedir.³⁷

Birçok çalışmanın böbrek fonksiyonları, akciğer kapasitesi, Karnofsky Performans skoru, kırılgenlik ve yaşın genel sağkalım için anlamlı riskler olduğunu tespit etmesi ile birlikte bu değişkenler “revised myeloma comorbidity indeks” adı altında birleştirilmiştir. Hastalar fit (skor≤3), intermedier fit (4-6) ve frajil (>6) olarak sınıflandırılmıştır. Bu alt grupların ortanca sağkalım süreleri sırasıyla, 10.1, 4.4 ve 1.2yıl olarak gösterilmiştir.

2.5.1.3 ECOG Performans Skoru

Tedavi seçimi yapmak ve sağkalımı ön görmek için kullanılan skorlamalardan bir başkasıdır.

Tablo 4. ECOG Skoru

PERFORMANS SKORU	TANIM
0	Aseptomatik
1	Semptom var ama performans kaybı yok
2	Semptomatik, günün yarısından azını yatakta geçiriyor
3	Semptomatik, günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor
4	Genel durumu kötü
5	Ölü

2.5.2. Risk Belirleme

Miyelomda prognoz, yaş, performans durumu, eşlik eden hastalıklar, evre, hastalık agresifliği ve tedaviye verilen cevaba baęlıdır³⁸ Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) kullanılarak miyelomun evrelemesi prognostik bilgi sağlar, ancak terapötik seğimler yapmakta yardımcı olmaz.³²

İlk tanı sırasındaki kemik iliği çalışmalarında floresan in situ hibridizasyon (FISH), t (11; 14), t (4; 14), t (14; 16), t (6; 14)., t (14; 20), trisomi ve del 17p'ı tespit etmek için tasarlanmış olmalıdır³⁹ Hastalığın ilerleme hızı, altta yatan sitogenetik hastalık tipinden etkilenir; t (4; 14) translokasyonu, 17p delesyonu ve 1q amplifikasyonu olan hastaların, SMM'den aktif miyelom için ilerleme riski daha yüksek gibi görünmektedir⁴⁰ t (4; 14), t (14; 16), t (14; 20), del17p13, FISH ile tespit edilen MM'nin yaklaşık yüzde 25'ini oluşturur ve standart tedaviyle ortanca sağkalım bu

grupta daha kısadır.⁴¹

Tablo 5. FISH Risk sınıflaması⁴¹

RİSK KATEGORİSİ	SİTOGENETİK BOZUKLUK
Standart Risk	1.Hiperdiploidi 2.t (11;14) 3.t (6;14)
Yüksek Risk	1.del 17p 2. t (14;20) 3.t (14;16) 4. t (4;14) 5.Kromozom 13 delesyonu 6.Hipodiploidi

2.5.3. Kemik İliği Plazma Hücre Fenotipi

MM'deki malign plazma hücreleri genellikle sitoplazmik immünoglobulin, CD38, CD56 (sinir hücresi yapışma molekülü) ve CD138'i eksprese eder.⁴² Hastaların yaklaşık yüzde 15 ila 20'si CD20 eksprese eden hücrelere sahip olup; bu tür hastalarda t (11;14) ile birlikte lenfoplazmositik veya küçük olgun plazma hücresi morfolojisi olması muhtemeldir.⁴³ %55 hastada CD56 pozitifliği olabilmektedir.

CD56 ekspresyonunun yokluğu ise genellikle plazma hücreli lösemide görülür.⁴⁴ Plazma hücreli lösemi (PCL) periferik kanda dolaşan yüksek düzeylerde plazma hücreleri ile karakterize, nadir ve agresif bir multipl miyelom şeklidir.

2.5.4. Serum Serbest Hafif Zincir Oranı

Serum kappa / lambda serbest hafif zincir (FLC) oranı, fazla FLC'lerin tespiti için kullanılan hassas bir yöntemdir. Klonal genişleme tespit etmek için anormal kappa / lambda FLC oranı marker olarak kullanılır. MGUS, soliter plazmasitom veya SMM hastalarında serumda monoklonal kappa / lambda FLC oranının yüksek bulunması bu hastalıkların MM'a ilerlemesi için riskli görülmektedir.

2.6. GÖRÜNTÜLEME

Radyolojik görüntüleme, multipl miyelomun evreleme ve tanısında önemli role sahiptir. Ayrıca multipl miyelom ve diğer monoklonal protein hastalıklarının ayırımına da yardımcı olur.⁴⁵ Kemik hastalığı, morbiditenin ana nedenidir ve rutin iskelet radyografileri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografik taramalarda (PET / BT) tespit edilebilir.⁴

Multipl miyelomun tipik BT bulguları, "zımba deliği" litik lezyonlar, yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği lezyonlar, diffüz osteopeni, patolojik fraktürler ve nadiren de osteosklerozistir.⁴⁶

İskelet sistemi düz grafipleri tipik olarak kemik hastalığının derecesini değerlendirmek için gerekli olsa da PET, BT ve MR taramaları daha hassastır. Semptomatik alanlar rutin radyografilerde anormallik göstermediğinde, kemik hastalığının gerçek yaygınlığından şüphelenildiğinde ve soliter plazmasitom veya SMM'den şüphelenildiğinde endikedir.⁴⁷

Tüm vücut BT, kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde geçerli bir tekniktir. Omurga ve pelvis MR'ı fokal lezyonların tespiti ve kemik iliği değerlendirmesi için özellikle değerlidir ve tüm vücut görüntülemesi mümkün değilse kullanılabilir. Ayrıca PET/BT, tedavi yanıtını ve hastalık ilerlemesini belirlemede faydalı olabilir.⁵ MRG, kemik lezyonlarını saptamada tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi incelemesine göre üstün bulunmuştur.⁴⁸ MRG, multipl myeloma lezyonlarını saptamada yüksek duyarlılığa sahipken, tedavi yanıtı değerlendirmesinde uygun bir yöntem değildir. Lezyonlardaki iyileşme 9-12 ay sonra ancak MR'da görülebilir⁴⁹

2.7. TEDAVİ

Tanı ve risk sınıflandırmasının ardından tüm hastalar, OKİT için uygunluğun belirlenmesi için değerlendirilir. Sadece kemoterapi ile karşılaştırıldığında OKİT hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımı uzatıyor gibi görünmektedir.

Kök hücre toplama, OKİT'in ilk tedaviye dahil edilip edilmemesine veya ilk relaps zamanına kadar ertelenmesine bakılmaksızın, uygun olan tüm hastalar için tedavi

sürecinde erken dönemde yapılmalıdır. OKİT adayı olan hastalara verilen ilk kemoterapi rejimi, kök hücre toplanmasını bozabilecek veya kök hücrelere zarar verebilecek ajanları içermemelidir.

Multipl miyelomda sağkalım son 15 yılda önemli ölçüde artış göstermiştir.⁵⁰ İlk etki, talidomid, bortezomib ve lenalidomidin kullanıma girişinden gelmiştir. Son 5 yıl içerisinde, karfilzomib, pomalidomid, panobinostat, iksazomib, elotuzumab ve daratumumab, Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından tekrarlayan multipl miyelom tedavisi için onaylanmış ve sonuçları daha da iyileştirme sözü verilmiştir.⁵¹

Bu ilaçlar, bazıları tam olarak anlaşılmayan çeşitli mekanizmalar ile çalışır. Talidomid, lenalidomid ve pomalidomid, immünomodülatör ajanlar (IMiD'ler) olarak adlandırılır. IMiD'ler sereblon'a bağlanır ve sereblon E3 ligaz aktivitesini aktive eder, bu da iki spesifik B hücresi transkripsiyon faktörünün hızlı bir şekilde çoğalması ve bozunması ile sonuçlanır.⁵² Sereblon (CRBN), CRL4 (Cullin-RING) E3 ubiquitin ligaz kompleksinin bir substrat tanıma alt birimidir, poliubiquitinasyon için spesifik substratlara doğrudan bağlanarak proteazom bağımlı degradasyonu sağlar. Hücrel CRBN, ilgili proteinlere bağlanarak; enerji metabolizmasından, iyon kanalı aktivasyonundan ve hücrel stres yanıtından sorumludur.⁵³ Bu nedenle İMiD'ler serbest radikal aracılı DNA hasarını indükleyerek doğrudan sitotoksositeye neden olabilirler. Ayrıca anti-anjiyojenik, immünomodülatör ve tümör nekroz faktörü alfa inhibe edici özelliklere sahiptir.⁵⁴

Bortezomib, karfilzomib ve iksazomib proteozom inhibitörleridir.⁵⁵ Elotuzumab ve daratumumab sırasıyla SLAMF7 ve CD38'i hedef alan monoklonal antikorlardır.⁵⁶ Panobinostat ise deasetilaz inhibitörüdür.⁵⁷

Multipl miyelomun tedavisi, klasik kemoterapinin; hastalık kontrolünde önemli bir iyileşmeye yol açan yeni ajanlar ile birlikte kullanımı ile birlikte son 10 yılda büyük ölçüde değişmiştir. İlk tedavi olarak hangi rejimin seçileceği yaşa ve performans durumuna, otolog kök hücre transplantasyonu uygunluğuna, tümör yüküne, risk değerlendirmesine (evreleme ve sitogenetik sınıflama) dayanmaktadır.⁵⁸

2.7.1. Transplant Uygun Hastalar

Tedavi seçenekleri OKİT için uygunluğa göre farklılaştırılır. Eskiden OKİT

sadece 65 yaşın altındaki hastalara yapılırken, günümüzde klinik bakımın iyileştirilmesiyle birlikte artık 70 yaşına kadar olan hastaları tedavi etmek için uygulanabilir.⁵⁹

Otolog kök hücre transplantasyonu için uygun olan hastalarda, OKİT'den önce tam yanıt (CR) veya çok iyi kısmi yanıtın (VGPR) elde edilmesi, uzun süreli progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkilidir. Bu nedenle, indüksiyon rejimlerinin amacı, en azından genç hastalar için, elde edilen yanıtın kalitesinin ve derinliğinin sürekli bir şekilde iyileştirilmesini içermelidir.

OKİT'e uygun genç hastalar için, indüksiyon tedavisi, kök hücre toplamaya devam etmek için 3-4 siklus melphalan içermeyen rejim ve ardından erken (ilk remisyonundan sonra) veya gecikmiş (ilk relapsta) ASCT'yi içerir.⁶⁰

Son iki meta-analizin sonuçları, transplant uygun hastalardaki indüksiyon rejimlerine bortezomib eklenmesinin, bortezomib içermeyen rejimlerle karşılaştırıldığında yüksek genel yanıt oranı (ORR), yüksek kalite yanıtı (VGPR ve CR oranı) ve uzamış OS ile sonuçlandığını göstermiştir.⁶¹

Primer indüksiyon tedavisinde seçilebilecek rejimler aşağıda sıralanmıştır. Bu rejimlerden bortezomib içerenler (VD, VCD) ülkemizde artık indüksiyon tedavisinde kullanılabilmektedir. Lenalidomid, talidomid, karfilzomib tedavilerinin ise primer indüksiyonda ruhsatı yoktur.

- RVD (lenalidomid +bortezomib + deksametazon)
- VCD (bortezomib + siklofosfamid + deksametazon)
- PAD (bortezomib + doksorubisin + deksametazon)
- VTD (bortezomib + talidomid + deksametazon)
- VAD (vinkristin + doksorubisin + deksametazon)
- VD (bortezomib + deksametazon)
- KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon)

2.7.1.1. Bortezomib Bazlı Rejimler

Bortezomib, MM tedavisi için onaylanan ilk reversible proteazom inhibitörüdür.⁶² NF-kB yolunun inhibisyonu, anti-kanser tedavisi olarak bortezomib kullanımı için temel endikasyondur. Hem genç hem de yaşlı hastalarda, OS olmasa da PFS açısından

avantaj sağlamaktadır. Bortezomibin, MM'de aktif olan ilaçların çoğunluğu ile sinerjistik etkileri mevcuttur.

Günümüzde bortezomib-lenalidomid-deksametazon (VRd), yeni tanı almış multipl miyelom için standart tedavi seçeneğidir. Lenalidomid, başlangıç tedavisi olarak kullanılamıyorsa veya akut böbrek yetmezliği varlığında, bortezomib-talidomid-deksametazon (VTd) veya bortezomib-siklofosamid-deksametazon (VCd) gibi bortezomib içeren rejimler kullanılabilir. Ayrıca kök hücre mobilizasyonu üzerinde de olumsuz bir etkiye sahip görünmemektedir.⁶³

Nöropati en ciddi yan etkilerinden biridir. Bu yan etki görüldüğünde doz azaltımı veya intravenöz yerine subkutan uygulama düşünülmelidir.

2.7.1.2. Lenalidomid-Deksametazon Rejimi (Rd)

Yeni tanı MM'de kullanılan lenalidomid'i düşük doz deksametazon (haftada bir kez 40 mg) ile birleştiren Rd protokolü, daha iyi ve daha az toksisiteye sahip bir rejimdir. Halen Rd, temel olarak ileri yaş, düşük performans durumu veya komorbiditeleri nedeniyle üçlü bir rejimi tolere edemeyen hastalar için önerilmektedir.

Rd indüksiyon tedavisi olarak kullanıldığında, tek başına granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) ile kök hücre toplanması bozulabilir.⁶⁴ Bu nedenle, 65 yaşın üzerindeki hastalar ve 4 siklustan fazla Rd almış olanlar da kök hücre ya siklofosamid artı G-CSF ya da plerixafor ile mobilize edilmelidir. Rd alan bütün hastalar tromboz profilaksisi almalıdır. Aspirin genellikle yeterli olmakla birlikte tromboz riski yüksek olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin ya da varfarin kullanılabilir.⁶⁵

2.7.1.3. Karfilzomib-Lenalidomid-Deksametazon (KRD)

Bu rejimin yeni tanı almış multipl miyelomda, yüksek riskli sitogenetik olan genç hastalar hariç, önerilmesinden önce KRD'nin güvenliği ve etkinliği hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır. İki faz II çalışması, yeni tanı konmuş multipl miyelom için lenalidomid ve deksametazon ile birlikte kullanıldığında yeni onaylanmış proteazom inhibitörü olan karfilzomib ile mükemmel sonuçlar bildirmiştir.⁶⁶

2.7.1.4. Çoklu İlaç Rejimleri

Yukarıda tartışılan rejimlerin yanı sıra, diğer seçenekler arasında antrasiklin içeren rejimler, bortezomib, doksorubisin, deksametazon (PAD) veya VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid ve etoposid) gibi çok ajanlı kombinasyon kemoterapi rejimleri mevcuttur.⁶⁷ Bu rejimler, plazma hücreli lösemi veya multipl ekstrapedüller plazmasitomalar gibi agresif hastalıklarda özellikle faydalıdır.

2.7.2. Transplant Uygun Olmayan Hastalar

Yeni tanı almış multipl miyelom hastalarının yaş veya diğer komorbiditelerden dolayı OKİT için aday olmama durumunda, ilk tedavi için ana seçenekler OKİT için uygun olan hastalar için daha önce belirtilenlerle aynıdır. Tipik olarak tedavi, yaklaşık 8-12 siklus bortezomib bazlı bir rejim olarak verilir ve ardından idame yapılır.

2.7.3. Otolog Kök Hücre Transplantasyonu

OKİT, multipl miyelomda medyan OS'yi yaklaşık 12 ay arttırır. Her çalışmada genel sağkalım yararı gözlenmemiş olmasına rağmen yalnızca bortezomib ve lenalidomid bazlı rejimlerle karşılaştırıldığında, yüksek doz melphalan ve bunu takiben otolog transplantasyonun tedaviye eklenmesi progresyonsuz sağkalımı önemli ölçüde arttırır. Bu bulgular ışığında, yeni ajan bazlı indüksiyon tedavisinin ardından otolog transplantasyon, uygun hasta için standart tedavi olarak kabul edilir.

2.7.4. Post Transplant Konsolidasyon Tedavisi

OKİT sonrası konsolidasyon tedavisi önerilmemektedir. Hastalar standart düşük yoğunluklu idame tedavisine devam etmelidir.⁶⁸ Yüksek riskli hastalarda hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak bortezomib ile konsolidasyon tedavisi uygulanabilir.

2.7.5. İdame Tedavi

OKİT sonrası idame tedavi önerilmektedir. Lenalidomid idamesi, sekonder malignite riskinde 2-3 kat artışla ilişkilidir ve hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve izlenmelidir. Yüksek riskli hastalarda lenalidomid idame tedavisinin etkinliği hala tartışmalıdır. Her hafta uygulanan bortezomibin özellikle del (17p) bulunan hastalarda OS'yi iyileştirdiği gösterilmiştir.

OKİT uygun olmayan hastalarda da idame konusunda tam bir konsensus mevcut değildir. Kırılganlık veya performans durumuna bağlı olarak Rd gibi çift terapiyle tedavi edilen hastalar, genellikle hastalık ilerleyene kadar bu rejimle tedavi edilir. OKİT'siz tedavi edilen hastalarda 8-12 siklus indüksiyon tedavisi tamamlanmasının ardından idame tedavisi düşünülmelidir. Lenalidomid çoğu hasta için idamede altın standarttır.⁷

2.7.6. Relaps Multipl Miyelom

Tekrarlayan multipl miyelomdaki remisyon süresi her rejimle azalır.⁶⁹ Lenalidomide ve bortezomibe refrakter multipl miyelomlu hastalarda prognoz kötü olup medyan PFS ve OS sırasıyla 5 ay ve 9 aydır.⁷⁰ Relapsta bir tedavi rejiminin seçimi karmaşıktır ve relapsın zamanlaması, önceki tedaviye cevap, relapsın agresifliği ve performans durumu gibi birçok faktör etkilidir.

2.7.6.1. Bortezomib Bazlı Rejim

Bu rejimler, bir süre bortezomib bazlı üçlü tedavi alan ve daha sonra tedaviyi kesen hastalar için uygundur. Bu hastalarda nüks, tüm tedavilerden uygun bir remisyon süresi geçtikten sonra meydana gelirse, aynı (veya benzer) bortezomib bazlı üçlü tedavinin yeniden başlatılması uygun olup düşük risk taşır. Yeni tanı konan multipl miyelomda olduğu gibi, VRd, VCd ve VTd, tekrarlanan hastalıklarda kullanılan rejimlerdir.⁷¹

2.7.6.2. Daratumumab

CD38 hedef alan bu ajan relaps refrakter multipl miyelom hastalarında kullanılır.⁷² Daratumumab daha önce bir proteazom inhibitörü yada immunomodülatör ajan içeren en az üç basamak tedavi almış olan multipl miyelomlu hastaların tedavisi için 2015 yılında FDA tarafından onay verilmiştir. Daratumumab bazlı rejimler, progresyon riskinde en fazla azalmaya sahip gibi görünmektedir ve ilk nüks için tercih edilebilir.⁷³

2.7.6.3. Karfilzomib

Karfilzomib, daha önce lenalidomid ve bortezomib ile tedavi edilen hastalarda tekrarlayan refrakter multipl miyelomun tedavisi için 2013 yılında onaylanan yeni bir ketoepoksit tetrapeptid proteazom inhibitörüdür. KRD'nin daha sonra yapılan randomize bir çalışmada relaps hastalığın tedavisi için ana seçenek olduğu gösterilmiştir.⁷⁴

Karfilzomib bortezomibden daha düşük nörotoksisite riski taşır, ancak hastaların küçük bir kısmı %5 ciddi kalp yan etkileri yaşayabilir. Karfilzomib bazlı rejimler nükste önemli seçeneklerdir ve bortezomib içeren bir rejime dirençli hastalarda bile iyi etki gösterebilirler.

2.7.6.4. Pomalidomid

Pomalidomid, nüksetmiş refrakter multipl miyelom tedavisi için ilk olarak 2013 yılında onaylanan bir lenalidomid ve talidomid analogudur. Tekrarlayan refrakter multipl miyelomda lenalidomid yetersizliği olan hastalarda bile önemli aktiviteye sahiptir.⁷⁵

Daratumumab, pomalidomid, deksametazon (DPd) ve karfilzomib, pomalidomid, deksametazon (KPd) gibi pomalidomid içeren üçlü rejimler etkin olup, lenalidomid refrakter olarak kabul edilen hastalar için nükste önemli seçeneklerdir. Kırılğan hastalarda ve nüks yapanlarda, Pd'nin çiftli rejimi, nüks olan hastalar için makul bir seçenektir.

2.7.6.5 Elotuzumab

Sinyal lenfositik aktivasyon molekülü F7'yi (SLAMF7) hedefleyen monoklonal bir antikor olan elotuzumab, daratumumab'ın aksine, tek ajan aktivitesine sahip değildir, fakat Rd ile birleştirildiğinde sinerjik aktivite gösterir.⁷⁶ Elotuzumab iyi tolere edilir ve başlangıçta 1-3 basamak tedavi alan multipl miyelomlu hastaların tedavisi için Rd ile kombinasyon halinde FDA tarafından onaylanır.

2.7.6.6 İksazomib

İksazomib, hem relaps refrakter hem de yeni tanı almış multipl miyelomda aktif olan bir oral proteazom inhibitörüdür.⁷⁷ Haftada bir kez oral uygulama avantajına vardır. Bortezomib ile karşılaştırıldığında daha fazla gastrointestinal advers olay görülmüştür, fakat daha düşük nörotoksisite riskine sahiptir.

2.7.6.7 Doksorubisin Lipozomal Doksorubicin

Antrasiklinler multipl miyelomda marjinal tek ajan aktivitesine sahiptir. Lipozomal doksorubisin nadiren diğer aktif ajanların mevcudiyeti göz önüne alındığında tekrarlayan multipl miyelom tedavisinde kullanılır. PAD veya VDT-PACE gibi doksorubisin içeren rejimler, diğer standart miyelom ajanlarına direnç gösteren agresif multipl miyelomlu hastaların tedavisinde faydalı olabilir.

2.7.6.8 Panobinostat

Panobinostat, bortezomib ve bir immünomodülatör ajan dahil olmak üzere en az iki çoklu standart terapi alan miyelomlu hastaların tedavisi için FDA tarafından 2015 yılında ilk olarak onaylanan bir pan-deasetilaz inhibitörüdür.⁷⁸ Varsayılan etki mekanizması, hücrelerin proteazom inhibisyonunun öldürücü etkilerini atlaması için alternatif bir yol olan aggresome yolunun blokajıdır. Bortezomib ve panobinostat birleştirilerek, hem proteazom hem de agresif yolların eşzamanlı olarak engellenmesi söz konusudur.⁷⁹ Panobinostat tedavisi hastaların yaklaşık % 25 (yüzde yirmi beş) 'inde

grade 3 diyare ile ilişkilidir.

2.7.7. Diğer Seçenekler

Mevcut olan çoklu seçeneğe rağmen, bazı hastalar sonunda tüm ilaç sınıflarına karşı dirençli hale gelir. Dirençli multipl miyelomda tekrarlayan hastalık için göz önünde bulundurulması gereken bazı ek seçenekler arasında bendamustin, lenalidomid, deksametazon veya bendamustin, bortezomib, deksametazon gibi bendamustin içeren rejimler bulunur.⁸⁰

Venetoklaks multipl miyelomda kullanım için onaylanmamıştır, ancak ticari olarak temin edilebilir ve t (11; 14) alt tip multipl miyelom hastalarında tek ajan aktivitesine sahip gibi görünmektedir.⁸¹

Uygun donörü olan yüksek riskli genç hastalar için, allojenik transplantasyon da bir seçenektir.

2.8. YANIT DEĞERLENDİRME

2014 yılında IMWG (International Myeloma Working Group) tarafından belirlenen yanıt kriterleri ile birlikte tedavi yanıtları standardize edilmiştir.

Tablo 6. IMWG Yanıt Kriterleri

YANIT KATEGORİSİ	Tanımlama
Stringent Tam Yanıt	Tam yanıt ve aşağıda tanımlandığı gibi; Normal serbest hafif zincir oranı ve İmmünohistokimya veya immüno floresan ile kemik iliğinde klonal hücrelerin yokluğu
Tam Yanıt	Serum ve idrarda negatif immünofiksasyon ve Kemik iliğinde yumuşak doku plazmasitomların kaybolması ve Kemik iliği plazma hücresi <%5 olması
Çok İyi Parsiyel Yanıt	Serum ve idrar M-proteini immünofiksasyonla saptanabilir, ancak elektroforezde normaldir veya Serum M-proteininde%90 veya daha fazla azalma veya 24 saatte <100 mg idrar M-protein seviyesi

Parsiyel Yanıt	Serum M-proteininde $\geq\%50$ azalma ve 24-saatlik idrar M-proteininde $\geq\%90$ azalma veya $<200\text{mg}$ Serum ve idrar M-proteini ölçülemezse, M-protein kriterleri yerine serbest ve çözülmemiş serbest hafif zincir seviyeleri arasındaki farkın $\geq\%50$ oranında azalması gerekir. Serum ve idrar M-proteini ölçülemezse ve serum serbest hafif zincir de ölçülemiyorsa, kemik iliği plazma hücresi yüzdesi $>\%30$ olması koşuluyla, M-proteini yerine plazma hücrelerinde $\geq\%50$ azalma gereklidir. Yukarıda listelenen kriterlere ek olarak, başlangıçta mevcutsa, yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda $\geq\%50$ azalma gereklidir.
Stabil Hastalık	TY, VGPR, PR veya progresif hastalık için kriterleri karşılamıyor
Progresif Hastalık [Tüm hastalarda (Tam yanıt olanlar dahil) progresyon ve progresyonsuz sağkalım son noktalarını hesaplamak için kullanılır (primer progresif hastalık ve tedavinin başlangıç ve bitişi dahil)]	Aşağıdakilerden herhangi birini veya daha fazlasını gerektirir: Bazal düzeye göre $\geq\%25$ artış Serum M bileşeni artışı ve/veya (mutlak artış $\geq 0.5\text{ g / dl}$ olmalıdır) İdrar M bileşeni artışı ve/veya (mutlak artış $\geq 200\text{ mg / 24 saat}$ olmalıdır) Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyi olmayan hastalarda: Serbest ve çözülmemiş hafif zincir seviyeleri arasındaki fark $>10\text{mg}$ mutlak artış olmalı Kemik iliği plazma hücre yüzdesi mutlak artış $\geq\%10$ olmalıdır Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişimi veya Mevcut kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda artış Hiperkalsemi gelişmesi (düzeltilmiş serum kalsiyum $>11,5\text{mg/dl}$)
Klinik Relaps	Aşağıdakilerden biri veya daha fazlasını gerektirir: Progresif hastalık ve/veya end organ fonksiyon bozukluğunun doğrudan göstergeleri (CRAB özellikleri) (Progresyon veya progresyonsuz sağkalım süresinin hesaplanmasında kullanılmaz, ancak isteğe bağlı olarak veya klinik pratikte kullanılmak üzere rapor edilebilir bir durum olarak burada listelenir) 1. Yeni yumuşak doku plazmasitomlarının veya kemik lezyonlarının gelişimi 2. Mevcut plazmasitom veya kemik lezyonlarının boyutunda artış, seri olarak ölçülen lezyonların çapında $\%50$ (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır. 3. Hiperkalsemi ($11,5\text{ mg / dl}$) [2.65 mmol / l] 4. Hemoglobin $\geq 2\text{ g / dl}$ [1.25 mmol / l] azalması 5. Serum kreatinininde 2 mg / dl veya daha fazla artış [177 mmol / l veya daha fazla]
Komplet Yanıttan Relaps	Aşağıdakilerden herhangi biri veya daha fazlası: Serum veya idrar M-proteininin immünofiksasyon veya elektroforez ile yeniden ortaya çıkması Kemik iliğinde $\geq\%5$ plazma hücrelerinin gelişimi ve başka bir ilerleme belirtisinin ortaya çıkması (yeni plazmasitom, litik kemik) lezyon veya hiperkalsemi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2007-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran multipl miyelom tanısı alan 96 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler retrospektif olarak dosya kayıtları ya da hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden sağlanmıştır.

3.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Multipl miyelom tanısı alan hastaların yaşı, cinsiyeti, ECOG performans skoru, komorbidite durumları, revize miyelom komorbidite indeksleri değerlendirilmiştir. Revize miyelom komorbidite indeksi bakılan hastalar 0-3 fit, 4-6 intermedier frajil, 7-9 frajil olarak gruplanmıştır. İlk başvuru şikayetleri dağılımı tespit edilmiştir.

3.2. LABORATUAR DEĞERLENDİRMESİ

Hemoglobin değerleri, platelet değerleri, beyaz küre sayısı, beta-2 mikroglobulin değerleri, Ig alt tip dağılımı, ortalama kreatinin değerleri, ortalama kalsiyum değerleri değerlendirilmiştir.

3.3. EVRELEME

Evreleme amacıyla albümin ve beta-2 mikroglobulin değerlerini içeren ISS kullanılmıştır.

3.4. KEMİK İLİĞİ DEĞERLENDİRMESİ

CD56 pozitifliği, amiloidoz varlığı ve kemik iliği infiltrasyon oranları incelenmiştir.

3.5. TEDAVİ VE YANIT DEĞERLENDİRMESİ

Hastaların tüm basamaklarda aldıkları tedaviler, yanıtlar, genel sağkalımları bunu etkileyen faktörlerle birlikte tespit edilmeye çalışılmıştır. Yanıt değerlendirmede IMWG yanıt kriterleri kullanılmıştır. Progresyonsuz sağkalım ilk tanı anından progresyona kadar olan süre olarak alınmıştır. Genel sağkalım ilk tanı anından herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre olarak alınmıştır

Birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü basamakta aldıkları tedaviler ve yanıtları, progresyonsuz sağkalımları, otolog nakil durumu belirlenmiştir. Burada dikkat çekmemiz gereken bir nokta, tedaviler planlanırken ülkemiz için Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kurallarına uyulması gerekliliği olmasıdır. OKİT yapıma şansı olan hastalara endikasyon dahilinde uluslararası kılavuzlarda önerilmekte olan yeni nesil tedaviler SUT gereği ilk basamak tedavisi olarak uygulanamamakta, bu hastalara öncelikle VAD rejimi uygulanmakta ve sonrasında alınan yanıtlar değerlendirilerek, yetersiz yanıt alındığı düşünülüyorsa yeni tedavi seçeneklerine geçilebilmektedir. Bu nedenle birçok hastada T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Endikasyon Dışı İlaç Birimi'nden gerekli onay alınana kadar geçen sürede VAD ya da tek başına yüksek doz deksametazon tedavisi ilk sırada verilmiştir. Ancak en fazla 2 kür VAD ya da Deksametazon sonrası endikasyon dışı onay alınmak suretiyle bu hastalarda başta bortezomib olmak üzere yeni nesil ilaç kombinasyonlarıyla tedavi uygulanmıştır.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz değerlendirmede Log-Rank, Breslow ve Tarone-Ware yöntemleri kullanılmıştır. P değeri <0,05 olanlar anlamlı kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve % (n) şeklinde ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. HASTALAR VE HASTALIĞA AİT BULGULAR

2007-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran 96 hasta değerlendirildi. Hastaların tanımlayıcı özelliklerine ilişkin tablo aşağıdadır. (Tablo7,8) Buna göre hastaların %56,3'ü (54) erkek %43,7'si (42) kadındı. Tanı anındaki ortalama yaşları $60,3 \pm 10$ yıl idi. (26- 84) Ortalama kemik iliği infiltrasyon yüzdesi $66,5 \pm 26,3$ (10-100) olarak tespit edildi. Ortalama hemoglobin değeri $10 \pm 1,7$ (5,9-15) mg/dL olarak gözlenirken, hematokrit $30 \pm 5,2$ (18-45) olarak tespit edildi. Beyaz küre sayısı ortalama 8706 ± 9992 (1500-96500) μ l olarak görüldü. 96500 μ l beyaz küre ile başvuran hastada plazma hücreli lösemi düşünüldü. Bunun yanı sıra bakılan platelet ortalama değerleri 224762 ± 96792 (20000-483000) μ L olarak tespit edildi. Beta-2 mikroglobulin değerleri incelendiğinde ortalama değerin $7,56 \pm 7,5$ (1-44) mg/L olduğu görüldü. Ortalama kalsiyum değeri $10,3 \pm 1,6$ (6,7-18,6) mg/dL olarak hesaplandı. (Tablo7) İlk başvuruda anemisi olan %68 (62) kişi, hiperkalsemisi olan %38 (35), kreatinin yüksekliği olan %18 (17) kişi mevcuttu. Kadınların ortalama yaşı 59 (26-80) erkeklerin ortalama yaşı 60 (46-84) idi. Kadınlarda anemi ile başvuran 38 (%90) kişi, hiperkalsemi ile başvuran 19 (%45) kişi, böbrek yetmezliği ile başvuran 10 (%23) kişi ve litik lezyonu olan 36 (%85) kişi mevcuttu. Erkeklerde anemi ile başvuran 24 (%44) kişi, hiperkalsemi ile başvuran 16 (%29) kişi, kreatinin yüksekliği ile başvuran 7 (%12) kişi ve litik lezyonu olan 45 (%83) kişi mevcuttu.(Tablo 8)

Tablo 7. Hastaların tanımlayıcı özelliklerine ilişkin bulgular

Ölçümler	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
Hastaların tanı anındaki yaşları	$60,3 \pm 10$	26-84
Kemik iliği infiltrasyonu	$66,5 \pm 26,3$	10-100
Hemoglobin değeri(mg/dL)	$10 \pm 1,7$	5,9-15
Hematokrit değeri(%)	$30 \pm 5,2$	18-45
Beyaz küre sayısı (μ L)	8706 ± 9992	1500-96500
Platelet sayısı(μ L)	224762 ± 96792	20000-483000
Beta 2 mikroglobulin(mg/L)	$7,56 \pm 7,5$	1-44
Kalsiyum değeri(mg/dL)	$10,3 \pm 1,6$	6,7-18,6

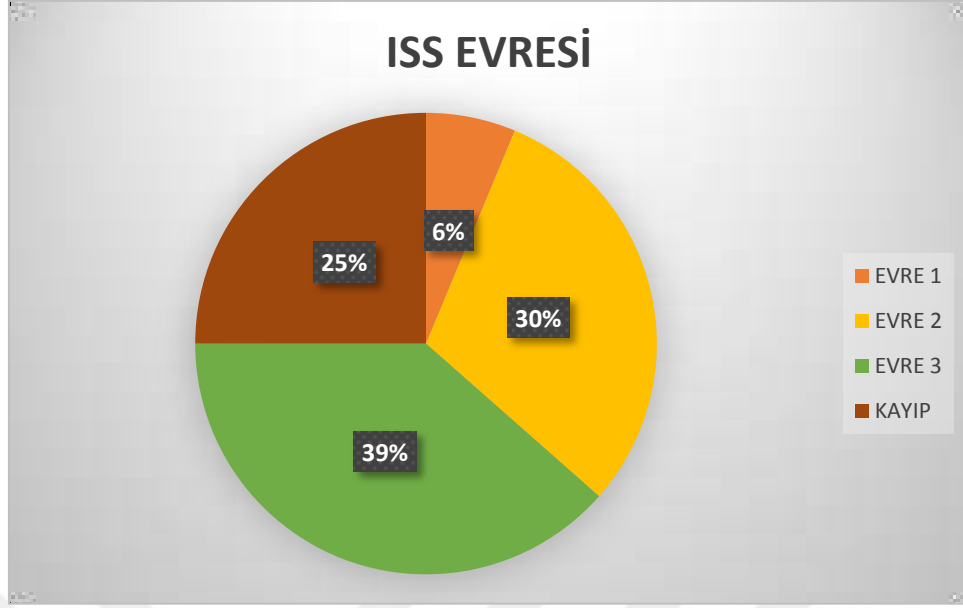
Tablo 8. Cinsiyete göre CRAB bulgularının prezentasyonu ve Ig alt tipleri

Ölçümler		n(%)
IGG		52(54)
IGA		22(22,9)
Hafif Zincir		10(12,5)
Nonsekretuar		6(6,2)
Ölçümler	Kadın(n)	Erkek(n)
n	42	54
Yaş	59	60
Hb<10	38(%90)	24(%44)
Hiperkalsemi(>10,5)	19(%45)	16(%29)
Kreatinin >2	10(%23)	7(%12)
Litik lezyon	36(%85)	45(%83)

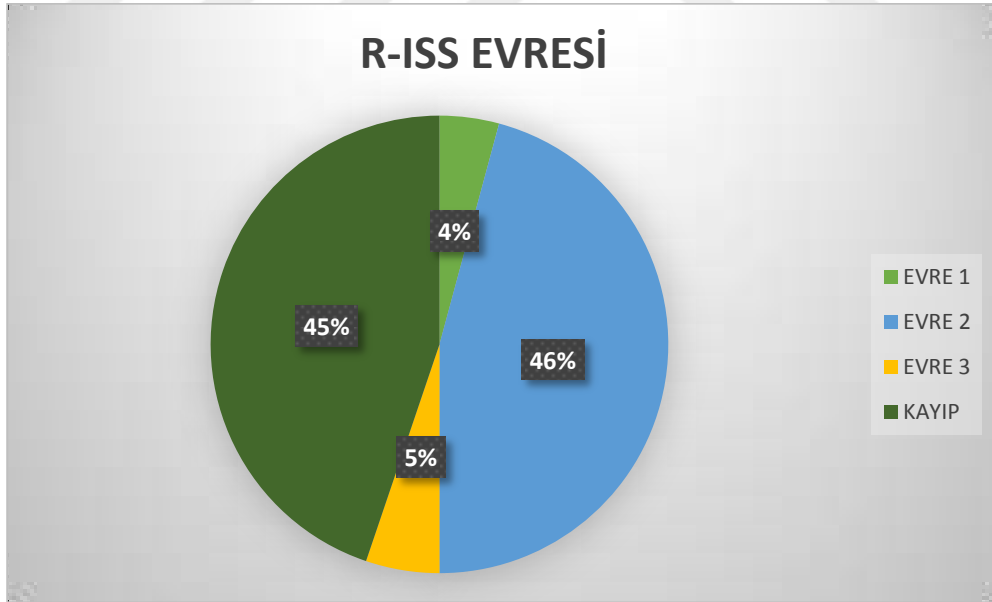
Ig alt tipleri incelendiğinde IgG %54 (52), IgA %22,9 (22), sadece hafif zincir sekrete edenler %12,5 (12), non sekretuar olanlar %6 (6) olarak dağılmıştı.

Başvuru esnasında hastalardan alınan öyküye göre ilk geliş şikayetleri gruplanmış olup, bel ağrısı %31,3 (30), fraktür %14,6 (14), halsizlik %14,6 (14), sadece laboratuvar bulguları ile tanı alanlar %9,4 (9), kemik ağrısı %10,4 (10), nefes darlığı %3,1 (3) genel durum bozukluğu %3,1 (3), kilo kaybı %3,1 (3), kanama %2,1 (2), ödem %1 (1) olarak tespit edildi. ECOG performans skoru 0 olan %1 (1), 1 olan %6,3 (6), 2 olan %29,2 (28), 3 olan %46,9 (45), 4 olan %13,5 (13) kişi görüldü.

ISS evrelemesi ISS 1 olan %6,3 (6), 2 olan %30,2 (29), 3 olan %38,5 (37) kişi tespit edildi. 24 hastanın verileri eksik olması nedeniyle evreleme yapılamamıştır. (Grafik 1) R-ISS 1 olan %4,2 (4), 2 olan %45,8 (44), 3 olan %5,2 (5) kişi tespit edildi. Eski takipli hastalarda daha fazla olmak üzere genetik bilgileri edinilememesi nedeniyle 43 hastanın sonucu değerlendirilememiştir. (Grafik 2)



Grafik 1. ISS dağılımı



Grafik 2. R-ISS dağılımı

ISS: International staging system R-ISS: Revised International Staging System

Komorbiditeler incelendiğinde DM olan %20,8(20), hipertansiyonu olan %25(24), koroner arter hastalığı olan %11,5(11), kronik böbrek hastalığı %15,6(15), akciğer hastalığı olan %8,3 (8) kişi görüldü. R-MCI 0-3 arasında olan %18,8 (18), 4-6 olan %65,7 (63), 7-9 olan %11,5 (11) hasta olarak tespit edildi. Dört hasta verilerinin eksik olması nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı. Charlson Comorbidity Index (CCI) 5'in altında ve üstünde olan hastalar iki gruba ayrıldı. Beş ve altı olan %64(62) kişi, 5 üzeri %31(30) kişi mevcuttu. (Tablo 9)

Tablo 9. R-MCI ve CCI dağılımı

Ölçümler		N (%)
R-MCI	0-3	18(18,4)
	4-6	63(65,7)
	7-9	11(11,5)
CCI	≤5	62(64)
	>5	30(31)

R-MCI: Revised myeloma comorbidity index CCI: Charlson comorbidity index

4.2. KLİNİK BULGULAR

Kemik iliğinde CD 56 pozitifliği değerlendirildiğinde %52,1(50) hastada CD56 pozitif görülürken, %35,4(34) hastada negatif olarak tespit edildi. %8,3(8) hasta amiloidoz tespit edilirken %91,7(88) hastada negatif olarak görüldü.

Litik lezyon taramasında %84,4(81) litik lezyon görülürken, %12,5(12) litik lezyon mevcut değildi. Plazmasitom %37,5(36) görülürken, %60(58) hastada plazmasitom mevcut değildi.

4.3. TEDAVİ SONUÇLARI

Hastaların tamamı birinci basamak tedavi almış olup bir kısmı yeterli kür sayısına ulaşamamıştır. Hastalarımızın %71,8(69)'inde bortezomib bazlı 3'lü rejim ilk basamakta tercih edilmiştir. Bunların 22'si VRD, 47'si VCD/PAD almıştır. %11,5 (11) hastada bortezomib bazlı ikili tedavi tercih edilmiştir. Toplamda ilk basamakta %83 (80) oranında hastalarımız bortezomib-tabanlı rejimler ile tedavi edilmiştir. İlk

basamakta %16,7 (16) hastada ise VAD kemoterapisi uygulanmıştır. Çeşitli nedenlerle yeterli kür alamayan 5 hasta dışında her hasta minimum 3 kür tedavi almıştır. Bu hastalar ayrıntılı incelendiğinde hastalığın ileri evre olduğu, hastaların performans skorlarının kötü olduğu görülmüştür. Bu nedenle hastalar tedavileri tamamlanmadan ex olmuştur. Birinci basamak tedaviler sonucunda yanıtlarımız %30,2 (29) tam yanıt, %26 hastada (25) çok iyi kısmi yanıt, %21,9 (21) hastada kısmi yanıt, %1(1) hastada minimal yanıt, %9,4 (9) hastada stabil hastalık ve %7,3 (7) hastada progresif hastalık görülmüştür. Kısmi ve daha iyi yanıt oranı birinci basamak tedavi sonucunda %78 oranında gerçekleşmiştir. (Tablo 10)

Tablo 10. Birinci ve ikinci basamak tedavilerin ve yanıtlarının değerlendirilmesi

Ölçümler (Birinci basamak)		n(%)
Tedavi rejimleri	Bortezomib bazlı 3lü kombinasyon	69(71,8)
	Bortezomib bazlı ikili kombinasyon	11(11,5)
	VAD	16(16,7)
Yanıtlar	Tam yanıt	29(30,2)
	Çok iyi kısmi yanıt	25(26)
	Kısmi yanıt	21(21,9)
	Minimal yanıt	1(1)
	Stabil hastalık	9(9,4)
	Progresif hastalık	7(7,3)
Ölçümler (İkinci basamak)		n(%)
Tedavi rejimleri	Bortezomib üçlü kombinasyon	15(30,6)
	Bortezomib ikili kombinasyon	4(8)
	DCEP	3(6)
	Karfilzomib-lenalidomid-deksamet.	21(42,8)
	İxazomib-lenalidomid	1(2)
	İmid-deksametazon	5(10)
Yanıtlar	Tam yanıt	11(22,4)
	Çok iyi kısmi yanıt	12(24,4)
	Kısmi yanıt	5(10)
	Stabil hastalık	6(12)
	Progresif hastalık	12(24)

Tedavi seçimi yapılırken kullanılacak ajanların ruhsat endikasyonları ve geri ödeme koşullarına göre özellikle 2016 öncesi tedavi alan olgularda bortezomib genellikle deksametazon ve/veya siklofosfamid ile kombine edilerek kullanılmıştır. Agresif klinikle (ekstamedüller tutulum, hiperviskosite vb) başvuran hastalarda bortezomib antrasiklinler ile kombine kullanılmıştır. Renal problemi olan hastalarda imid verilecekse eğer doz ayarı yapılarak verilmiştir.

Konsolidasyon amacıyla birinci basamak tedavi sonrası remisyona giren 21 (%21) hastaya otolog kemik iliği transplantasyonu yapılmıştır. Bu hastalarda öncelikli olarak yanıt değerlendirme yapılmış olup PY (parsiyel yanıt) ve üzeri yanıt görülen hastalara komorbite durumları da uygunsa nakil yapılmıştır. OKİT için uygun olan 57 hastanın 25'ine henüz nakil işlemi uygulanmamıştır. Bu hastaların 2'si OKİT için beklerken relaps olmuştur. Altı hasta ise OKİT'i kabul etmemiştir. Bir hastanın kardiyak amiloidozu olması nedeniyle uygun görülmemiştir. OKİT yapılmayan diğer hastaların yaş, komorbite durumları, tedavi yanıtları OKİT için uygun görülmemiştir.

Birinci basamak tedavi sonrası 33 (%34) hastada idame tedavi uygulanmıştır. Bu hastaların 30'una imid-deksametazon ile idame kalan 3 hastaya ise yüksek riskli sitogenetiğe sahip olması nedeniyle bortezomib deksametazon idamesi verilmiştir.

Progresyon nedeniyle 49 hasta ikinci basamak tedavi almak durumunda kalmıştır. İkinci basamak tedaviye geçen hastaların ortalama 26 ay boyunca tedavi ihtiyacı gelişmemiştir. Bu hastaların %30,6'sı (15) bortezomib üçlü kombinasyon tedavisi, %8'i (4) bortezomib ikili kombinasyon tedavisi, %6'sı (3) DCEP protokolü, %42,8'i (21) karfilzomib-lenalidomid-deksametazon tedavisi, %10'u (5) imid tedavisi, %2'si (1) iksazomib-lenalidomid tedavisi almıştır. Bu tedaviler sonrasında otolog nakil için uygun olan 6 hastaya nakil yapılmıştır. Bu hastalardan 2'sine hem birinci basamakta hem ikinci basamakta OKİT uygulanmıştır. (Tablo 10)

Tedavilere göre yanıtlar değerlendirildiğinde birinci basamakta Bortezomib bazlı üçlü kombinasyon tedavisi alan hastaların %69'unda çok iyi kısmi ve üzeri yanıt görüldüğü, ikili kombinasyon alanların %40'ında çok iyi kısmi ve üzeri yanıt görüldüğü, VAD alanların ise %30'unda çok iyi kısmi ve üzeri yanıt görüldüğü tespit edildi. (Tablo 11)

İkinci basamak tedaviler incelendiğinde bortezomib bazlı 3lü tedavi alanlarda çok iyi kısmi ve üzeri yanıt %60 oranında, karfilzomib-lenalidomid alanlarda %42 oranında, imid-deksametazon alanlarda %40 oranında, bortezomib bazlı 2li tedavi alanlarda %30 oranında çok iyi kısmi ve üzeri yanıt görülmüştür. (Tablo11)

Tablo11. Birinci ve ikinci basamak tedavi bazında yanıt değerlendirme

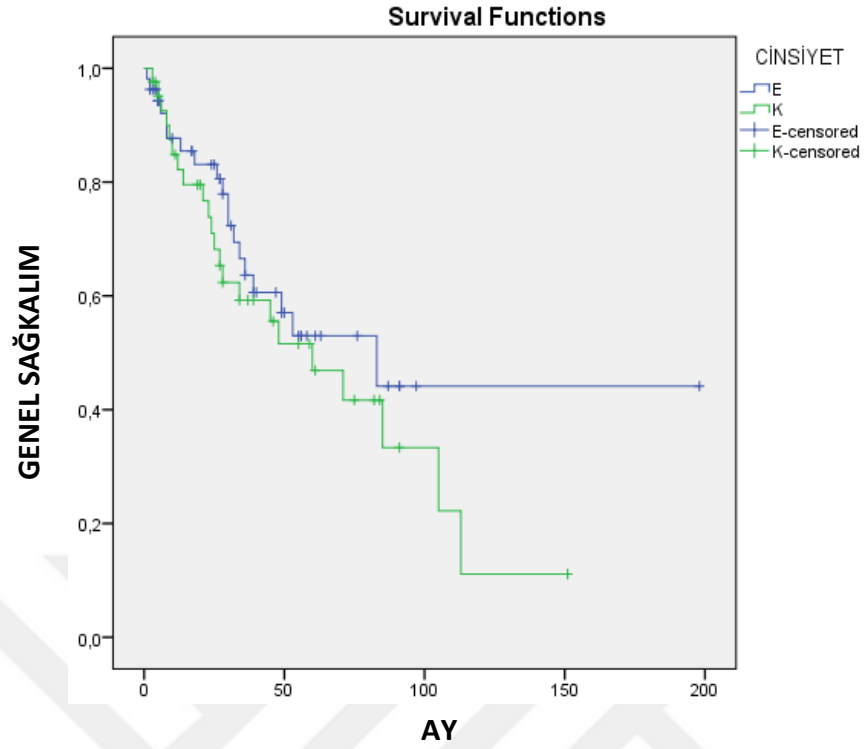
Ölçümler (Birinci basamak)		Yanıtlar (Çok iyi kısmi ve üzeri yanıt)
Tedavi Rejimleri	Bortezomib bazlı 3'lü kombinasyon	%69 (47)
	Bortezomib bazlı 2'li kombinasyon	%40 (4)
	VAD	%30 (5)
Ölçümler (İkinci Basamak)		Yanıtlar (Çok iyi kısmi ve üzeri yanıt)
Tedavi Rejimleri	Bortezomib bazlı 3'lü kombinasyon	%60 (9)
	Karfilzomib-Lenalidomid-	%42 (9)
	İmid-deksametazon	%40 (2)
	Bortezomib bazlı 2'li kombinasyon	%30 (1)

Hastalarımızın 19'u üçüncü basamak tedavi almıştır. İmid-deksametazon tedavisini %7,3 (7) hasta, karfilzomib-lenalidomid-deksametazon %4,2 (4), bortezomib 3lü kombinasyon, %4,2 (4), DCEP protokolünü %2,1 (2) hasta, VAD %1 (1) hasta, ixazomib tedavisini %1 (1) hasta almıştır. Bu hastalardan sadece 1'ine erken basamaklarda OKİT uygulanmayarak, üçüncü basamakta OKİT yapılmıştır.

Sekiz hasta dördüncü basamak tedavi almıştır. İki hasta karfilzomib içeren protokol almıştır. Kalan hastalar ise venetoklaks (1), DCEP (1), bendamustin (1), pomalidomid (1), daratumumab (1), bortezomib 3'lü kombinasyon (1) almıştır. Bu hastalar da sayıları yetersiz olması nedeniyle istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

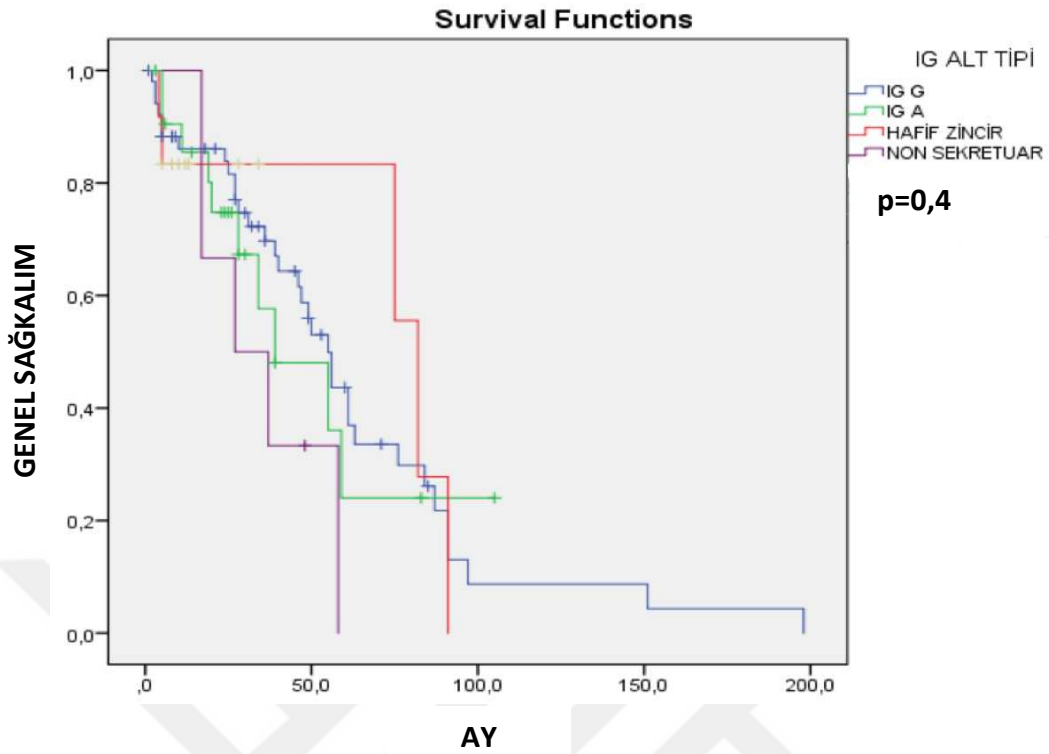
4.4. SAĞKALIM ANALİZLERİ

Çalışmamıza dahil edilen 96 hastadan 41 tanesi ölmüştü. Ortalama sağkalım 81 ± 11 (58-104) ay olarak görüldü. Bu hastaların ortalama takip süresi 38,5 ay idi.(1-198) 54 erkek hastadan 19'u, 42 kadın hastadan ise 22'si ölmüştü. Erkeklerde ortalama sağkalım 107 ± 15 (76-138) ay kadınlarda 65 ± 9 (47-83) ay olarak görüldü. Kadın ve erkek hastalarda genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,3) (Şekil 2)



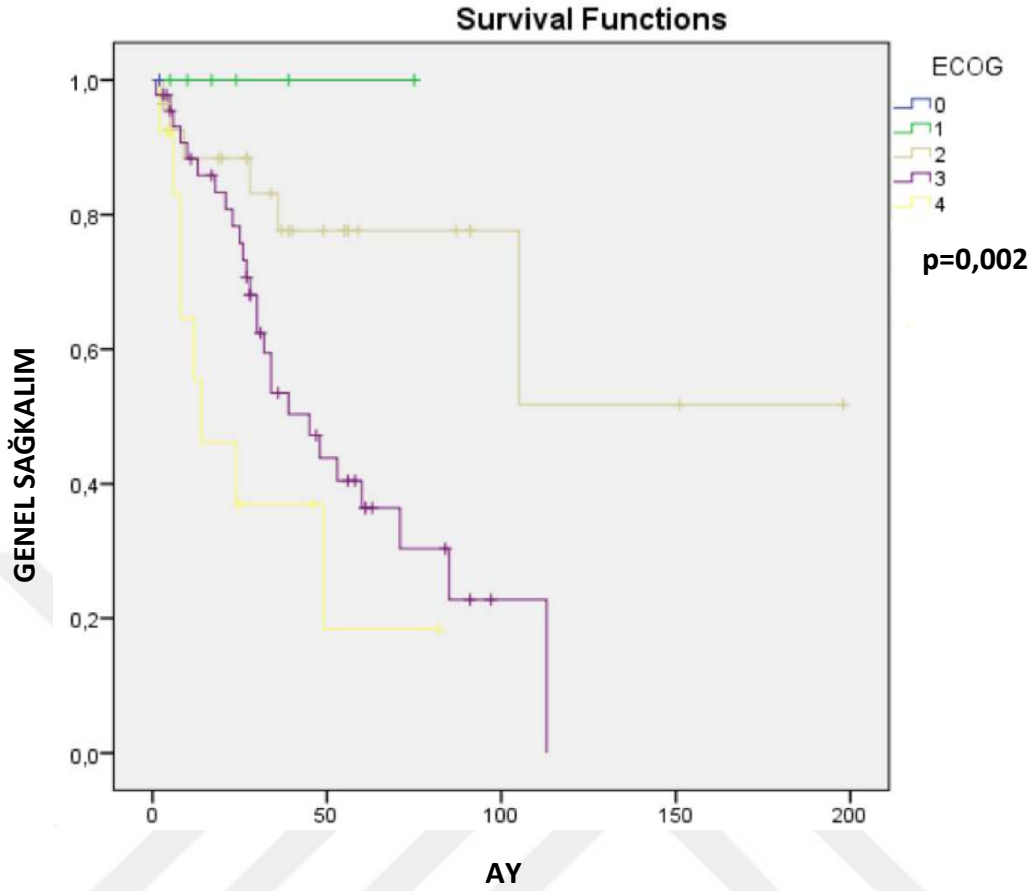
Şekil 2. Cinsiyete göre sağkalım analizi

Yapılan analiz sonucunda Ig G alt tipinde olan hastaların genel sağkalımı $61,37 \pm 7,87$ (45-76) ay, hafif zincir sekrete edenlerin $69,63 \pm 10,04$ (49-89) ay, Ig A tipinde olanların $51 \pm 9,7$ (32-76) ay, non sekretuar olanların $35,66 \pm 7,84$ (20-51) ay, olarak tespit edilmiştir. Bu analiz istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,4$) (Şekil 3)



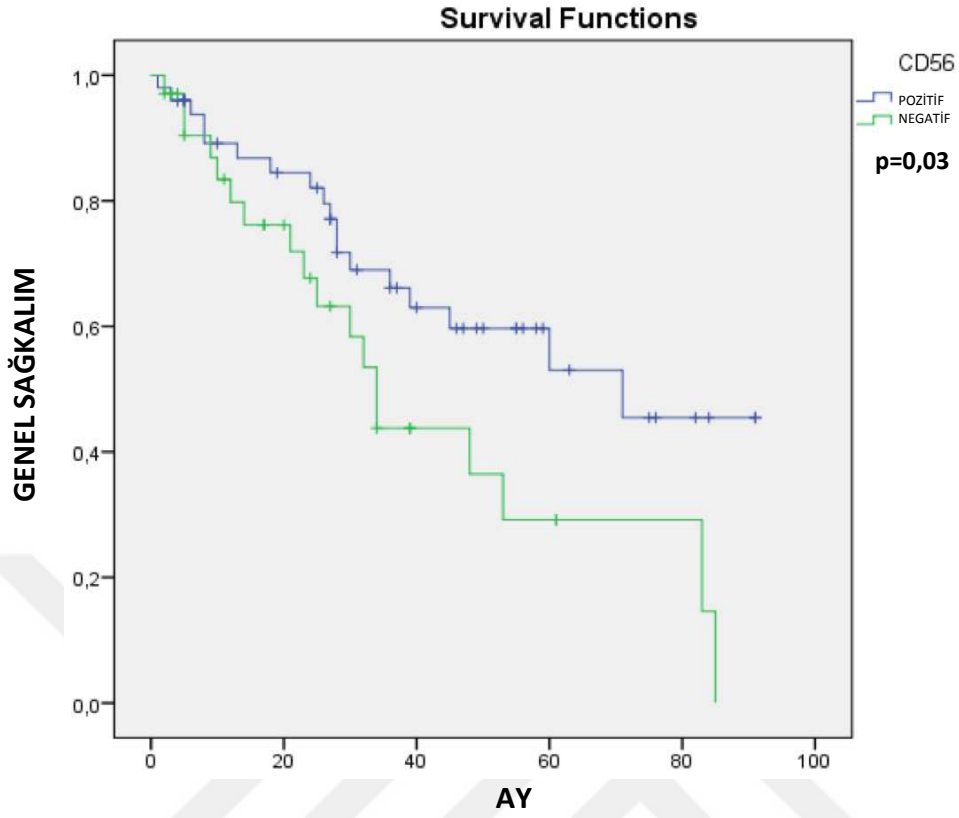
Şekil 3.Ig tipine göre sağkalım analiz grafiği

ECOG performans skoru hastaların genel durumunun değerlendirilerek tedavisinin planlanması için öngörü sağlar. Bizim çalışmamızda yapılan analize göre ECOG 0 ve 1 olan hastaların tamamı yaşıyor olması nedeniyle takipleri hala devam etmektedir ve bu hastalarda ortalama sağkalıma henüz ulaşılammıştır. ECOG hesaplanan hastaların ortalama takip süresi 37,5 ay idi. ECOG 2 olan hastaların 22'si yaşıyor, 6'sı ölmüştü. 3 olanların 19'u yaşıyor, 26'sı ölmüştü. 4 olanların ise 5'i yaşıyor 8'i ölmüştü. ECOG 2 olan hastaların genel sağkalımları ortalama 133 ± 23 (87-180) ay, 3 olan hastaların 54 ± 6 (41-68) ay, 4 olan hastaların 30 ± 9 (55-101) ay olduğu görülmüştür. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,002$) (Şekil 4)



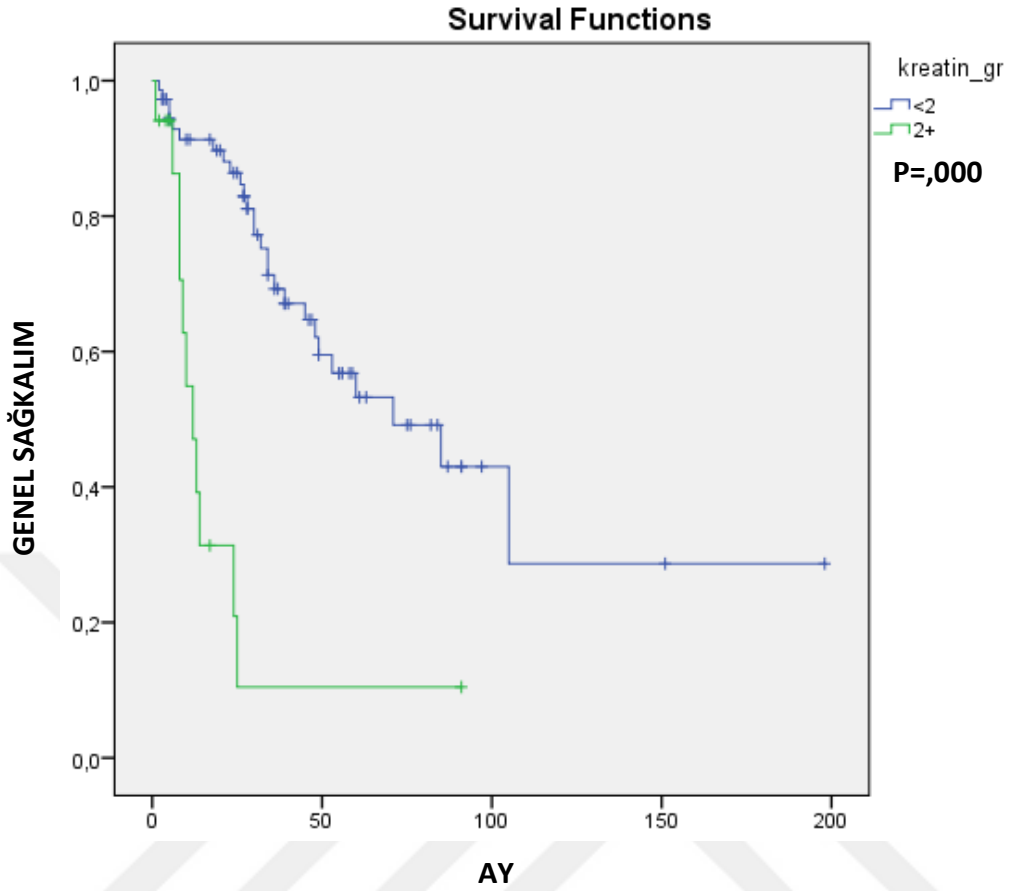
Şekil 4. ECOG skoruna göre sağkalım analizi

CD 56 pozitif olan hastaların 32'si yaşıyorken, 18'i ölmüştü. Negatif olan hastaların ise 16'sı yaşıyorken, 18'i ölmüştü. Pozitif olan grupta ortalama sağkalım 59 ± 5 (49-70) ay iken, negatif olan grupta 43 ± 6 (30-55) ay olarak tespit edildi. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. ($p=0,03$) (Şekil 5)



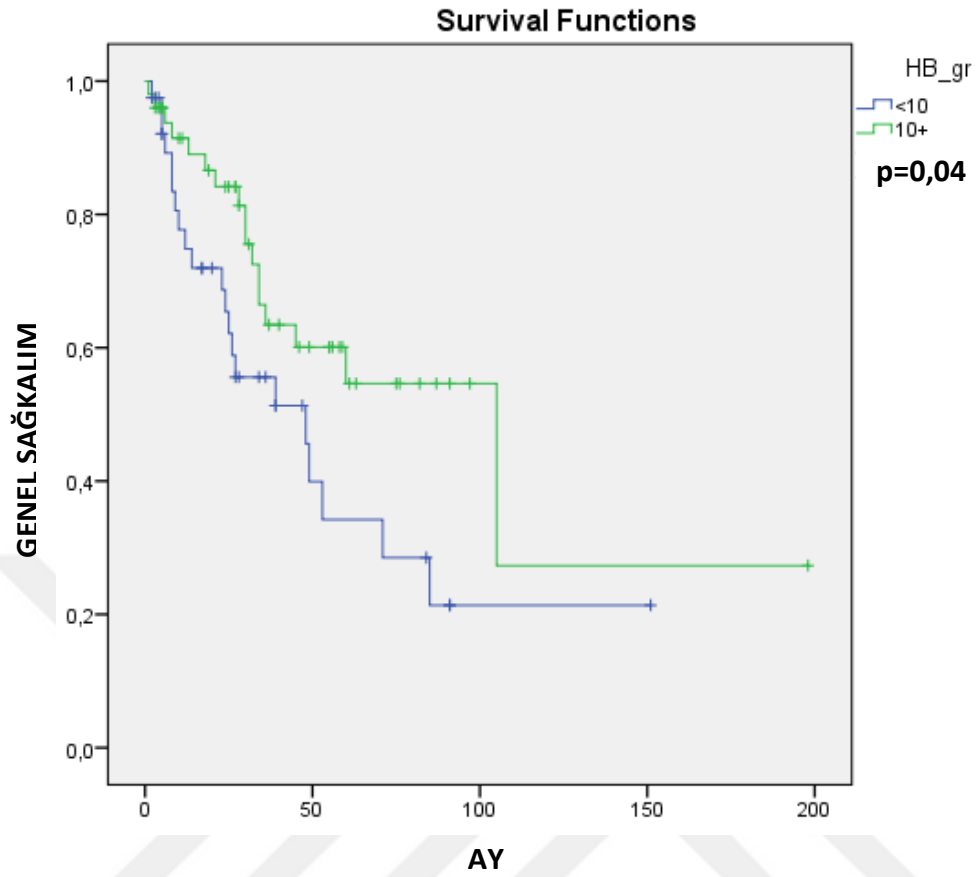
Şekil 5. CD56 durumuna göre sağkalım analizi

Böbrek yetmezliği olan 15 hastadan 3'ü yaşarken, 12'si ölmüştü. Böbrek hastalığı olmayan kişilerin ortalama sağ kalımı 94 ± 14 (65-123) ay olur iken olan kişilerde ortalama sağkalım 35 ± 10 (14-57) ay olarak görüldü. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p=0,01$) İlk başvuruda kreatinin değeri 2'nin üzerinde olan hastalar ortalama 20 ± 7 (6-35) ay, 2'nin altında olan hastalar ortalama 94 ± 15 (65-124) ay yaşamıştı. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=, 000$) (Şekil 6)



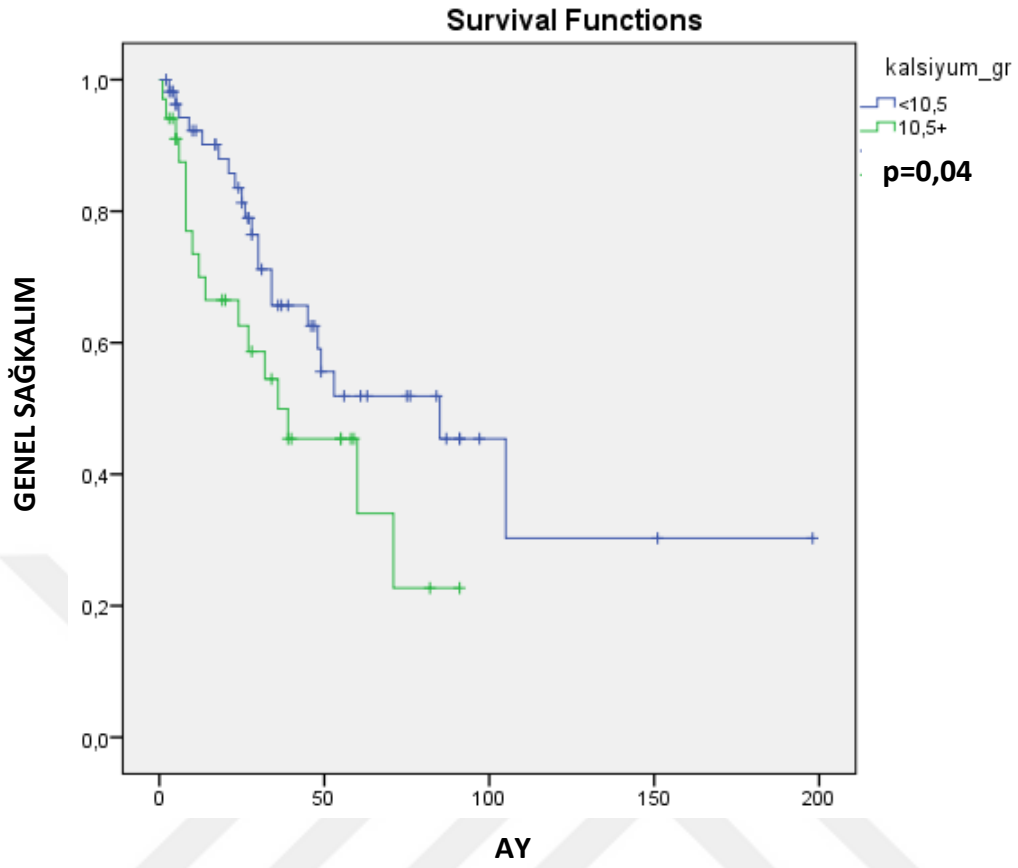
Şekil 6. Başvurudaki kreatinin düzeyine göre sağkalım analizi

İlk başvuruda 50 hastanın hemogloblin değeri 10'un üzerinde 40 hastaninkî altındaydı 6 hastanın bilgileri mevcut değildi. Bu hastaların ortalama takip süresi 36,7 ay iken, hemogloblin değeri ≥ 10 olan hastaların sağkalımı 95 ± 20 (54-136) ay, < 10 olanların ki 58 ± 10 (37-80) ay idi. Bu bulgular anlamlı olarak değerlendirildi. ($p=0,04$) (Şekil 7)



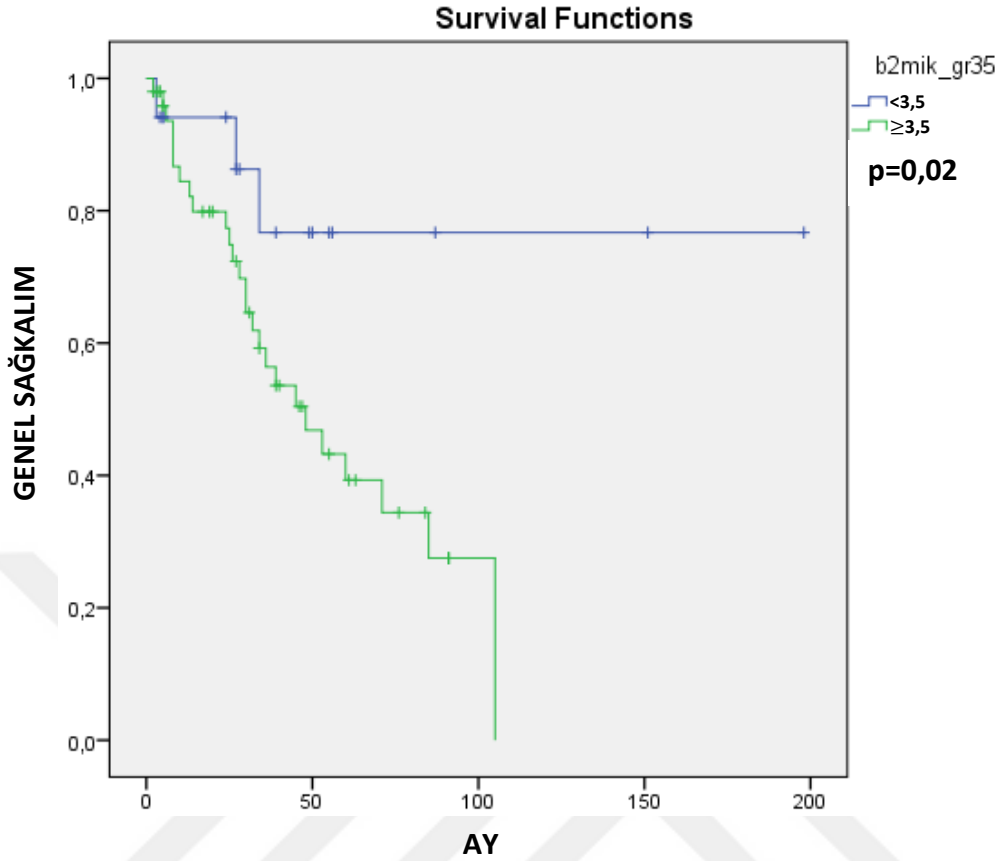
Şekil 7. Hemoglobin düzeyine göre sağkalım

Hiperkalsemi ($\geq 10,5$ mg/dl) multipl miyelom hastalarında çok sık görülen bir komplikasyondur. Hastaların 34'ünde hiperkalsemi mevcutken 56 hastanın hiperkalsemisi yoktu. Hiperkalsemisi olan hastalar 44 ± 6 (31-58) ay yaşarken, olmayanlar 95 ± 16 (63-127) ay yaşamıştı. ($p=0,04$) (Şekil 8)



Şekil 8. Tanıda hiperkalsemi varlığına göre sağkalım analizi

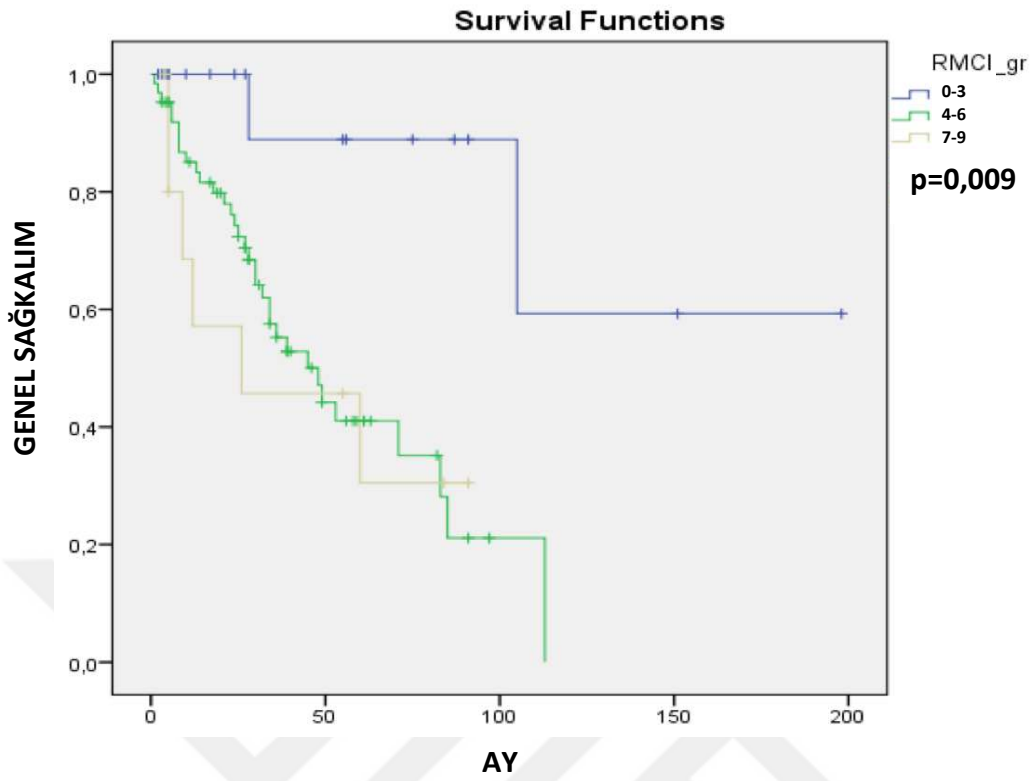
ISS ve R-ISS için belirleyici bir faktör olan beta 2 mikroglobulin düzeyinin bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ortalama sağ kalımı etkilediği görülmüştür. B2-mikroglobulin düzeyi <3,5mg/dl olanların ortalama sağ kalım 157 ± 20 (116-198) ay, $\geq 3,5$ olanlar ise ortalama 55 ± 6 (43-67) ay yaşamıştır. ($p=0,02$) (Şekil 9)



Şekil 9. Tanıda B2mikroglobulin düzeyine göre sağkalım

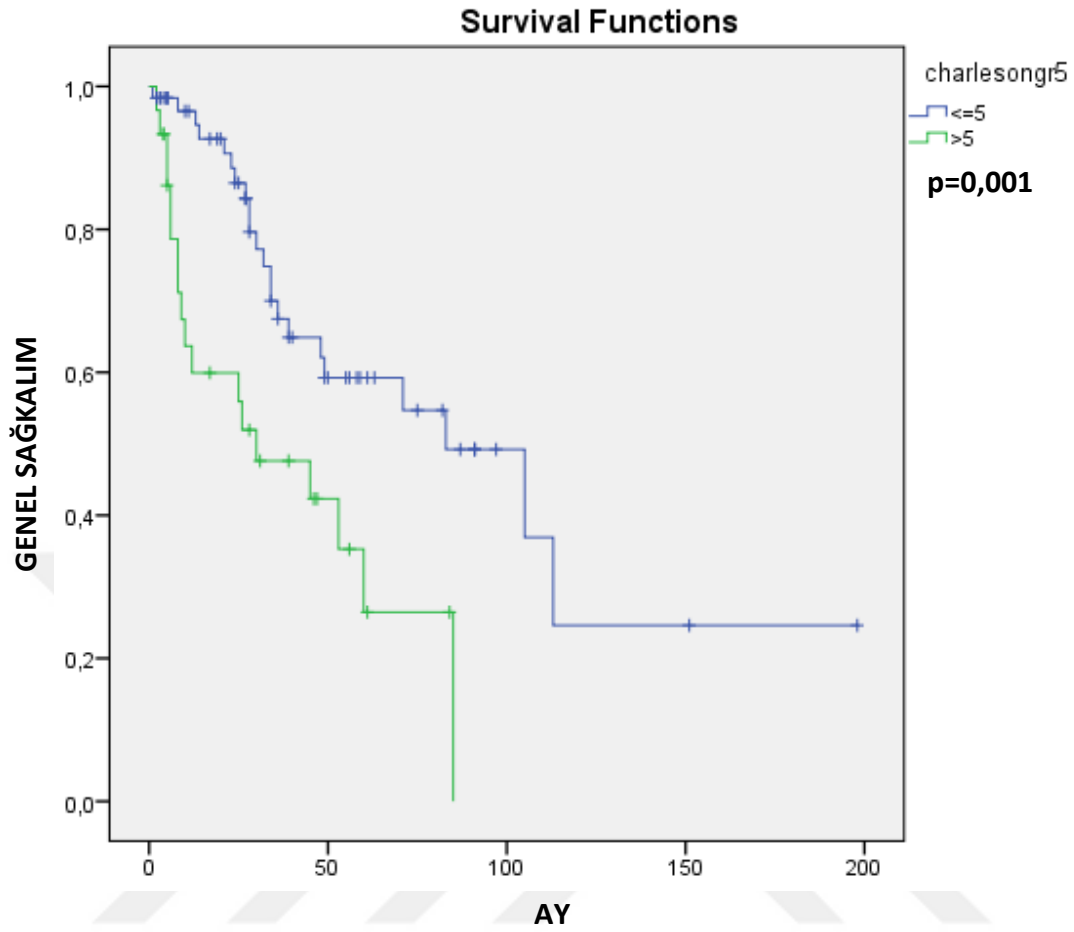
ISS evre 1 olan 6 hasta mevcuttu. Bu hastaların sadece 1 tanesi ölmüştü. ISS evre 2 olan 29 hastanın 10 tanesi ölmüştü. Evre 3 olan 37 hastanın 20 tanesi ölmüştü. Ortalama takip süresi 40 ay idi. Sırasıyla sağkalım 69 ± 14 (41-97) ay, 125 ± 17 (91-160) ay, 55 ± 7 (41-69) ay olarak görüldü. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. ($p > 0,05$)

Revised myeloma comorbidity indeks ölçümlerinde 0-3 arasında puan alan hastaların 16'sı yaşıyorken 2'si ölmüştü. 4-6 puan alanların 30'u yaşıyorken, 33'ü ölmüştü. 7-9 puan alanların ise 5'i yaşıyorken, 6'sı ölmüştü. Birinci grupta ortalama yaşam süresi 151 ± 26 (99-204) ay, ikinci grupta 55 ± 6 (43-67) ay, üçüncü grupta ise 43 ± 12 (19-67) ay olarak görüldü. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p = 0,009$) (Şekil 10)



Şekil 10. R-MCI durumuna göre sağkalım analizi

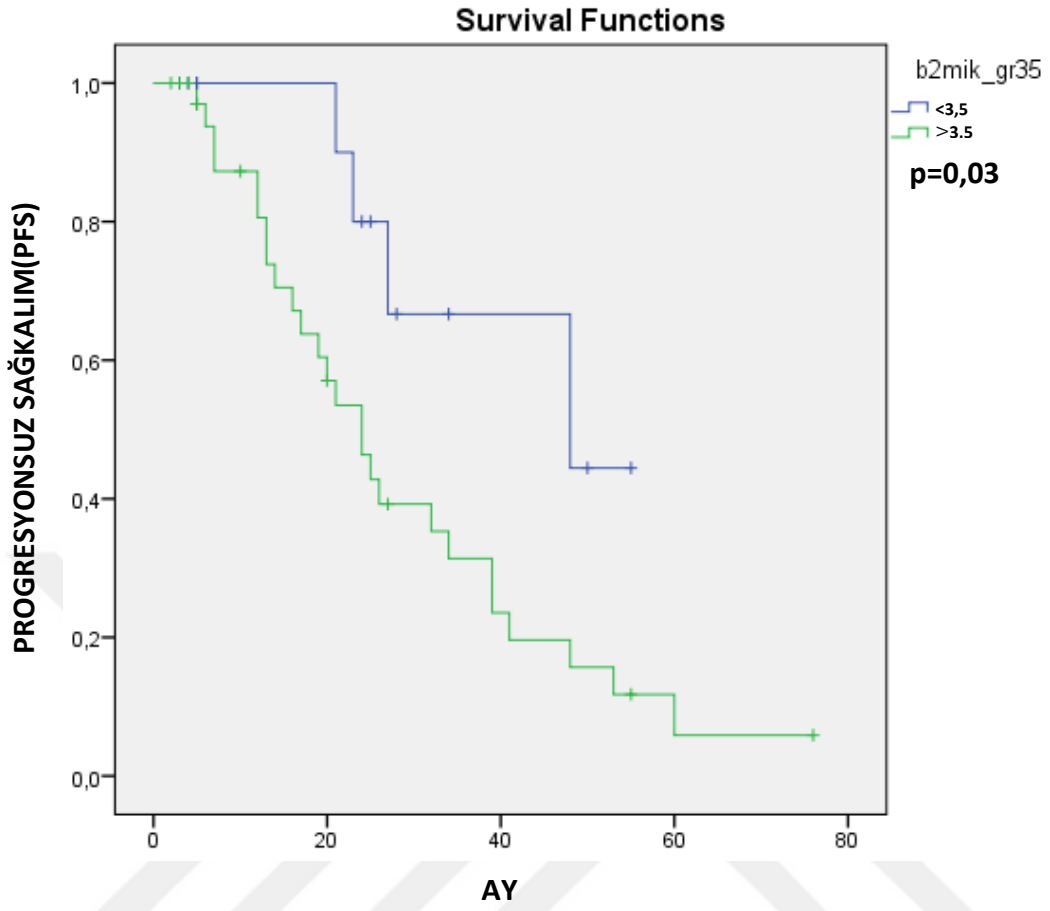
CCI >5 olan 30 hastadan 18'i ölmüş 12'si yaşıyorken, CCI ≤5 olanlardan 22'si ölmüş 40'ı yaşıyordu. Bu hastaların ortalama sağkalımı sırasıyla 39 ± 6 (26-53) ay ve 95 ± 14 (66-123) ay idi. ($p=0,001$) (Şekil 11)



Şekil 11. CCI göre sağkalım analizi

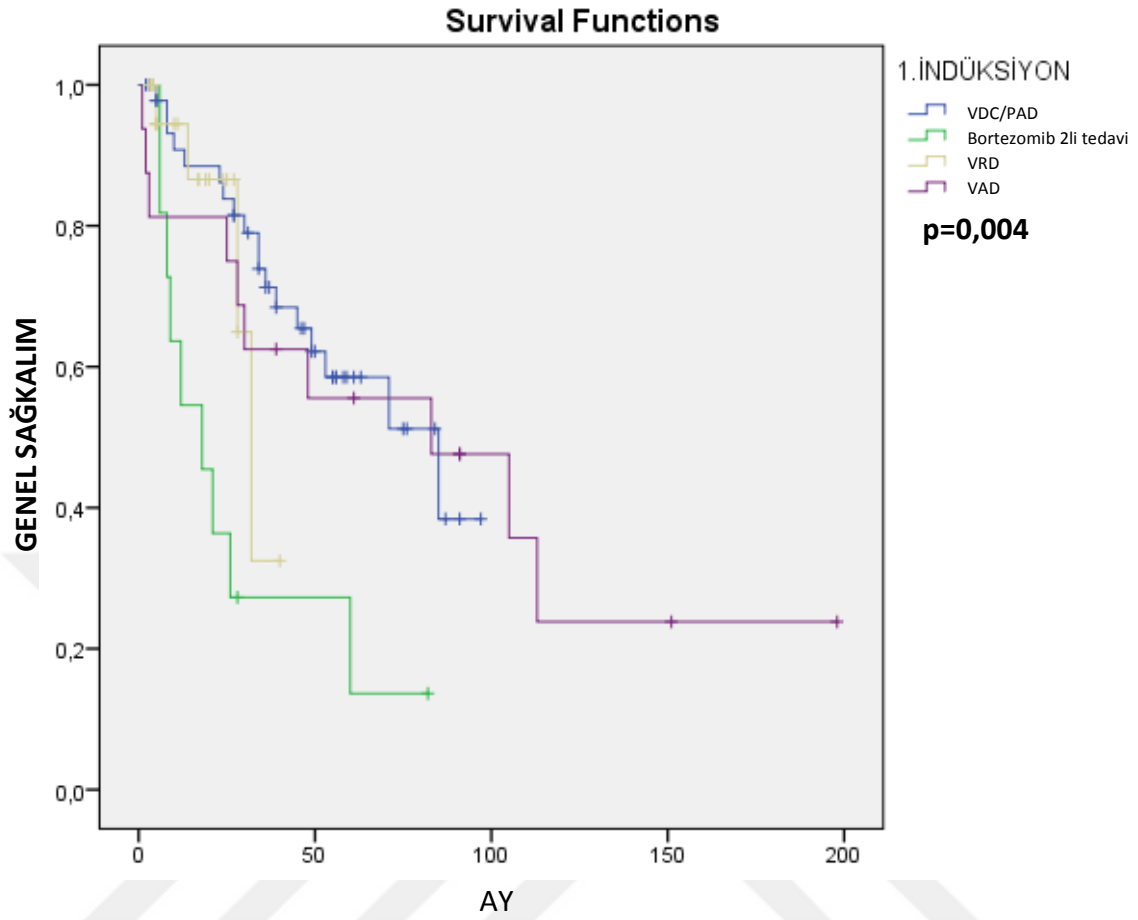
Altmış beş yaş üstü olan hasta sayısı 29 idi. 65 yaş altı hasta sayısı ise 67 idi. 65 yaş altında hastalarda sağkalım 92 ± 14 (63-121) ay, 65 yaş üstünde ise 49 ± 7 (35-63) ay olarak görüldü. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. ($p=0,09$)

Beta mikroglobulin düzeyi $\geq 3,5$ olan hastaların PFS 28 ± 3 (21-35) ay iken, $< 3,5$ olanların ki 43 ± 4 (33-52) ay olarak görülmüştür. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,03$) (Şekil 12)



Şekil 12. Beta 2 mikroglobulin düzeyinin PFS etkisi

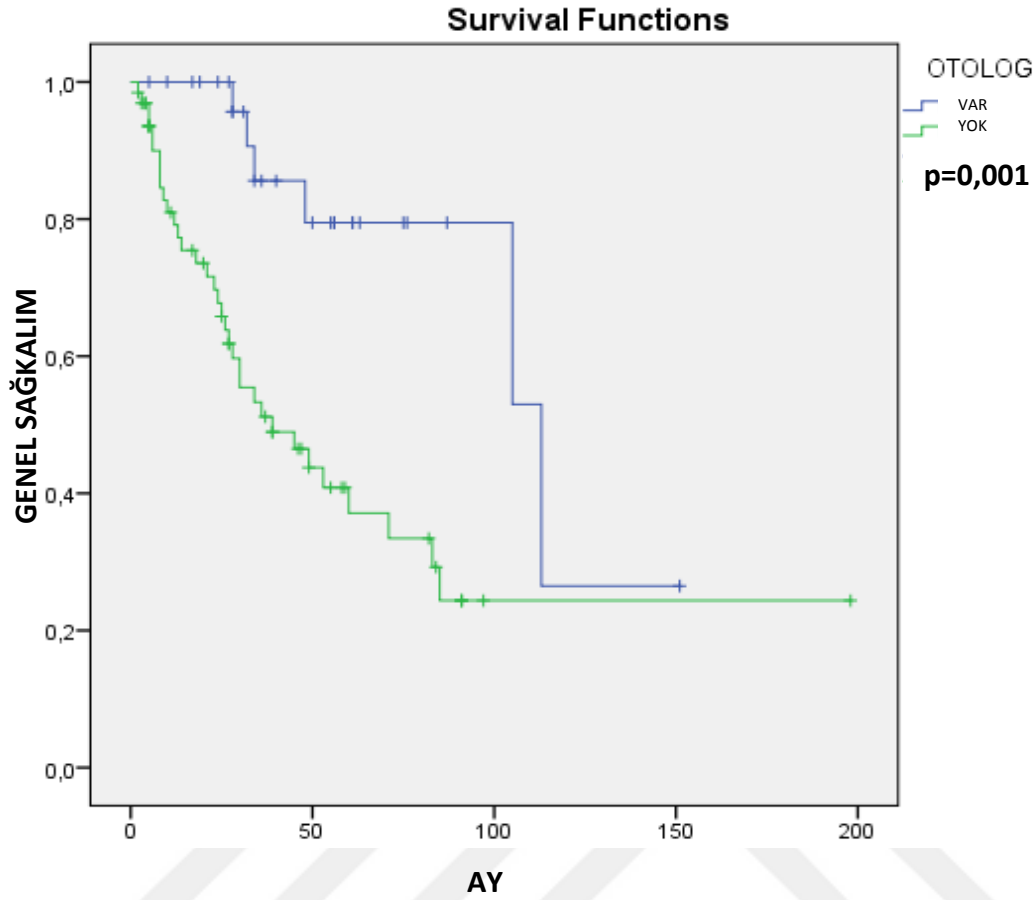
Birinci basamakta VCD/PAD alan hastaların 29'u yaşarken 18'i ölmüştü. Bortezomib bazlı ikili kombinasyon alanların 9'u ölmüşken, 2'si yaşıyordu. VRD alan hastaların 4'ü ölmüşken 18'i yaşıyordu. VAD alan hastaların 10 tanesi ölmüşken, 6 tanesi yaşıyordu. Tedavi gruplarında sağkalımlar sırasıyla 65 ± 5 (54-76) ay, 29 ± 8 (12-45) ay, 30 ± 3 (24-37) ay ve 88 ± 19 (50-127) ay olarak tespit edildi. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı görüldü. ($p=0,004$) (Şekil 13)



Şekil 13. Birinci basamakta aldıkları tedavilere göre sağkalım analizi

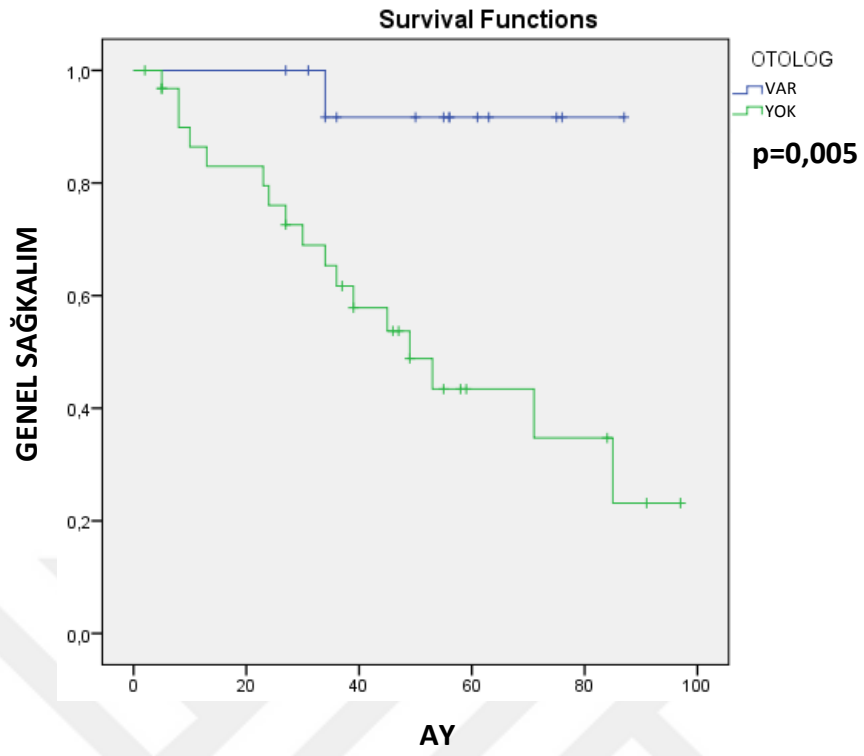
Remisyona giren hastalarda tanı anından progresyon veya ölüme kadar geçen süre progresyonsuz sağkalım olarak tanımlanmaktadır. Ortalama 24 aylık takip süresinde 76 hasta birinci basamakta remisyona girmişti. Bu hastalardan 38'i 2. basamak tedaviye geçmiştir. Ortalama progresyonsuz sağkalım 37 ± 3 (31-44) ay olarak görüldü.

Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki; son yıllarda MM hastalarında sağkalımın uzaması otolog nakilin tedavi protokolüne erken basamaklarda dahil edilmesiyle sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda toplam 26 (%27) hastaya otolog nakil yapılmıştır. OKİT yapılan hastalarda genel sağkalım ortalama 105 ± 12 (81-129) ay iken, yapılmayanlar 74 ± 12 (50-97) ay yaşamıştır. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,001$) (Şekil 14)

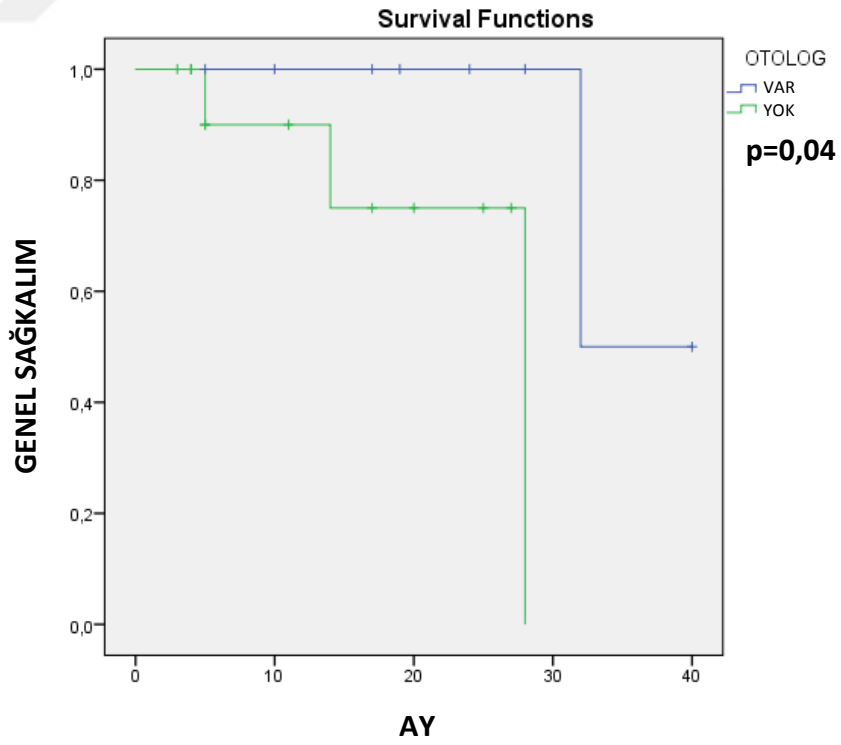


Şekil 14. OKİT durumuna göre genel sağkalım

VCD/PAD alan 47 hastanın 12'sine birinci basamakta bir tanesine ise üçüncü basamakta otolog nakil yapılmıştır. Bu hastalar analiz edildiğinde otolog yapılanlar 82 ± 4 (74-90) ay yaşarken yapılmayanların 54 ± 6 (42-67) ay yaşadığı görüldü ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,005$) (Şekil 15) Bortezomib bazlı 2'li kombinasyon alan 11 hastanın 1'ine otolog nakil yapılmıştı bu nedenle istatistiksel analiz yapılamadı. VRD protokolü alan 22 hastada otolog yapılan 6 hasta ortalama 36 ± 2 (30-41) ay yaşarken yapılmayanlar 23 ± 3 (17-30) ay yaşamıştı. ($p=0,04$) (Şekil 16) Birinci basamakta VAD alan 16 hastanın 3 tanesine birinci basamakta 3 tanesine ise ikinci basamakta bortezomibli rejimler sonrasında otolog nakil yapılmıştı. Bu hastaların 4'ü ölmüştü. Yapılmayan 10 hastanın 5'i ölmüştü. Sağkalımları arasında fark görülmedi ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,6$)

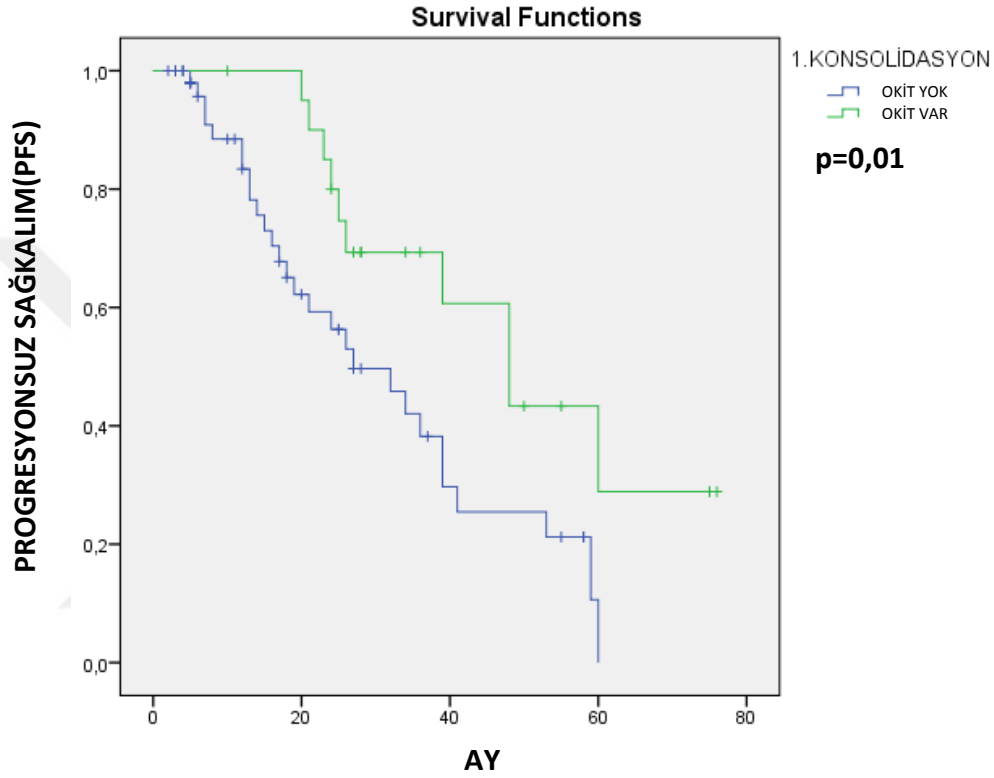


Şekil 15. VCD/PAD alan hastaların otolog nakil durumuna göre sağkalımı



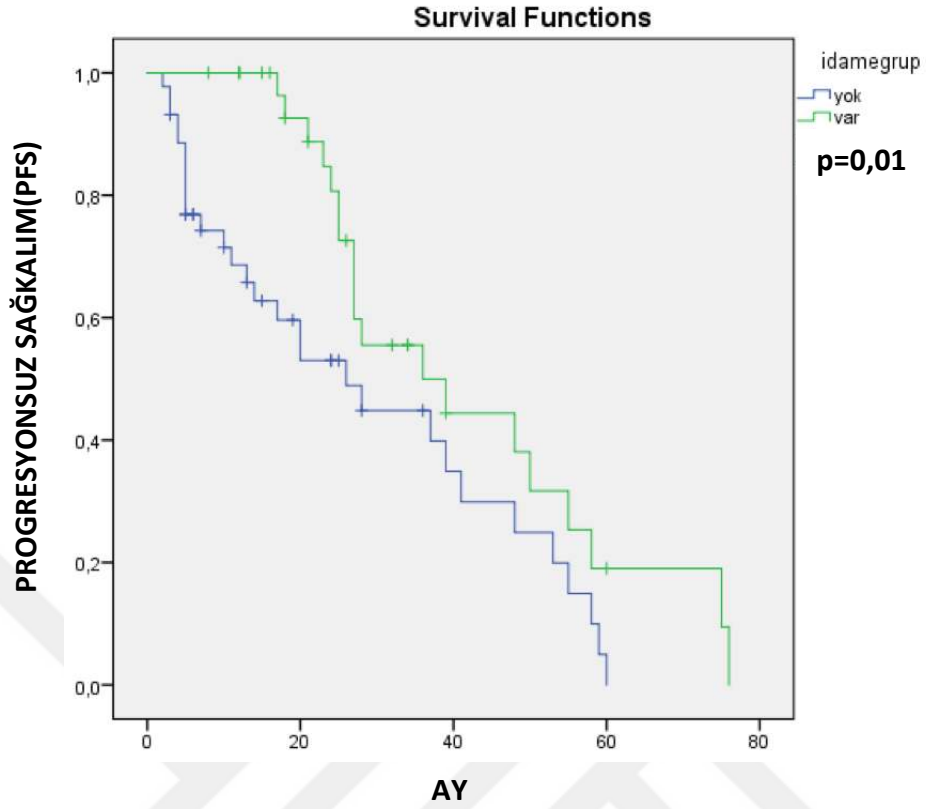
Şekil 16. VRD alan hastaların otolog durumunda sağkalım analizi

Hastalarımızın 21'ine birinci basamakta OKİT uygulanmıştı. Bu hastaların 10 tanesi progrese olarak ikinci basamak tedavi aldı. Bu hastalar içerisinde otolog yapılanlarda PFS 49 ± 5 (38-59) ay görülürken yapılmayanlarda 31 ± 3 (25-37) ay olarak görüldü. ($p=0.01$) İstatistiksel olarak anlamlıydı. (Şekil 17)



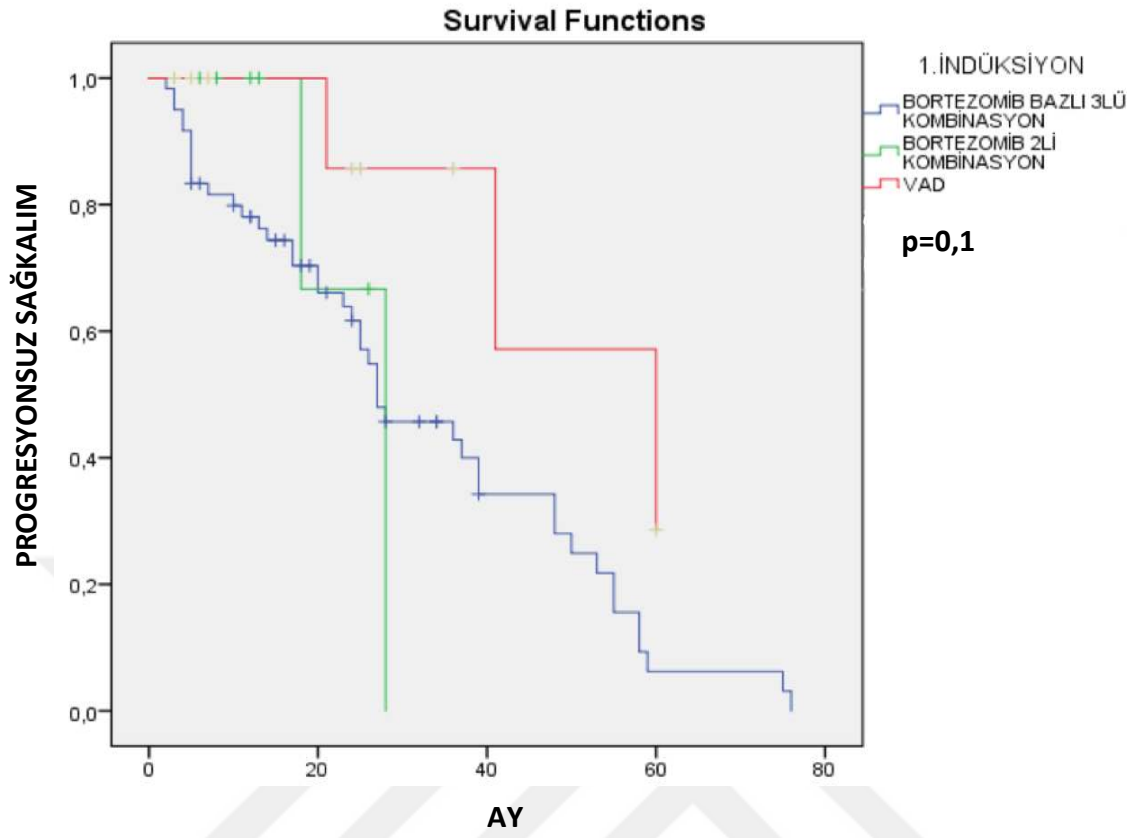
Şekil 17. OKİT PFS etkisi analizi

Ayrıca birinci basamak tedavi sonrası remisyona girerek idame tedavi alan hastalar değerlendirildiğinde 33 hasta idame tedavi almıştı. İdame tedavi alan grupta progresyonsuz sağkalım $42,59 \pm 4,4$ (33-51) ay iken, almayanlarda $29,0 \pm 3,6$ (21-36) ay idi. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı görüldü. ($p=0,01$) (Şekil 18)



Şekil 18. İdame tedavinin PFS etkisi analizi

Birinci basamak tedavilerde PFS incelendiğinde bortezomib bazlı 3'lü kombinasyon (VCD/VRD/PAD) alan hastaların $32,5 \pm 3$ (26,5-38,6) ay, 2'li kombinasyon alanların 24 ± 3 (17-32) ay, VAD alanların ise 49 ± 7 (34-63) ay süreyle progrese olmadığı görüldü. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,1$) (Şekil 19)



Şekil 19. Tedavilere göre PFS etkisi analizi

5.TARTIŞMA

MM'li ileri yaş hastaların prevalansı, yaşlanan bir popülasyona ve daha etkili tedavilere bağlı olarak artarken, tedavi ölçüsünü değerlendiren çalışmaların çoğunluğu ileri yaştaki hastaların önemli bir oranını içermemektedir.⁸² Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama yaşı $60,3 \pm 10$ yıl olarak tespit edilmiştir. Altmış beş yaş üstü hasta sayısı 29'dur.

İlk başvuru değerlendirmesinde bakılan CRAB semptomları mutlaka her hastada ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Bilindiği üzere bu bulgular genel sağkalım üzerine etkilidir. Çalışmamızda ilk başvuruda litik lezyonu olan %84 (81) kişi, anemisi olan %68 (62) kişi, hiperkalsemisi olan %38 (35), kreatinin yüksekliği olan %18 (17) kişi mevcuttu. Jalaeikhoo H. ve ark yaptığı 345 hastanın dahil edildiği 1993-2017 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada, anemi %58, böbrek hasarı %22, hiperkalsemi %20 oranında görülmüştür. Kemik ağrısı ile başvuran hastalar %73 oranında görülmüştür.⁸³ Aya N. ve ark yaptığı 113 hastalık bir çalışmada yeni nesil ajanlarla olan tedavilerin özellikle böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda sağkalımı uzattığı sonucu çıkmıştır.⁸⁴ Günümüzde CRAB semptomları tedavi seçiminde öngörü sağlamaktadır. Anemi birçok duruma sekonder olabileceği için direk yol gösterici olmamakla birlikte hastaların performans durumunu etkilemesi nedeniyle tedavi seçiminde yardımcı olmaktadır. Renal hasar tanıdan sonraki ilk 6 ay içinde MM'de bağımsız bir negatif prognostik faktörü temsil eder. Böbrek iyileşmesi ve hematolojik yanıt hastanın hayatta kalmasıyla ilişkili en güçlü belirteçlerdir.⁸⁵

Hastalarımızın immunglobulin ya da hafif zincir sentez durumları değerlendirildiğinde %54 oranında IgG tipi görülmüştür. Ardından %22 oranla IgA tipi gelmektedir. Vani H. Ve ark yaptığı çift kollu toplam 3664 hastayı kapsayan bir çalışmada Asya kolundan gelen verilere bakıldığından IgG tipi %54,9, Latin Amerika kolunda ise %59 oranında sekrete edilmektedir.⁸⁶ Bu veriler çalışmamızdaki hasta dağılımı ile uyumlu görülmüştür. Graham J. ve ark yaptığı randomize 1917 hastayı içeren faz 3 çalışmada ise IgG %59, IgA %26, hafif zincir %13, nonsekretuar ise %1 oranında görülmüştür.⁸⁷

MM hastalarında ilk tanı anında yapılan evreleme ile ortalama sağkalım ön

görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda da evreleme amacıyla ISS kullanılmıştır. Chitrita G. ve ark yaptığı çalışmada %26 evre 1, %37 evre 2, %36 evre 3 olarak görüldü.⁸⁸ Bizim hasta popülasyonumuzda erken evre hastaların sayısı düşüktü. Genel olarak bu durum merkezimizin 3. Basamak tedavi merkezi olmasıyla ve hastaların ilk yakınmaları ile tanı almaları arasında geçen sürenin uzun olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca hastaların tanı alana kadar farklı branşlara başvurmaları ve 3. Basamak tedavi merkezi olan kliniğimize geç gelmeleri de bunun için bir etkidir. Bilindiği üzere bu hastaların çoğu zaman ilk başvuruları fizik tedavi, romatoloji, kardiyoloji veya nefroloji gibi branşlara olmaktadır. Çalışmamızda ISS evresine göre bakılan sağkalım durumları sırasıyla evre 1 69 ay, evre 2 125 ay, evre 3 ise 55 ay olarak görüldü. Latit K ve ark 1995-2016 yılları arasında yaptığı 349 hastayı içeren medyan takip süresi 73 ay olan bir çalışmada ISS evre 1 olan %30, evre 2 olan %35 evre 3 olan %34 hasta mevcuttu. Bu hastalarda sağkalım sırasıyla 127 ay, 91 ay ve 59 ay olarak görüldü.⁸⁹ Evre 3 olan hastalarda sağkalımlar çalışmamız ile benzer görüldü. Fakat bizim çalışmamızda evre ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Hastaların büyük bir kısmında ISS evresinin bakılamamış olması ve evreler arasındaki hasta dağılımının dengeli olmaması nedeniyle kesin bir değerlendirme yapılamamıştır.

Son yıllarda hastalarda frajilitenin tedavi kararı alırken çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Biz de çalışmamızda hastaların R-MCI skorlarını hesaplayarak bu hastaları fit, orta frajil ve frajil olarak gruplara ayırdık. Fit hastaların ortalama sağkalımını 155 ay, orta frajil hastaların sağkalımını 55 ay ve frajil hastaların sağkalımını 43 ay olarak tespit ettik. Monika E. Ve ark yaptığı 801 hastayı içeren kohort çalışmasında R-MCI 0-3 arasında olanlar 121 ay, 4-6 olanlar 52 ay, 7-9 olanlar ise 14 ay yaşamıştır.⁹⁰

Charlson komorbidite indeksi frajilite belirlemek için faydalı olan bir diğer indekstir. Bu indekse göre hastalarımız ≤ 5 ve >5 olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. CCI yüksek olan grubun daha kısa yaşadığı görülmüştür. Xifeng Q ve ark özellikle 122 hastadan oluşan yaşlı popülasyonda yaptığı bir çalışmada CCI >5 olan hastaların OS daha kısa olduğu sonucu çıkmıştır.⁹¹

Beta 2 mikroglobulin değerleri ISS evrelemesinin bir parçasıdır. Chitrita g. ve ark yaptığı çalışmada beta-2 mikroglobulin düzeyi için sınır 4,2mg/dL olarak kabul edildiğinde altında olanlar 135 ay yaşarken üzerinde olanlar ise 64 ay yaşamıştı.

Hastalarımız içerisinde ilk tanı anındaki beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksek olanlar daha kısa yaşamıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular literatür ile uyumludur.

İleri yaşlarda daha sık görülen böbrek hasarı, MM'de sık görülen bir komplikasyondur ve tanı sırasında % 20 ila% 50 arasında görülen bir prognostik göstergedir.⁹² Vania H. ve ark yaptığı çalışmada kreatinin değeri <2mg/dl olan hasta sayısı %76, >2mg/dl olan hasta sayısı %24 olarak bulunmuştur.⁸⁶ Chow CC ve ark yaptığı bir çalışmada, ilk başvuruda böbrek yetmezliğinin multipl miyelomlu hastalarda yaygın olduğu ve sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür.⁹³ Kreatinin yüksekliğinin sağkalım üzerinde olumsuz prognostik etkisi olduğu çalışmamızda da gösterilmiştir.

Hiperkalsemi multipl myelom hastalarında sıklıkla görülmektedir. Bizim çalışmamızda ilk başvuruda hiperkalsemisi olan 34 hastanın ortalama 44 ay, olmayanların ortalama 95 ay yaşadığı görülmüştür. (p=0,04) Xie Y.M ve ark yaptığı 186 yeni tanı multipl miyelom hastasını içeren bir çalışmada düzeltilmiş serum kalsiyum seviyelerinin klinik uygulanması MM hastalarında risk sınıflandırma ve prognoz için bir temel sağlayabilir sonucu çıkmıştır. Hiperkalsemi görülen hastaların prognozunun daha kötü olduğu görülmüştür.⁹⁴ Yine Zagouri F. ve ark yaptığı yeni tanı semptomatik 2129 MM hastasını içeren bir çalışmada hiperkalsemi, erken ölüm riskinde iki kat artışla ilişkilendirilmiştir.⁹⁵

CD 56 marker negatifliğinin plazma hücreli lösemi ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Qui q. ve arkadaşlarının yaptığı 126 yeni tanı multiple miyelom hastasını kapsayan bir çalışmada, CD56 pozitif hastalarda (%71) OS sırasıyla 53.0 ay ve 31.0 ay; PFS 37.5 ay ve 18.4 ay olarak izlenmiştir.⁹⁶ Çalışmamız CD 56 negatifliğinin kötü prognozla ilgili olduğunu desteklemektedir. (p=0,03)

MM tedavisi son 15 yılda önemli ölçüde gelişmiştir ve artık immünomodülatör ilaçlar, proteazom inhibitörleri, histon deasetilaz inhibitörleri ve monoklonal antikolar dahil olmak üzere çeşitli terapötikler standart tedaviler olarak yerlerini almışlardır. Miyelom hastalarının mevcut yönetimi 4-6 ay boyunca yeni ajan (immünomodülatörler- talidomid, lenalidomid, proteazom inhibitörleri- bortezomib) bazlı başlangıç (indüksiyon) tedavisini ve ardından $\leq 65-70$ yaşında majör komorbiditeleri olmayan hastalarda otolog kök hücre naklini içerir. Yaşlı hastalar ($\geq 65-70$ yıl) veya OKİT konsolidasyonu için uygun olmayan hastalar için, 6-9 ay boyunca tedaviyi takiben idame tedavisi uygulanır. Howard T. ve ark yaptığı 1450 hastayı kapsayan 80 ay takip

süresi olan kohort çalışmasında ortalama sağ kalımı 65,7 ay olarak görülmüştür.⁹⁷ 7291 yeni tanı MM hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada ise ortalama sağkalım 8,5 yıl olarak görülmüştür.⁹⁸ Bizim çalışmamızda 2003 yılı öncesi sağkalımlar ile kıyaslandığında ortalama 36-48 ay olan yaşam süresinin 81 aya kadar yükseldiği görülmüştür. Bunun sebebi olarak yeni nesil ajanların kullanıma girmesi ve otolog kök hücre naklinin multipl miyelom hastalarında erken basamaklarda tedaviye dahil edilmesi düşünülmektedir.

Birinci basamakta yaklaşık %82 oranında bortezomib bazlı kombinasyonlar kullanılmıştır. Bu oran dünyada diğer ülkelerle karşılaştırıldığında oldukça iyi bir oran gibi görünmektedir. Birinci basamakta verilen bu tedavilere %56 oranında çok iyi kısmi ve üzeri yanıt görülmüştür. Daniel C. Ve ark 2018 yılında 6 ülkenin dahil olduğu toplamda 522 hastayı incelemiştir. Birinci basamakta bortezomib bazlı 3lü kombinasyon yüksek oranda kullanılmıştır. Tedavi yanıtları incelendiğinde %53 çok iyi kısmi yanıt ve üzeri yanıt alınmıştır.⁹⁹ Bu çalışma bizim çalışmamızla benzer sonuçlar vermiştir.

Literatüre göre Bortezomib bazlı kemoterapiler geleneksel tedavilere göre daha uzun sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamıza göre bortezomib bazlı 3'lü kombinasyon alan hastalarda (VCD/VRD/PAD) PFS 32,5 ay VAD alanlarda ise 49 ay görülmüştür. Sonneveld P. ve ark yaptığı GIMEMA çalışmasında bortezomib bazlı indüksiyon, bortezomib bazlı olmayan indüksiyona kıyasla yanıtta ve PFS / OS'de belirgin iyileşmelere neden olur ve genellikle iyi tolere edilir sonucu çıkmıştır.¹⁰⁰ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde birinci basamakta bortezomib bazlı tedavi alan hastaların tedavi yanıtı diğer tedavilerin yanıtlarına göre daha iyi olarak görülmüştür. Pieter S. ve ark yaptığı 827 otolog transplant uygun hastayı içeren çalışmada bortezomib içeren indüksiyon tedavileri sonrası idame tedavinin tedavi yanıtını, sağkalımı ve PFS'yi arttırdığı görülmüştür. Bortezomib indüksiyon ve idamesinin tam yanıtı arttırarak PFS ve OS'yi uzattığı sonucu çıkmıştır.¹⁰¹ Bortezomib içerikli tedavilerde PFS 35 ay, VAD kolunda ise 28 ay tespit edilmiştir. 2010 yılında yayınlanan IFM çalışmasında bortezomib deksametazon alan hastalarla VAD alan hastalar karşılaştırılmıştır. Buna göre PFS sırasıyla 36 ay, 29,7 ay olarak tespit edilmiştir.¹⁰² Çalışmamızda VAD tedavisini alan hastalar (16) ayrıntılı olarak incelendiğinde bu hastaların öncelikli olarak takip sürelerinin daha uzun olduğu

görülmüştür. Ayrıca bu hastalara birinci basamak tedavi sonrası otolog nakil yapılmış olup, sonrasında geç ya da erken relaps nedeniyle ikinci basamakta mutlaka bortezomib bazlı ajanlar uygulanmıştır. Bir kısmına ise lenalidomid ile idame tedavisi uygulanmıştır. Otolog nakil, ikinci basamak tedaviler ve idame tedaviler nedeniyle bu hastaların daha uzun yaşadığı düşünülmektedir. VAD tedavisi alan hastaların sayısının az olması da anlamlı bir sonuca ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Aynı zamanda şu da göz ardı edilmemelidir ki; bortezomib bazlı tedavi alan hastaların büyük bir kısmının takibi hala devam etmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verileri değerlendirirken gözönünde bulundurulması gereken nokta tüm dünyada olduğu gibi sağlık otoritesinin ilaçların kullanımları ile ilgili getirdiği kısıtlamalardır. Örneğin daha eski takipli hastalarda özellikle 2015 öncesi dönemde VAD, MP gibi tedavi seçenekleri ilk basamak tedavide koşul olarak uygulanmaktayken daha sonraki dönemlerde hastaların bortezomib ve lenalidomid gibi daha etkili yeni nesil ajanlara erişimleri görece olarak kolaylaşmıştır. Çalışmaya aldığımız bazı hastalar bu nedenle genellikle 2 kür VAD tedavisi sonrası VCD tedavisi almış olup etkinlik analizi yapılırken tedavi uygulamalarındaki buna benzer heterojenliği belirtmemiz gerekir. Benzer durum ilerleyen dönemlerde bortezomib ve lenalidomid kombine uygulamalarında da yaşanmıştır.

İkinci basamak tedavi yanıtları değerlendirildiğinde Silvia V. Ve ark yaptığı çalışmada %50 oranında parsiyel yanıt ve üzeri yanıt görülmüştür. Bizim çalışmamızda da %58 oranında kısmi ve üzeri yanıt izlenmiştir. Bu veriler literatürle uyumludur.

OKİT miyelom yönetiminin ayrılmaz bir bileşenidir ve son yirmi yılda sağkalımda iyileşmeye büyük katkıda bulunmuştur.¹⁰³ Latit K. ve ark yaptığı çalışmada 1995-2016 tarihleri arasında Institute Rotary Cancer hastanesinde OKİT uygulanan 349 MM hastasına ilişkin veriler analiz edildi. Transplant yapılan hastalarda ortalama sağkalım 90 ay olarak görüldü.⁸⁹ Bizim çalışmamızda da transplant yapılan hastalar ortalama 105 ay yaşarken yapılmayanlar 74 ay yaşamıştı. Bu veriler literatürle uyumlu olarak otolog transplantasyonun medyan sağkalımı arttırdığını göstermiştir.

Tedaviler sonrasında bakılan PFS ortalama 37,5 ay olarak görülmüştür. Bu hastaların otolog nakil yapılan ve yapılmayan grubu ayrı değerlendirdiğimizde yapılan grupta ortalama PFS'nin 49 ay, yapılmayanlarda ise 31 ay olduğu görüldü.(p<0,05) 1887 hastayı kapsayan PHAROS çalışmasında elde edilen sonuçlarda ortalama takip

süresi 62 ay, ortalama PFS 18 ay olarak görülmüştür.¹⁰⁴ 7291 MM hastasının dahil edildiği Usmani S ve ark yaptığı uluslararası retrospektif bir çalışmada ise medyan PFS 3,3 yıl olarak görülmüştür.

İdame tedavi multipl myelomun tedavisinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Çalışmamız sonucunda idame tedavi alan hastalarda progresyonsuz sağkalımın uzadığı görülmüştür. (p=0,01) Michel H. ve ark yaptığı 614 kişiyi kapsayan çalışmada, birinci basamakta OKİT sonrası idame tedavi alan hastaların PFS analizi yapılmıştır. İdame alan hastalarda sağkalım 41 ay, almayanlarda ise 23 ay olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma bizim bulgularımızı desteklemektedir.¹⁰⁵ Graham J. Ve ark yaptığı 1917 hastayı kapsayan randomize faz 3 çalışmada ortalama 31 aylık bir takipten sonra, medyan progresyonsuz sağkalım lenalidomid ile idame alan grupta 39 ay iken gözlem grubunda 20 ay idi.⁸⁷

Multipl miyelom son yıllarda sitogenetik incelemenin önem kazandığı bir hastalıktır. FISH ile değerlendirme hastalığın biyolojisini ve prognozu anlamada oldukça faydalıdır. Bizim çalışmamızda FISH ile değerlendirdiğimiz hasta sayısı yeterli değildir. Bu nedenle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

MM kürabl bir hastalık olmamasına rağmen, immünomodülatör ilaçların gelişimi ve proteazom inhibitörlerinin tedaviye eklenmesi genel sağkalımı arttırmıştır.⁵⁰ Transplant uygun olan hastalar için ise amaç, en derin cevabı ve mümkünse, kalıcı minimum rezidüel hastalık negatifliği durumunu sağlamaktır. Bu hastalarda erken dönemde yapılan OKİT tedavisinin hem sağkalımı hem de progresyonsuz sağkalımı anlamlı derecede uzattığı bizim çalışmamızda da çalışmamızı destekleyen birçok yayında da görülmüştür. Daisuke G. ve ark yaptığı 1935 yeni tanı MM hastasını içeren retrospektif çalışmada geleneksel tedavilerin, 2007 ila 2011 yılları arasında tedavi gören hastalar arasında daha yeni ajanlarla değiştirildiği gözlenmiştir. Günümüzde melfalan bazlı tedaviler artık ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmamaktadır. Yeni proteozom inhibitörü bazlı rejimlerin zamanla IMiD bazlı tedavilerin yerini aldığı açıktır.¹⁰⁶ Bizim çalışmamız da, yeni nesil tedavi ajanlarının aktif kullanıldığı bir klinik olarak; literatüre uygun bir şekilde bu ajanların PFS ve OS üzerinde olumlu etkilerini göstermiştir.

Sonuç olarak multiple myelom tedavisindeki güncel gelişmeler paralelinde ülkemizde de multipl miyelom hastalarında yeni tedavi seçenekleri gerek ilk basamak gerekse takip eden diğer basamaklarda uygulanabilmektedir. Hastalarımızın sağkalım

oranları da literatürde yer alan verilerle uyumlu olmak üzere önceki yıllara göre belirgin olarak artmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen OKİT uygulamalarının koşullar uygunsa halen yapılması gereken bir tedavi seçeneği olarak yerini koruduğu görülmektedir.



SONUÇ ve ÖNERİLER

1) 2007-2019 yılları arasında 96 yeni tanı multipl miyelom hastası incelendi. Geliş şikayeti 30 (%31,3) hastada izole bel ağrısı, 14 hastada ise (%14,6) fraktüre bağlı bel ağrısı idi. Bu da bize bel ağrısı ile başvuran hastaların ayrıntılı incelenmesi gerektiğini ve multipl miyelomun olası ön tanılar arasında bulunması gerektiğini göstermektedir.

2) Ortalama hemoglobin düzeyi başvuru esnasında $10 \pm 1,7$ gr/dl (5,9-15), b2 mikroglobulin düzeyi $7,5 \pm 7,5$ (1-44) mg/l, ortalama kalsiyum düzeyi $10,3 \pm 1,6$ mg/dl (6,7- 18,6) olarak izlendi.

3) IgG sekrete eden %54 (52), IgA sekrete eden %22,9 (22), izole hafif zincir %12,5 (12), non sekretuar olan %6 (6) olarak görüldü.

4) İlk başvuruda bakılan hastalık evresi; 6 hasta ISS evre 1, 29 hasta ISS evre 2, 37 hasta ise ISS evre 3 idi. Erken evrede hastalığı olanların başvuru oranlarının düşük olduğu görüldü.

5) Güncel yaklaşımlarda hastalara verilecek tedavi kararı alınırken artık yaş değil performans skorları kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu amaçla R-MCI ve CCI kullanılmıştır. Bu hastaların sağkalımları değerlendirildiğinde komorbidite indeksi yüksek olan hastaların daha kısa yaşadığı görüldü.

6) CD 56 bilindiği üzere plazma hücreli lösemi ile ilişkilendirilmiş bir markerdir. CD56 negativitesi MM'li hastalarda kötü prognoz ile seyretmektedir. Bizim çalışmamız da CD56 negatif hastaların daha kısa yaşadığını desteklemektedir.

7) CRAB bulguları olan hastaların genel sağkalım sürelerinin anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü.

8) Birinci basamak tedavi alan hastaların aldıkları tedaviler ve yanıtları incelendiğinde 47 hasta (%49) bortezomib bazlı üçlü tedavi, 22 hasta (%22,9) VRD, 16 hasta (%16,7) VAD tedavisi, 11 hasta ise (%11,5) bortezomib bazlı ikili kombinasyon almıştı. Bu hastalardan bortezomib bazlı 3lü rejim (VCD/PAD) ve VRD alanlarda VGPR ve üzeri yanıt %69 oranında görülürken, bortezomib bazlı ikili tedavi alanlarda %40, VAD alanlarda ise %30 oranında görülmüştür. Buradan da anlaşılabileceği üzere bortezomib içeren rejimler tedavi yanıt derinliğini arttırmaktadır.

9) Birinci basamak sonrası 21 hastaya, ikinci basamak sonrası 6 hastaya, 3.basamak sonrası 1 hastaya otolog nakil yapılmıştır. Bu hastalardan 2'si hem birinci hem ikinci basamakta nakil olmuştur. Otolog nakil yapılan hastaların 105 ay yapılmayanların ise ortalama 74 ay yaşadığı görülmüştür. Aynı zamanda otolog yapılan hastaların PFS 49 ay iken yapılmayanların 31 ay idi. OKİT hem PFS'yi hem genel sağkalımı uzatmıştır.

10) İdame tedavi progresyonsuz sağkalımı uzatmaktadır. İdame tedavi alan hastalarda PFS 49 ay iken, almayanlarda 29 ay idi.

11) Sonuç olarak; multipl miyelom hala üzerinde çokça araştırma yapılması gereken bir hastalıktır. Özellikle moleküler düzeyde yapılacak olan çalışmaların tedavi yoğunluğunu belirlemede ve idame tedavi kararı almada yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Yeni geliştirilen immunmodülatör ilaçların, monoklonal antikorların ya da proteozom inhibitörlerinin tedavi yanıtlarının geleneksel tedavilere göre çok daha uzun süreli ve derin olduğu görülmektedir. Uygun olan hastalarda halen erken dönemde otolog kök hücre naklinin temel tedavinin ana amacı olduğu unutulmamalıdır. Çalışmamızda güncel tedavi uygulamalarının literatürdeki veriler ile uyumlu olarak hastaların genel ve progresyonsuz sağkalım oranlarını arttırdığı gözlenmiştir.

KAYNAKÇA

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
2. Kaya H, Peressini B, Jawed I, et al. Impact of age, race and decade of treatment on overall survival in a critical population analysis of 40,000 multiple myeloma patients. In: *International Journal of Hematology.* ; 2012. doi:10.1007/s12185-011-0971-z
3. Terzi H, Korkmaz S, Berber İ, et al. Clinical Characteristics and Treatments Outcomes in Elderly Patients with Multiple Myeloma: A Multicenter Retrospective Study. *Cumhur Med J.* 2017. doi:10.7197/cmj.v39i1.5000200133
4. Regelink JC, Minnema MC TE. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease. *Br J Haematol.* 2013;162:50–61.
5. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015. doi:10.3324/haematol.2014.117176
6. Landgren O, Rajkumar SV. New developments in diagnosis, prognosis, and assessment of response in multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2016. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0866
7. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014. doi:10.1056/NEJMoa1402888
8. Palumbo A, Anderson K. Medical Progress Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2011.
9. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia.* 2009. doi:10.1038/leu.2009.122
10. Corso A, Nozza A, Lazzarino M, Klersy C, Zappasodi P, Arcaini L BC. Plateau phase in multiple myeloma and end-point of conventional-dose chemotherapy. *Haematologica.* 1999;(84:336-341).
11. Michels TC, Petersen KE. *Multiple Myeloma.* (Gertz MA, Rajkumar SV, eds.). New York, NY: Springer New York; 2014. doi:10.1007/978-1-4614-8520-9
12. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlader N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG EB. SEER cancer statistics review. Bethesda,MD: National Cancer Institute.
13. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol.* 2011. doi:10.1016/S1470-2045(11)70143-7
14. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood.* 2008. doi:10.1182/blood-2007-08-104984
15. A. Y. *Hematolog Olmayanlar İçin Hematolojik Maliniteler Sempozyum Dizisi.* <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/45/4519.pdf>.
16. Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple

- myeloma. *Clin Cancer Res*. 2011. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1804
17. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: Pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2016. doi:10.1111/nyas.13038
 18. Takeuchi K, Abe M, Hiasa M, et al. TGF- β inhibition restores terminal osteoblast differentiation to suppress myeloma growth. *PLoS One*. 2010. doi:10.1371/journal.pone.0009870
 19. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O’Gorman P. Bone Disease in Multiple Myeloma: Pathophysiology and Management. *Cancer Growth Metastasis*. 2014. doi:10.4137/cgm.s16817
 20. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: Clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005. doi:10.1016/j.beha.2005.01.008
 21. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009. doi:10.1182/blood-2008-12-195008
 22. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005. doi:10.1200/JCO.2005.05.021
 23. Ahmet Muzaffer Demir, Tülin Tiraje Celkan Güner Hayri Özsan, Muhlis Cem Ar, Eyüp Naci Tiftik MKY. *Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı Ve Tedavi Kılavuzu*.
 24. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011. doi:10.1056/NEJMc1106428
 25. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003. doi:10.4065/78.1.21
 26. Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial. MRC working party on leukaemia in adults. *BMJ*. 1984. doi:10.1136/bmj.288.6428.1411
 27. Cohen G, Hörl WH. Free immunoglobulin light chains as a risk factor in renal and extrarenal complications. *Semin Dial*. 2009. doi:10.1111/j.1525-139X.2009.00582.x
 28. Kapadia SB. Multiple myeloma: A clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Med (United States)*. 1980. doi:10.1097/00005792-198009000-00005
 29. Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med*. 1981. doi:10.1016/0002-9343(81)90303-X
 30. J.A. K, A. D, R.A. K, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc*. 2006.
 31. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. *Br J Haematol*. 2003. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x
 32. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005. doi:10.1200/JCO.2005.04.242
 33. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, et al. Report from the European myeloma network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2012. doi:10.3324/haematol.2011.056176
 34. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic

- value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol*. 2010. doi:10.1111/j.1600-0609.2010.01466.x
35. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015. doi:10.1182/blood-2014-12-615187
 36. Larocca A, Palumbo A. How i treat fragile myeloma patients. *Blood*. 2015. doi:10.1182/blood-2015-05-612960
 37. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies in 2014. *Oncologist*. 2014. doi:10.1634/theoncologist.2014-0042
 38. Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014. doi:10.1002/ajh.23810
 39. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2009. doi:10.4065/mcp.2009.0603
 40. Rajkumar S V., Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013. doi:10.1038/leu.2013.86
 41. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: A consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016. doi:10.1182/blood-2016-01-631200
 42. Rawstron AC, Davies FE, Dasgupta R, et al. Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: The relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation. *Blood*. 2002. doi:10.1182/blood-2001-12-0297
 43. Van Riet I, Waele M De, Remels L, Lacor P, Schots R, Camp B Van. Expression of cytoadhesion molecules (CD56, CD54, CD18 and CD29) by myeloma plasma cells. *Br J Haematol*. 1991. doi:10.1111/j.1365-2141.1991.tb08050.x
 44. Isaacson P, Berger F, Müller-Hermelink H, et al. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.*; 2001.
 45. Raza S, Leng S, Lentzsch S. The Critical Role of Imaging in the Management of Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017. doi:10.1007/s11899-017-0379-9
 46. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Malghem J, Maldague BE. Magnetic resonance and computed tomography imaging in multiple myeloma. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2001. doi:10.1055/s-2001-12920
 47. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*. 2009. doi:10.1038/leu.2009.89
 48. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *Am J Roentgenol*. 2008. doi:10.2214/AJR.07.2635
 49. Healy CF, Murray JG, Eustace SJ, Madewell J, O’Gorman PJ, O’Sullivan P. Multiple Myeloma: A Review of Imaging Features and Radiological Techniques. *Bone Marrow Res*. 2011. doi:10.1155/2011/583439

50. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014. doi:10.1038/leu.2013.313
51. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol*. 2006. doi:10.1200/JCO.2005.03.0221
52. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science (80-)*. 2014. doi:10.1126/science.1244851
53. Onodera W, Asahi T, Sawamura N. Data for positive selection test and co-evolutionary analysis on mammalian cereblon. *Data Br*. 2019. doi:10.1016/j.dib.2019.104499
54. Parman T, Wiley MJ, Wells PG. Free radical-mediated oxidative dna damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity. *Nat Med*. 1999. doi:10.1038/8466
55. Gutman D, Morales AA, Boise LH. Acquisition of a multidrug-resistant phenotype with a proteasome inhibitor in multiple myeloma. *Leukemia*. 2009. doi:10.1038/leu.2009.123
56. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015. doi:10.1056/NEJMoa1506348
57. Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, Richardson PG. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2015. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0530
58. Rajkumar SV. Doublets, triplets, or quadruplets of novel agents in newly diagnosed myeloma? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012. doi:10.1182/asheducation-2012.1.354
59. S.V. R. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012.
60. Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer*. 2012. doi:10.1002/cncr.26422
61. Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: A meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*. 2013. doi:10.1002/cncr.28325
62. Romano A, Conticello C, Di Raimondo F. Bortezomib for the treatment of previously untreated multiple myeloma. *Immunotherapy*. 2013;5(4):327-352. doi:10.2217/imt.13.14
63. Moreau P, Hulin C, Marit G, et al. Stem cell collection in patients with de novo multiple myeloma treated with the combination of bortezomib and dexamethasone before autologous stem cell transplantation according to IFM 2005-01 trial. *Leukemia*. 2010. doi:10.1038/leu.2010.82
64. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2007. doi:10.1038/sj.leu.2404801
65. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: A phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011. doi:10.1200/JCO.2010.31.6844

66. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2012. doi:10.1182/blood-2012-04-422683
67. Van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: Prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood*. 2010. doi:10.1182/blood-2010-01-264333
68. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1091-1110. doi:10.1002/ajh.25117
69. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2004. doi:10.4065/79.7.867
70. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012. doi:10.1038/leu.2011.196
71. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009. doi:10.1200/JCO.2009.22.2679
72. Jullien M, Trudel S, Tessoulin B, et al. Single-agent daratumumab in very advanced relapsed and refractory multiple myeloma patients: a real-life single-center retrospective study. *Ann Hematol*. 2019. doi:10.1007/s00277-019-03655-5
73. Rajkumar SV, Kyle RA. Progress in myeloma - A monoclonal breakthrough. *N Engl J Med*. 2016. doi:10.1056/NEJMe1609835
74. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015. doi:10.1056/NEJMoa1411321
75. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia*. 2010. doi:10.1038/leu.2010.190
76. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015. doi:10.1056/NEJMoa1505654
77. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016. doi:10.1056/NEJMoa1516282
78. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: A multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014. doi:10.1016/S1470-2045(14)70440-1
79. San-Miguel JF, Richardson PG, Günther A, et al. Phase Ib study of panobinostat and bortezomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. In: *Journal of Clinical Oncology*. ; 2013. doi:10.1200/JCO.2012.46.7068
80. Mey UJM, Brugger W, Schwarb H, et al. Bendamustine, lenalidomide and dexamethasone (BRd) has high activity as 2nd-line therapy for relapsed and refractory multiple myeloma – a phase II

- trial. *Br J Haematol*. 2017. doi:10.1111/bjh.14481
81. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood*. 2017. doi:10.1182/blood-2017-06-788786
 82. Larocca A, Palumbo A. Optimizing treatment for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: A personalized approach. *J Clin Oncol*. 2016. doi:10.1200/JCO.2016.68.6113
 83. Jalaeikhoo H, Sharifzadeh M, Rajaeinejad M, Keyhani M, Zokaasadi M. Retrospective analysis of 345 multiple myeloma cases: An investigation from 2 institutions. *Arch Iran Med*. 2018.
 84. Nakaya A, Fujita S, Satake A, et al. Impact of CRAB symptoms in survival of patients with symptomatic myeloma in novel agent era. *Hematol Rep*. 2017. doi:10.4081/hr.2017.6887
 85. Maxime Courant, Sebastien Orazio, Alain Monnereau, Julie Preterre, Christian Combe CR. Incidence, prognostic impact and clinical outcomes of renal impairment in patients with multiple myeloma: a population-based registry. *Nephrol Dial TRANSPLANTATION*. 2019. doi:https://doi.org/10.1093/ndt/gfz211
 86. Hungria VTM, Lee JH, Maiolino A, et al. Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries. *Ann Hematol*. 2019. doi:10.1007/s00277-019-03602-4
 87. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019. doi:10.1016/S1470-2045(18)30687-9
 88. Goswami C, Poonia S, Kumar L, Sengupta D. Staging system to predict the risk of relapse in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Front Oncol*. 2019. doi:10.3389/fonc.2019.00633
 89. Kumar L, Ramavath D, Kataria B, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Predictors of long-term outcome. *Indian J Med Res*. 2019. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1593_18
 90. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, et al. A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017. doi:10.3324/haematol.2016.162693
 91. Qian X, Chen H, Xia J, Wang J, Zhou X, Guo H. Real-world clinical outcomes in elderly chinese patients with multiple myeloma: A single-center experience. *Med Sci Monit*. 2018. doi:10.12659/MSM.907588
 92. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016. doi:10.1200/JCO.2015.65.0044
 93. Chow CC, Mo KL, Chan CK, Lo HK, Wong KS, Chan JCW. Renal impairment in patients with multiple myeloma. *Hong Kong Med J*. 2003.
 94. Xie YM, Cui YJ, Li H, Pan XR, Xu YX. Prognostic Value of Corrected Levels of Serum Calcium and Serum Lactate Dehydrogenase for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*. 2019. doi:10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2019.03.033
 95. Zagouri F, Kastritis E, Zomas A, et al. Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies. *Eur J*

Haematol. 2017. doi:10.1111/ejh.12923

96. Qiu Q, Zhu P, Wang MJ, et al. Expression of CD56 and CD19 in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Their Relationship with Karyotypes and Prognosis. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*. 2016. doi:10.7534/j.issn.1009-2137.2016.04.021
97. Terebelo HR, Abonour R, Gasparetto CJ, et al. Development of a prognostic model for overall survival in multiple myeloma using the Connect® MM Patient Registry. *Br J Haematol.* 2019. doi:10.1111/bjh.16139
98. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma — an IMWG Research Project. *Blood Cancer J.* 2018. doi:10.1038/s41408-018-0155-7
99. Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, et al. Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in selected Central and Eastern European countries. *Polish Arch Intern Med.* 2018. doi:10.20452/pamw.4305
100. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013. doi:10.1200/JCO.2012.48.4626
101. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, Van Der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012. doi:10.1200/JCO.2011.39.6820
102. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010. doi:10.1200/JCO.2009.27.9158
103. Gandolfi S, Prada CP, Richardson PG. How I treat the young patient with multiple myeloma. *Blood.* 2018. doi:10.1182/blood-2017-05-693606
104. Verelst S, Blommestein H, De Groot S, et al. Long-term Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Retrospective Analysis of the Dutch Population-based HAematological Registry for Observational Studies (PHAROS). *HemaSphere.* 2018. doi:10.1097/HS9.0000000000000045
105. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012. doi:10.1056/NEJMoa1114138
106. Daisuke Goto RK. Utilization of novel systemic therapies for multiple myeloma: A retrospective study of front- line regimens using the SEER- Medicare data. *Cancer Med.* 2019. doi:doi.org/10.1002/cam4.2698

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İpek BURKUT SARIOĞUZ

Doğum tarihi ve yeri : 07.08.1991, Mersin

Medeni Durumu : Evli

Adres : Kurttepe mah. 83025 Sok Riva Villaları No:7
Çukurova/ADANA

Telefon : 0 535 517 37 37

Faks : -

E. Posta : ipek.burkut@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (2015)

Görev Yerleri : Mersin Devlet Hastanesi

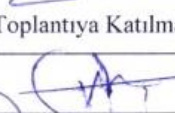
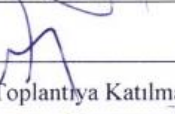
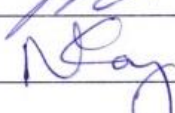
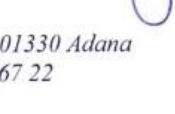
Dernek Üyelikleri : -

Yabancı Dil(ler) : İngilizce

**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Toplantı Sayısı		Tarih
91		4 Eylül 2019

KARAR NO 63- İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Emel Gürkan yönetiminde, Uzm. Dr. Hüseyin Derya Dinçyürek'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. İpek Burkut Sarıoğuz, tarafından yürütülmesi öngörülen, "Güncel Tedaviler Işığında Multipl Miyelom Hastalarında Gerçek - Yaşam Verilerimizin Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22