

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA FLOW SİTOMETRİ
BULGULARININ HASTALIĞIN KLİNİK SÜRECİ VE PROGNOZU
ARASINDAKİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Doğançan YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Müzeyyen ASLANER AK

ZONGULDAK

2024

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA FLOW SİTOMETRİ
BULGULARININ HASTALIĞIN KLİNİK SÜRECİ VE PROGNOZU
ARASINDAKİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Doğançan YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Müzeyyen ASLANER AK

ZONGULDAK

2024

ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresi boyunca bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şehmus ERTOP olmak üzere tüm öğretim üyelerimize,

Bilgi ve tecrübesiyle tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesindeki katkılarından, meslek hayatımda bana katmış olduğu birikimlerden dolayı danışmanım Doç. Dr. Müzeyyen ASLANER AK'a,

Tez çalışmamın yürütülmesinde bana yol gösteren ve birikimlerini içtenlikle aktaran, her aşamasında yanımda yer alan Prof. Dr. Mehmet ARASLI'ya,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Aslı AKTAŞ, Dr. Nejdak AKTAŞ, Dr. Ahmet Faik Cem ÖKCESİZ ve Dr. Alihan BİLGİN başta olmak üzere tüm değerli hekim arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getiren, varlıklarından güç kazandığım ve benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili annem Zeynep YILMAZ ve babam Özcan YILMAZ' a

Her anımda yanımda olan ve bu zorlu süreçte bütün duyguları benimle birlikte yaşayan, her zaman desteğini hissettiren eşim Kübra YILMAZ'a hayatıma kattıkları güzellikler için içtenlikle teşekkür ederim.

Zonguldak 2024

Dr. Doğancan YILMAZ

ÖZET

Doğancan YILMAZ, Multipl Myelom Hastalarında Flow Sitometri Bulgularının Hastalığın Klinik Süreci Ve Prognozu Arasındaki İlişkisinin Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2024

Giriş ve amaç : Multipl myelom; anemi, kemik iliği infiltrasyonu ve yaygın iskelet destrüksiyonu ile karakterize plazma hücre malignitesidir. Bu hastalığın tanısında, gün geçtikçe önemi artış gösteren flow sitometri gibi birçok laboratuvar ve radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda flow sitometri cihazlarının iyi standardize edilememesi ve plazma hücrelerinin spesifik belirteçlerinin olmaması araştırmacıların karşısına dezavantaj olarak çıkmaktaydı. İyi kalibre edilmiş flow sitometrilere, birden fazla belirteci eş zamanlı olarak çalışabilmektedir. Flow sitometride bakılan markerların prognoz üzerinde etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda da hastanemiz erişkin hematoloji polikliniğinde tanısı konulan hastaların verileri kullanılarak, flow sitometrinin prognoz üzerindeki etkisinin gösterilmesi ve multipl myelom hastalığının tedavisi üzerindeki yeni çalışmalara ışık tutması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem : Çalışmaya 1 Ocak 2013 ve 31 Mayıs 2021 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi erişkin hematoloji polikliniğine başvuran, flow sitometri tetkik sonucu mevcut ve çalışma verilerimizi içeren hastanemizde yeni tanı konulmuş toplam 87 multipl myelom hastası dahil edilmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS 21.0 istatistik paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Sağkalım analizi ile hastaların yaşam sürelerine etki eden faktörler incelenmiştir.

Bulgular : Hastane sistemindeki dosya kayıtlarından retrospektif olarak hastaların laboratuvar verileri ve demografik özellikleri elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 87 hastanın yaş ortalaması 65.76 (± 11.00), %51.7'si erkek ve %48.3'ü kadındı. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu tarafından belirlenen kriterlere göre hastaların tanı anındaki hemoglobin, kalsiyum, kreatinin ve iskelet sisteminde litik lezyonların varlığı araştırıldı. Hastaların tanı anındaki beta-2 mikroglobulin ve albumin değerlerine göre Uluslararası Evreleme Sistemi'ne uygun şekilde gruplandırma yapıldı. Hastaların %5.7'si Evre I, %66.7'si Evre II ve %27.6'sı Evre III olarak sınıflandırıldı. Flow sitometrideki markerlardan

CD 19 düzeyi <15 olanlar düşük pozitif ; 15-50 arasında olanlar orta pozitif ve >50 olanlar yüksek pozitif olarak gruplandırıldı. Hastaların %16.1'i CD19 negatif, %69'u düşük pozitif, %9.2'si orta pozitif ve %5.7'si yüksek pozitif olarak belirlendi. CD38 ve CD56 değeri < 40 olan hastalar düşük pozitif, ≥40 olan hastalar ise yüksek pozitif olarak değerlendirildi. Hastaların %36.8'i CD38 düşük pozitif, %62.1'i yüksek pozitif. %1.1'inde ise CD38 ölçümü yapılamadı. Hastaların %35.6'sında CD56 düzeyi düşük pozitif ve %64.4'ünde yüksek pozitif.

Sonuç : Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre multipl myelom hastalığının hem tanı konulma aşamasında hem de prognozunun tayininde flow sitometrinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Flow sitometrideki markerların seviyesi hastalık prognozu hakkında fikir elde etmemizde yardımcı olmaktadır. Özellikle CD19 düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptadık. Literatürdeki çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde ise uyumsuzluklar olmasına karşın çoğu verimiz literatüre uyumlu olarak sonuçlandı. Çalışmamızın verileri ele alındığında gelecek yıllarda yapılacak olan daha geniş ölçekli ve çok merkezli çalışmalara katkı sağlayacağını düşünebiliriz.

Anahtar Kelimeler : Multipl myelom ; Flow sitometri ; Sağ kalım ; Yüzey antijeni

ABSTRACT

Doğancan YILMAZ, Evaluation of the Relationship Between Flow Cytometry Findings, Clinical Process and Prognosis in Multiple Myeloma Patients, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Internal Diseases Thesis, Zonguldak, 2024.

Introduction and purpose : Multiple myeloma is a plasma cell malignancy characterized by anemia, bone marrow infiltration and extensive skeletal destruction. Many laboratory and radiologic methods are used in the diagnosis of this disease such as flow cytometry, which is becoming increasingly important. In previous studies, flow cytometry devices were not well standardized and lack of specific markers of plasma cells was a disadvantage for researchers. Well-calibrated flow cytometers are able to study multiple markers simultaneously. Many studies have shown that flow cytometry markers are effective on prognosis. In our study, we aimed to show the effect of flow cytometry on prognosis and to shed light on new studies on the treatment of multiple myeloma disease by using the data of patients diagnosed in the adult hematology outpatient clinic of our hospital.

Material and method : A total of 87 patients newly diagnosed with multiple myeloma who were admitted to Bülent Ecevit University adult hematology outpatient clinic between January 1, 2013 and May 31, 2021 and whose flow cytometry results were available and contained in our study data were included in the study. Statistical analysis of the study was performed with IBM SPSS 21.0 statistical package program. Factors affecting the survival of patients were analyzed with survival analysis

Results : Laboratory data and demographic characteristics of the patients were obtained retrospectively from their file records in the hospital system. The mean age of the 87 patients included in the study was 65.76 years (± 11.00), 51.7% were male and 42.3% were female. Hemoglobin, calcium, creatinine and presence of lytic lesions in the skeletal system were investigated at the time of diagnosis according to the criteria determined by the International Myeloma Study Group. According to the beta-2 microglobulin and albumin values at the time of diagnosis, the patients were grouped according to the International Staging System. 5.7% of the patients were classified as Stage I, 66.7% as Stage II and 27.6% as Stage III. Among the flow cytometry markers, those with CD 19 levels <15 were categorized as low

positive, those with levels between 15-50 as moderate positive and those with levels >50 as high positive. CD19 was negative in 16.1%, low positive in 69%, intermediate positive in 9.2% and high positive in 5.7% of the patients. Patients with CD38 and CD56 values <40 were considered as low positive, and patients with ≥ 40 were considered as high positive. CD38 was low positive in 36.8% and high positive in 62.1% of the patients. CD38 could not be measured in 1.1%. CD56 level was low positive in 35.6% and high positive in 64.4% of the patients.

Conclusion : According to the data obtained from our study, we think that flow cytometry is important both in the diagnosis and prognosis of multiple myeloma disease. The level of markers in flow cytometry helps us to get an idea about the prognosis of the disease. In particular, we found a significant correlation between CD19 level and survival. When evaluated together with the studies in the literature, although there were discrepancies, most of our data were consistent with the literature. Considering the data of our study, we can think that it will contribute to larger-scale and multicenter studies to be conducted in the coming years.

Keywords : Multiple myeloma ; Flow cytometry ; Survival ; Surface antigen

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2. Patofizyoloji.....	5
2.3. Etyoloji.....	6
2.4. Multipl Myelom Genetiği	7
2.5. Klinik Bulgular	7
2.5.1. Multipl Myelom Ve Kemik.....	8
2.5.2. Multipl Myelom Ve Nörolojik Bulgular	9
2.5.3. Multipl Myelom Ve Tromboembolizm.....	10
2.5.4. Multipl Myelom Ve Enfeksiyonlar	10
2.6. Multipl Myelomda Laboratuvar.....	11
2.6.1. Multipl Myelomda Periferik Yayma Bulguları	13
2.7. Multipl Myelomda Laboratuvar Yöntemleri	14
2.7.1. Serum Protein Elektrofözezi.....	14
2.7.1.1. Monoklonal Gammopati.....	14
2.7.1.2. Biklonal Gammopati	15
2.7.1.3. Poliklonal Gammopati.....	15
2.7.2. Serum İmmunofiksasyonu.....	16
2.7.3. Serumsuz Hafif Zincir Testi	16
2.7.4. İdrar Protein Elektrofözezi	16
2.7.5. İdrar İmmunofiksasyonu	16

2.8. Multipl Myelomda Radyoloji Yöntemleri Ve Radyolojik Bulgular	16
2.9. Multipl Myelomda Tanı	18
2.9.1. Multipl Myelomda Evrelendirme Ve Risk Sınıflandırması	19
2.9.2. Multipl Myelomda Ayırıcı Tanı	21
2.9.2.1. Önemi Belirsiz Monoklonal Gammopati (MGUS)	21
2.9.2.2. Smoldering Multipl Myelom (SMM)	21
2.9.2.3. Soliter Plazmositom.....	22
2.9.2.4. Primer Amiloidoz (AL Amiloidoz)	22
2.9.2.5. POEMS Sendromu	22
2.9.2.6. Waldenström Makroglobulinemisi	23
2.9.2.7. Metastatik Karsinomlar	23
2.10. Multipl Myelomda Tedavi	23
2.10.1. Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Hastalarda Tedavi	25
2.10.2. Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi.....	26
2.10.3. Relaps Refrakter Multipl Myelom Hastalarında Tedavi	26
2.11. Multipl Myelomda Yanıt Değerlendirme	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Hasta Seçimi	31
3.2. Çalışma Tasarımı ve Yöntemi	31
3.3. İstatistiksel Analiz.....	32
3.4. Etik Kurul ve Kurum İzinleri.....	32
3.5. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi	32
3.6. Araştırma Ön Denemesi.....	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	75
Ek-1: Etik Kurul Onayı.....	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/Kısaltma	Açıklaması
AKHN	Allojenik Kök Hücre Nakli
BMP	Bortezomib, Melfalan, Prednizolon
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CD	Cluster of differentiation
CM	Santimetre
CRP	C- reaktif protein
DEL	Delesyon
DK	Dakika
DL	Desilitre
DNA	Deoksiriboz nükleik asit
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GA	Güven Aralığı
GCSF	Granülosit koloni uyarıcı faktör
GFR	Glomerüler filtrasyon oranı
GR	Gram
HLA	İnsan Lökosit Antijen
IG	Immunoglobulin
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
İL	İnterlökin
IMWIG	Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
IRD	Iksazomib, Lenalidomid, Deksametazon
ISS	Uluslararası Evreleme Sistemi
İMİD	İmmunomodülatör İlaç
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KRD	Karfilzomib, Lenalidomid, Deksametazon
L	Litre
LDH	Laktik dehidrogenaz

MAX	Maksimum
M PROTEİN	Monoklonal protein
MDS	Myelodisplastik sendrom
MG	Miligram
MGUS	Önemi Belirsiz Monoklonal Gammopati
MİN	Minimum
ML	Mililitre
MM	Multipl myelom
MPT	Melfalan, Prednizolon, Talidomid
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
OKHN	Otolog Kök Hücre Nakli
OKIT	Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
POEMS	Crow-Fukase Sendromu veya Takatsuki Sendromu
RD	Lenalidomid, Deksametazon
R-ISS	Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi
RRMM	Relaps Refrakter Multipl Myelom
SLAMF7	Lenfosit aktivasyon sinyal molekülü 7
SMM	Smoldering Multipl Myelom
T	Translokasyon
TNF- α	Tümör nekroz faktör α
VAD	Vinkristin, Adriamisin, Deksametazon
VCD	Bortezomib, Siklofosfamid, Deksametason
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
VRD	Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason
WM	Waldenström Makroglobulinemi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Tablonun Başlığı	Sayfa Numarası
1	Multipl myelomun tanı anında saptanan majör klinik bulguları	8
2	Multipl myelomda nörolojik semptomların sınıflandırılması	9
3	Myelom tanımlayıcı olaylar	19
4	Durie- Salmon Evreleme Sistemi	20
5	Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	20
6	Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)	20
7	Myelomda yüksek risk ile ilişkili faktörler	21
8	SMM, Multipl myelom ve MGUS tanı kriterleri	22
9	ECOG ve Karnofsky Performans Skalası	24
10	Kemoterapi protokolleri ve yan etkileri	25
11	IMWIG kriterlerine göre tedavi yanıt kriterleri	30
12	IMWIG kriterlerine göre multipl myelomda progresyon	30
13	Başvuru anında hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları	33
14	Hastalara ait komorbidite verileri	34
15	Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Ölçümleri	34
16	Myelom Tanımlayıcı Olayların Oranı	35
17	Çalışma grubunun hiperkalsemi, anemi ve böbrek yetmezliği yönünden taranması	35
18	Cinsiyete Göre Sağkalım Süreleri	37
19	Yaş Kategorilerine Göre Sağkalım Süreleri	38
20	Semptom Gösterme Durumlarına Göre Sağkalım Süreleri	38
21	CD19 Düzeylerine Göre Sağkalım Süreleri	39
22	CD38 Düzeylerine Göre Sağkalım Süreleri	40
23	CD56 Düzeylerine Göre Sağkalım Süreleri	42
24	ISS Skoruna Göre Sağkalım Süreleri	43
25	Hastalara Nakil Yapılma Durumlarına Göre Sağkalım Süreleri	44
26	Litik Lezyon Durumuna Göre Sağkalım Süreleri	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şekil Başlığı	Sayfa Numarası
1	Plazma hücrelerinin oluşumu	3
2	Kemik iliğinde plazma hücrelerinin aşırı çoğalması	4
3	Pro-B hücresinden olgun B hücresi oluşumu (solda) sekonder lenfoid organlarda plazma hücresi oluşumu (sağda). (A : Sentrosit B: Sentroblast)	5
4	B hücresinden malign plazma hücre oluşumu	6
5	Bilgisayarlı tomografide ekstramedüller plazmositom görüntüsü (kırmızı ok)	9
6	Manyetik rezonans görüntülemeye ekstrasural plazmositom görüntüsü (kırmızı ok)	10
7	Multipl myelomda kemik iliği aspirat görüntüsü	11
8	Mikroskopta eritrositlerin rulo görüntüsü (siyah ok)	13
9	Periferik yaymada görülen plazma hücresi (siyah ok)	13
10	Serum protein elektroforezi ve agaroz jel üzerindeki monoklonal gammopati	14
11	Serum protein elektroforezi ve agaroz jel üzerindeki biklonal gammopati	15
12	Serum protein elektroforezi ve agaroz jel üzerindeki poliklonal gammopati	15
13	Birden fazla sayıda olan litik lezyonları gösteren kafa grafisi	17
14	Multipl myelomda PET görüntüsü A; Yaygın kemik ve ekstramedüler hastalık. B; Myelom için sistemik kemoterapinin ardından anlamlı iyileşme	18
15	Multipl myelom tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları	29
16	Tüm Hastalara Ait Genel Sağkalım Grafiği	36
17	Cinsiyete Göre Sağkalım Grafiği	36
18	Yaşa Göre Sağkalım Grafiği	37
19	Semptom Durumuna Göre Sağkalım Grafiği	39
20	CD19 Düzeyine Göre Sağkalım Grafiği	40
21	CD38 Düzeylerine Göre Sağkalım Grafiği	41
22	CD56 Düzeylerine Göre Sağkalım Grafiği	42
23	ISS Skoruna Göre Sağkalım Grafiği	43
24	OKIT durumlarına göre Sağkalım Grafiği	44
25	Litik Lezyon Durumuna Göre Sağkalım Grafiği	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom (MM), anemi, kemik ağrısı ve kırıkları ile sonuçlanan kemik iliği infiltrasyonu ile karakterize plazma hücre malignitesidir (1). Hastalığın prevalansı, insidansı ve prognozu çevresel faktörler ve kişilerin genetik yapısına göre ülkeler arasında değişiklik göstermektedir.

MM, plazma hücre maligniteleri arasında nadir görülen bir hastalıktır. Genellikle ileri yaştaki hastalarda ortaya çıkmaktadır. Literatürdeki hastaların sadece %2'si 40 yaşın altında tanı almıştır (2). Tüm malignitelerin %1-2'sini ve hematolojik malignitelerin ise yaklaşık %17'sini oluşturmaktadır (3).

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWIG) tarafından MM için belirlenen tanı kriterleri vardır. Bu kriterler; kemik iliğindeki plazma hücre oranı, serum veya idrarda monoklonal protein tutulumu ve end organ hasarını gösteren; kalsiyum yüksekliği, böbrek yetmezliği, hemoglobin düşüklüğü ve kemikte litik lezyon varlığıdır. Hastaların %80'inde iskelet tutulumu, %75'inde anemi, %20'sinde böbrek yetmezliği ve %15'inde kalsiyum yüksekliği mevcuttur (1). Bu veriler doğrultusunda hastaya tanı konulabilmekte ancak prognozu hakkında net bir bilgi elde edilememektedir.

Hastanın risk profilini belirleyebilmek ve klinik prognozunu öngörebilmek için kullanılan sistemlerden; Durie-Salmon sisteminde litik lezyonlar objektif şekilde belirlenememektedir (4). Bu sebeple IMWIG tarafından sadece beta-2 mikroglobulin ve albümin düzeyleri kullanılarak hazırlanan Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) oluşturulmuştur. İlerleyen yıllarda MM prognozunda laktik dehidrogenaz (LDH) ve sitogenetik analizin önemi yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda IMWIG tarafından ISS'den daha güçlü bir sistem olan LDH ve sitogenetik analizlerin de sınıflandırmaya katıldığı Revize ISS (R-ISS) oluşturulmuştur.

MM hastalarında tedaviden önce tanının doğru bir şekilde konulması çok önemlidir. Tanı konulduktan sonra ise hastaların mevcut kliniğine ve performans durumuna göre hastanın ön planda tutularak tedavi rejimine karar verilmelidir. İmmünomodülatör ilaçlar (İMİD), proteozom inhibitörleri, monoklonal antikolar, kortikosteroidler, destek tedavileri ve otolog kök hücre nakli (OKHN) tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Tedavi

seçeneğinin çok olmasına karşın hastalarda kür sağlanılamamıştır. Tedavi başarısı en yüksek sonuçlar ise yoğun kemoterapi kombinasyonları ve ardından OKHN yapılan hastalarda elde edilmiştir (5).

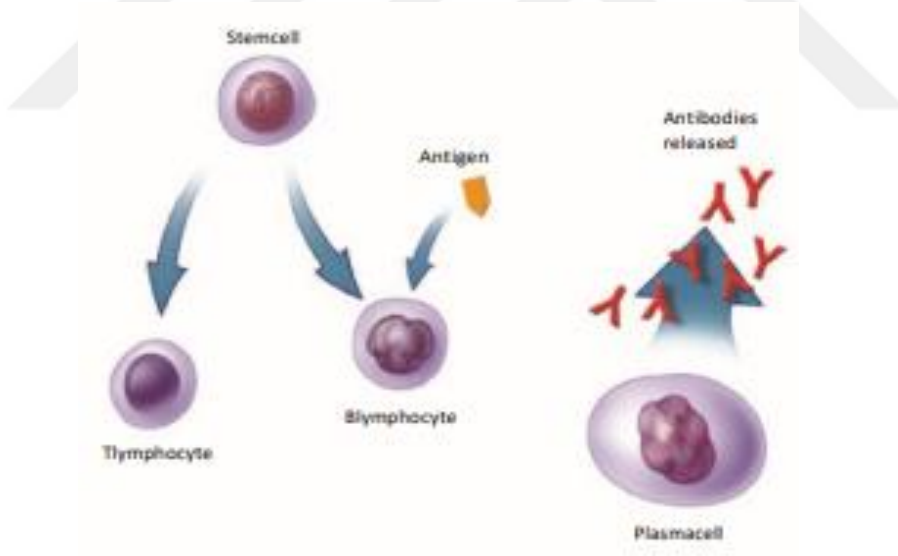
MM üzerindeki çalışmalar gün geçtikçe hızlanmakta olup flow sitometri markerlarının ön planda tutulduğu birçok yeni çalışma vardır. Daha önceki çalışmalarda flow sitometri cihazlarının iyi standardize edilememesi ve plazma hücrelerinin spesifik belirteçlerinin olmaması araştırmacıların karşısına dezavantaj olarak çıkmaktaydı. Ancak günümüzde iyi kalibre edilmiş flow sitometrelerin birçok avantajı vardır. Birden fazla belirteçleri eş zamanlı çalışabilmelerinden dolayı plazma hücre diskrazilerinin tanısının konulmasında önemli bir tanı yöntemi olarak ön plana çıkmaktadır. Ayrıca kısa süre zarfında birden fazla hücreyi inceleyebilir, düşük plazma hücrelerinin seviyesini tespit edebilir ve antijen yoğunluğunun kantitatif analizini de yapabilmektedir. Son yıllarda da özellikle flow sitometrideki yüzey moleküllerinden CD19, CD38 ve CD56'nın klinik süreç üzerindeki etkisi ile ilişkili çalışmaların sayısında artış mevcuttur. Yapılan yeni çalışmalarda bu markerlara ek olarak CD24, CD81, CD87 ve CD117'nin de öneminden bahsedilen ve başka markerların da bu süreçte rol alabileceğini ifade eden çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmada, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi erişkin hematoloji polikliniğinde tanı konulan hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri kullanılarak, MM hastalığının tedavisi üzerindeki yenilikçi çalışmalara yön vermek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

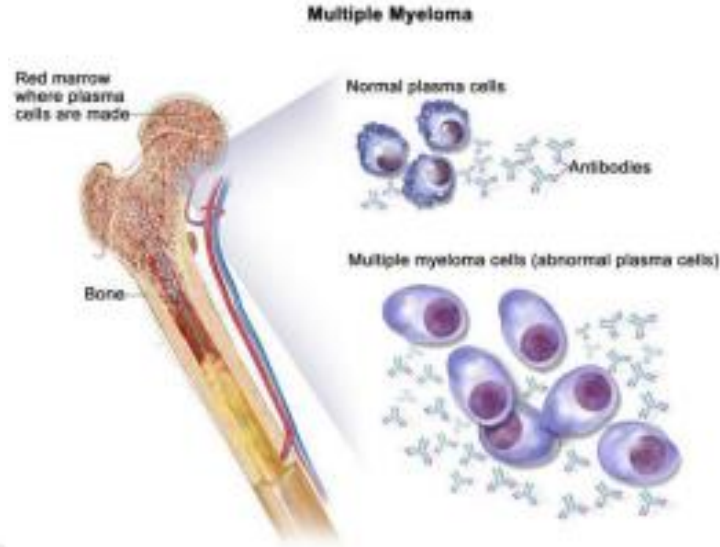
Plazma hücre diskrazileri; önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS) ve smoldering multipl myelomdan (SMM) aktif multipl myelom ve plazma hücre lösemisine kadar geniş bir spektruma sahiptir (6). Multipl myelom, anemi, kemik ağrıları ve kırıkları ile sonuçlanan kemik iliği infiltrasyonu ve yaygın iskelet destrüksiyonu ile karakterize plazma hücre malignitesidir (1).

Non-sekretuar myelomlar hariç serum veya idrarda M protein varlığı ve %10'dan fazla klonal plazma hücresinin varlığı multipl myelom hastalığını tanımlamaktadır (1). Hastalarda, plazma hücrelerinde kontrolsüz bir çoğalma ve buna bağlı olarak da monoklonal immünglobulin sentezinde artış görülmektedir (Şekil 1,2) (6). Bu hastaları, başka bir plazma hücre malignitesi olan MGUS ve asemptomatik seyreden, sinsi bir şekilde ilerleyen multipl myelom hastalarından ayırt etmek gerekmektedir.



Şekil 1: Plazma hücrelerinin oluşumu

Plazma hücreleri diğer kan elemanları gibi stem cell adı verilen kök hücrelerden gelişmektedir. Kök hücreler önce B lenfositleri oluşturmakta ardından çevredeki lenf nodlarına göç eden B lenfositler olgunlaşıp kana karışmaktadır. Yabancı antijenlerle karşılaşınca da plazma hücrelerine dönüşerek antikor salgılama görevini üstlenmektedir (6).



Şekil 2: Kemik iliğinde plazma hücrelerinin aşırı çoğalması

2.1. Epidemiyoloji

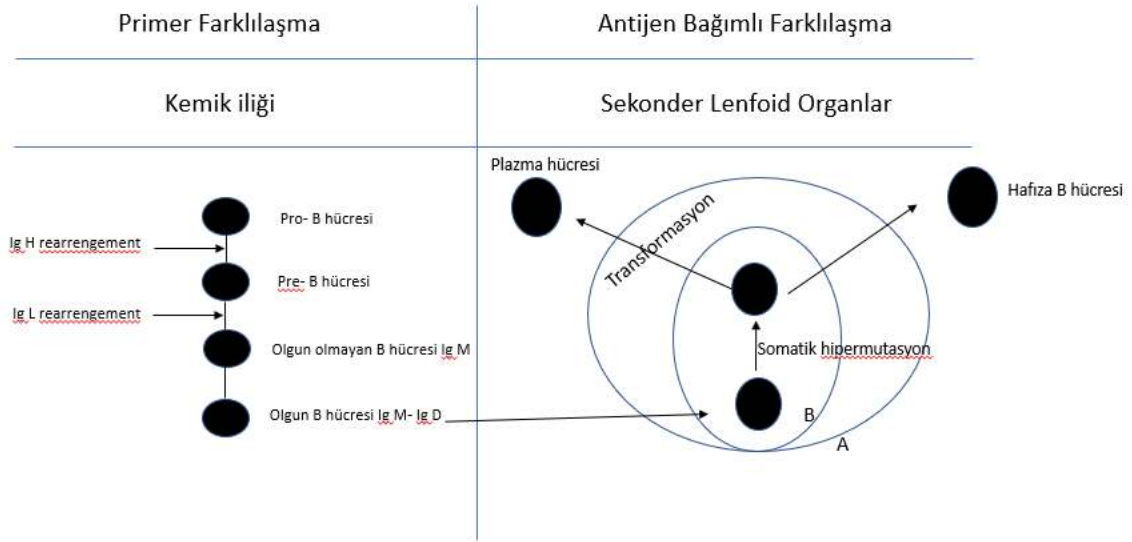
Multipl myelom, tüm malignitelerin yaklaşık %1-2'sini ve hematolojik malignitelerin de yaklaşık %17'sini oluşturan nadir bir plazma hücre malignitesidir (3). Dünya üzerindeki veriler incelendiğinde aslında gerçek insidansın sabit olduğu görülmektedir. 1940'lerden 21. yüzyılın başlarına kadar yapılan araştırmaların ışığında hastalık için sabit bir insidans belgelenmiştir (7). Tetkik yöntemlerinin geçen yıllara göre daha gelişmiş olması ve multipl myelom farkındalığının artmasından dolayı hastalığın insidansında artış gözükmemektedir.

Hastalığın erkeklerde ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Genellikle ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır ancak genç hastalarda da multipl myelom tanısı konulabilmektedir. Hastaların sadece %2'si 40 yaşından küçüktür (8, 9). Multipl myelom, dünya üzerindeki tüm coğrafyada karşımıza çıkabilmektedir (10). Bazı bölgelerde ve ırklarda ise daha yüksek oranda görülmektedir. Afro Amerikan ve siyah ırklardaki insidans beyaz ırka göre daha yüksektir (11-13). Genetik yatkınlık açısından değerlendirildiğinde, yayınlanan vakaların küçük bir kısmı aileseldir ve ortalama 1000 hasta başına sadece 3 vakada ailesel özellik mevcuttur (14).

2.2. Patofizyoloji

Plazma hücrelerinin öncül hücresi pro-b hücresidir. Pro-b hücrelerinde immunoglobulin (Ig) gen düzenlenmesi gerçekleştikten sonra pre-b hücreleri adını almaktadır. Eğer hücre membranında Ig M tespit edilirse immatür B hücreleri adını alır. Antijenik uyarılar sonrasında da diğer immunoglobulinler sentezlenmektedir (15).

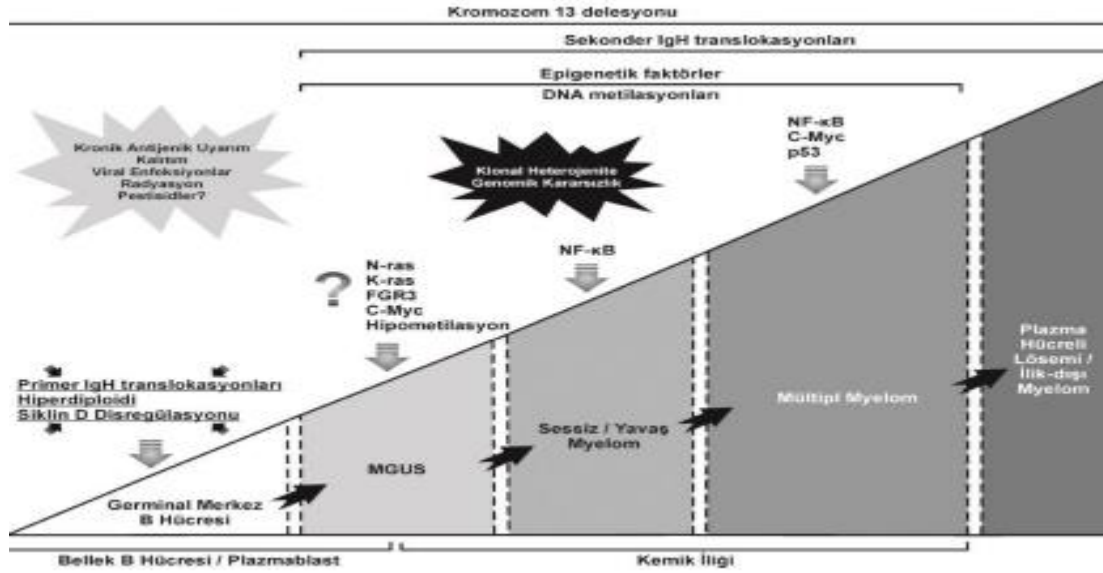
Plazma hücrelerinin oluşma evrelerinde b lenfositler olgunlaşma sonucu antikor üretme yeteneği kazanmaktadır. Kemik iliği ve lenfoid doku germinal merkezinde belirli DNA yapılanmaları gerçekleşmektedir. En uygun antikorun sentezlenebilmesi için çok sayıda tekrarlayan antikor üretimi gerektirmektedir. Buna somatik hipermutasyon adı verilir (Şekil 3) (15).



Şekil 3: Pro-B hücrelerinden olgun B hücresi oluşumu (solda) ; sekonder lenfoid organlarda plazma hücresi oluşumu (sağda). (A : Sentrosit B: Sentroblast)

Klinik çalışmalar doğrultusunda, kemik iliği mikroçevresinde plazma ve stroma hücre temasının sitokin salgısını uyardığı gösterilmiştir. Kemik iliği stroma hücreleri, osteoblast ve osteoklastlar IL-6, TNF- α , IGF-1 ve VEGF-1 salgılayarak myelom gelişiminde önemli rol oynamaktadır. IL-6 myelom gelişiminde rol oynayan en önemli sitokindir (16).

Multipl myelom patogenezinde birçok etken rol oynamaktadır. Myelom neoplazisinde aşama aşama giden bir süreç vardır. Bu bakımdan multipl myelom çok aşamalı bir neoplazi olarak gösterilmektedir (Şekil 4) (17, 18).



Şekil 4: B hücresinden malign plazma hücre oluşumu

2.3. Etiyoloji

Multipl myelom üzerine yapılan çalışmaların ışığında halen net bir etioloji belirlenememiştir. Genetik yatkınlık, çevresel maruziyet, mesleki faktörler, radyasyon, MGUS ve SMM suçlanmaktadır (19).

Tek yumurta ikizlerinde, birinci derece akrabalarından oluşan ailelerde; benzen ve organik solvent gibi ajanlara maruziyet; tarım, gıda, kimya sektöründe çalışanlar; radyasyona maruziyet gibi faktörlerde multipl myelom görülme sıklığı artış göstermektedir (8, 19, 20).

2.4. Multipl Myelom Genetiği

Multipl myelom hastalığı üzerine yapılan genetik çalışmalarda birçok genetik anormallik tespit edilmiş olup mortalite üzerinde etkileri saptanmıştır (21). En sık görülen anormallikler ise kromozom 14q32'deki immunoglobulin ağır zincir bölgesinin yeniden düzenlenmesi, hipo ve hiperdiploid karyotipler, kromozom 1 anomalileri ve kromozom 13 anomalileridir (22).

2.5. Klinik Bulgular

Multipl myelom hastalığının semptomları arasında, halsizlik, kemik ağrısı, kolay morarma, ve kanama, tekrarlayan enfeksiyon bulguları gibi birçok semptom yer almaktadır (23).

Hastaların yarısından fazlasında tanı anında özellikle sırt ve göğüste, daha nadir olarak da ekstremitelerde kemik ağrısı mevcuttur. Hastaların yaklaşık %30'u patolojik fraktrlerle kliniklere başvurmaktadır (8, 24). Omurga çökmesi nedeniyle hastaların boyu birkaç santimetre (cm) kısalımış olabilir.

Anemiye bağlı güçsüzlük ve yorgunluk hissi sık görülmektedir. Hastaların anemisi de çoğunlukla azalmış eritropoezle ilişkilidir. Ateş nadirdir ve eğer hastada ateş şikayeti var ise genellikle enfeksiyon ile ilişkilidir. Baş ağrısı, kanama, görme kaybı, letarji ve koma ise nadir görülen semptomlardır (25). Bunlar böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, nefrotik sendrom, radikülopati veya amiloidozisten kaynaklanmaktadır.

Tablo 1: Multipl myelomun tanı anında saptanan majör klinik bulguları

KLİNİK BULGULAR	HASTA YÜZDESİ
İskelet tutulumu; ağrı, boy kısalması, litik kemik lezyonları, patolojik fraktürler	80
Anemi (≤ 12 g/dL)	75
Böbrek yetmezliği (serum kreatinin ≥ 2 mg/dL)	20
Hiperkalsemi (≥ 11 mg/dL)	15
Hafif zincir amiloidozu	10
Immunofiksasyonda ve serum serbest hafif zincir testinde monoklonal protein	97
Kemik iliğinde $\geq 10\%$ klonal plazma hücresi	96

Yukarıdaki tablo incelendiğinde en sık karşılaşılan klinik şikayetlerin iskelet tutulumuna bağlı olduğu görülmektedir. Hastaların yaklaşık %75’inde saptanan aneminin sebep olacağı solukluk ise en sık karşılaşılan laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaklaşık %5’inde hepatomegali ; %1’inde ise splenomegali vardır. Kemik tutulumunun olduğu bölgelerde hassasiyet görülebilir. Radikülopati spinal kompresyon kırıklarına bağlı olarak meydana gelebilir (1).

2.5.1. Multipl Myelom Ve Kemik

Multipl myelomda en sık kemik tutulumu görülmektedir. Bu durum hastaların yaklaşık %80’inde karşımıza çıkmaktadır (26). Yaşamsal aktiviteleri ve hayatı idame ettirmede vücudumuzda iskelet sistemi büyük rol oynamaktadır. Bu sebepten dolayı kemik tutulumu hastaların hayat kalitesini etkilemektedir. Hastalığın saptanmasında ve tedavi başlangıcında kemik görüntüleme yöntemleri önemli yer tutmaktadır (27).

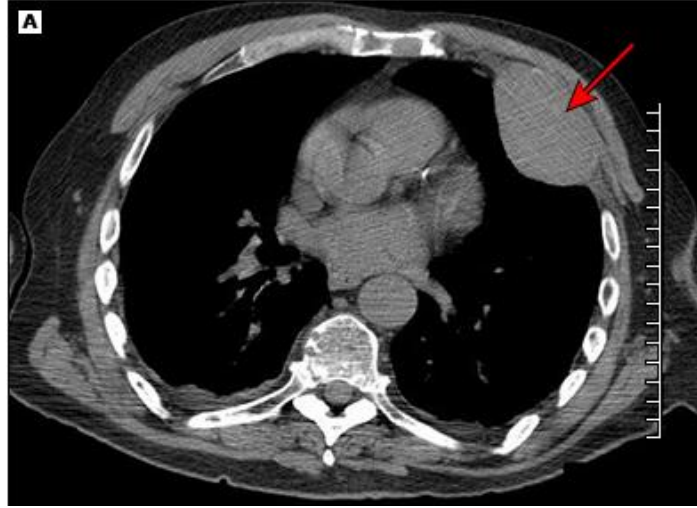
Hastalarda görülen patolojik kırıklar, kompresyon fraktürleri, osteoporoz ve osteolitik kemik lezyonları gibi durumlardan en az birinin olması kemik tutulumu olarak adlandırılmaktadır (28). Analjezik, bifosfonat, cerrahi ve radyoterapi gibi tedavi seçenekleri vardır.

2.5.2. Multipl Myelom Ve Nörolojik Bulgular

Hastaların kliniğinde baş ağrısından spinal kord basısına kadar geniş bir yelpazede nörolojik semptomlar vardır (29). Hiperkalsemi ve hipervizkoziteye bağlı metabolizmaya sekonder semptomlar ve periferik nöropati de görülebilmektedir (30).

Tablo 2: Multipl myelomda nörolojik semptomların sınıflandırılması

SEBEP	SONUÇ
Sinir basısı	Radikülopati, spinal kord ve kranial sinir basısı
Santral Sinir Sistemi tutulumu	İntrakraniyal plazmositom
Metabolizma ilişkili	Hipervizkozite, hiperkalsemi
Hastalık ilişkili nöropati	Periferik nöropati
Tedavi ilişkili	Bortezomib, Lenalidomid, Vinkristin, sisplatin gibi ajanlara bağlı nörotoksisite, tedaviye bağlı olarak gelişen iskemik ve hemorajik svo



Şekil 5: Bilgisayarlı tomografide ekstrapedüller plazmositom görüntüsü (kırmızı ok)



Şekil 6: Manyetik rezonans görüntülemeye ekstrasdural plazmositom görüntüsü (kırmızı ok)

2.5.3. Multipl Myelom Ve Tromboembolizm

Multipl myelom üzerindeki çalışmalar tromboemboli yatkınlığı oluştuğunu göstermektedir (31). Bu yatkınlığın oluşmasına, tedavide kullanılan lenalidomid, talidomid, pomalidomid gibi ajanlar, komorbiditilerinin fazlalığı, immobilizasyon gibi nedenler sebep olmaktadır (32, 33).

Tromboembolizm açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalara profilaksi verilmesi gerekmektedir. Profilaktik tedavi olarak da, düşük molekül ağırlıklı heparin, aspirin veya warfarin tedavisi kullanılmaktadır (34).

2.5.4. Multipl Myelom Ve Enfeksiyonlar

Myelom hastalarında immün yetmezlik ve kemik iliği tutulumuna bağlı olarak oluşan sitopeniler enfeksiyona yatkınlık oluşturmaktadır (35). Enfeksiyonlar ise hastalardaki en büyük mortalite nedenidir (36).

Haemophilus influenzae, streptococcus pneumoniae, gram negatif basiller ve herpes zoster enfeksiyonlara sebep olan ajanların başında gelmektedir (32, 35). Hastaların tedavisine performans skorlamasına ve enfeksiyonun şiddetine göre karar verilmektedir.

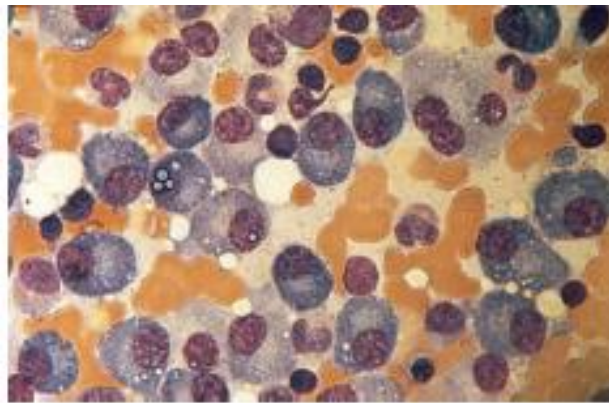
Nötropenik ateş şikayeti olan hastalar hospitalize edilir. Anti psödomonal tedavi ve granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF) tedavisi verilmektedir. Profilaktik antibiyotik öneren çalışmalar da mevcuttur (37).

2.6. Multipl Myelomda Laboratuvar

Hastaların yaklaşık yarısında normokrom normositer bir anemi mevcuttur. Takiplerinde de anlaşıldığı üzere multipl myelom hastalarının tümünde anemi ortaya çıkmaktadır (38, 39). MM, monoklonal protein (M proteini) olarak adlandırılan anormal bir immünoglobulin, kappa veya lambda olarak adlandırılan serbest hafif zincir proteinleri üreten, kemik iliğindeki B hücrelerinden kaynaklı tek bir plazma hücresinin neoplastik proliferasyonu ile karakterizedir (38, 40).

Serum protein elektroforezi ile multipl myelom hastalarının yaklaşık %80'inde lokalize bir bant tespit edilmektedir. Bu tetkiklere, serum protein immünfiksasyonunun eklenmesi, serum hafif zincirlerinin ve idrarda M proteini çalışmalarının da eklenmesi ile bu oran daha da yükselmektedir. Serum serbest zincir testi daha kullanışlıdır ve tanısal değerlendirme amacı ile idrar tetkiklerinin yerine kullanılabilir (1, 41).

Hastaların %96'sında plazma hücreleri kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin %10'undan fazlasını oluşturmaktadır (Şekil 7). Hastaların %4'ünde ise, diğer multipl myelom kriterlerini sağlasa bile kemik iliğinde %10'dan az plazma hücresi saptanmaktadır (40).



Şekil 7: Multipl myelomda kemik iliği aspirat görüntüsü (1)

Flow sitometri yardımıyla, immünohistokimya veya immünofloresan üzerinde bir kappa veya lambda hafif zincirleri gösterilerek klonalite oluşturulmalıdır. Tanımlanan klonal plazma hücrelerinin yüzdesi, teşhis olasılığını etkilemektedir. Eğer oran yüzde 60 ve üzerinde ise, diğer bulgulara bakılmadan multipl myelom tanısı konulabilmektedir (40).

Kemik iliğinde yüzde 60'ın üzerinde plazma hücresi olmasına rağmen asemptomatik hastalarda, tanı anını takip eden iki yılda yüzde 80'in üzerinde end organ hasarına ilerleme riski vardır (40-43).

Hastaların büyük çoğunluğunda oran yüzde 10-60 arasındadır. Ancak böyle durumlarda sadece plazma hücrelerinin yüzdesi yeterli olmamaktadır. Organ hasarı veya biyokimyasal parametreleri de göstermek gerekmektedir.

Plazma hücre oranı %10'un altında olan hastalar ise sadece %4'lük kısmı oluşturmaktadır (9). Kemik iliği biyopsisinde plazma hücre oranı yüzde 10'un altında, diğer tanı kriterleri karşılanırsa ve hastadaki tutulumların histopatolojik olarak doğrulanmasından sonra da multipl myelom tanısı konulabilmektedir (44, 45). Bazı durumlarda myelomda kemik iliği tutulumu diffüz değil de fokal olabileceğinden dolayı kemiklerde ya da ekstremitelerde lezyonlarda tekrar inceleme veya farklı yerden biyopsi yapılması gerekebilmektedir.

Böbrek yetmezliği hastaların %20'sinde görülmektedir ve hastalık tanımlayıcı olaylardan birisidir (1). Böbrek yetmezliğinin myelom tanımlayıcı olay olması için, serum kreatinin değerinin 2mg/dL ve üzerinde olması veya GFR değerinin 40 mL /dk'nın altında olması gerekmektedir (46).

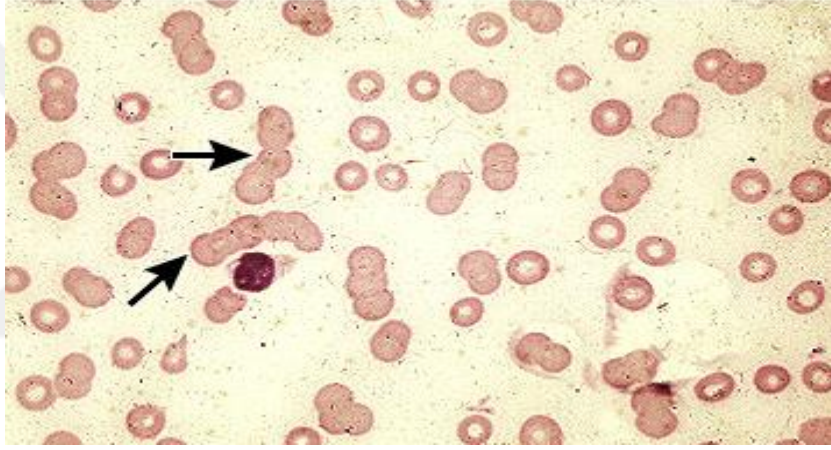
Böbrek yetmezliğinin tedavisinde ise, en önemli unsur altta yatan hastalığın tedavisidir. Ayrıca bortezomib ve deksametazon tedavisini içeren kemoterapi sonrasında da renal iyileşme görülmektedir. Bazen renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulmak zorunda kalınabilmektedir. Bu hastalarda dehidratasyondan mutlaka kaçınılmalı ve nefrotoksik ajanlardan uzak durulmalıdır (32).

Multipl myelom hastalarında en sık karşılaşılan metabolik komplikasyon hiperkalsemidir ve hastaların yaklaşık %15'inde görülmektedir. Düzeltilmiş kalsiyum değerinin 11 mg/dL'nin veya normal serum kalsiyum üst değerinden 1 mg/dL üzerinde

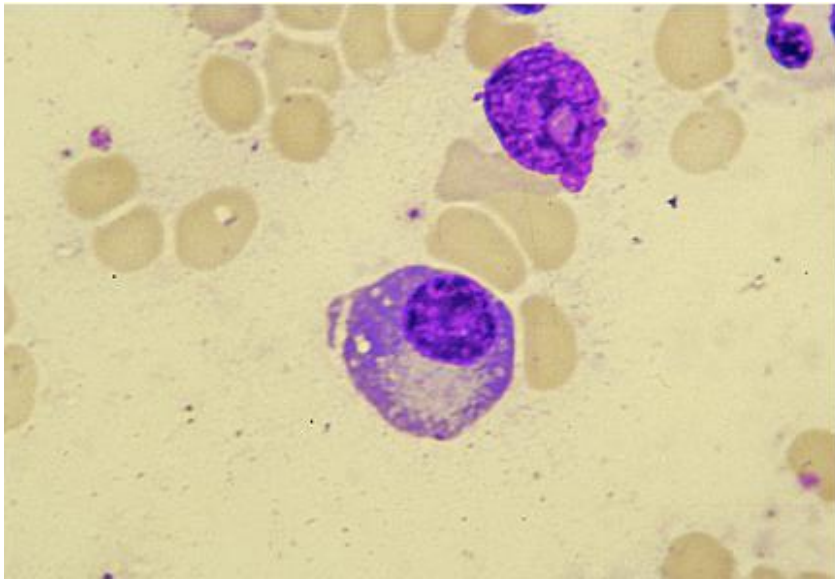
olması olarak tanımlanmaktadır (47). Hiperkalseminin tedavisinde ise altta yatan hastalığın tedavisi, bifosfanat veya hidrasyon yer almaktadır (48).

2.6.1. Multipl Myelomda Periferik Yayma Bulguları

Hastalara yapılan periferik yaymada en sık rulo oluşumu dikkati çekmektedir (9). Rulo oluşumunun yanında lökopeni ve trombositopeninin de yaymadaki görüntüleri görülebilmektedir. Rulo oluşumu, eritrositlerin madeni para şeklinde iç içe olmasıdır (Şekil 8). Ayrıca bu hastaların bazılarında periferik yaymada plazma hücresi bulunabilmektedir (Şekil 9).



Şekil 8: Mikroskopta eritrositlerin rulo görüntüsü (siyah ok)



Şekil 9: Periferik yaymada görülen plazma hücresi (siyah ok)

2.7. Multipl Myelomda Laboratuvar Yöntemleri

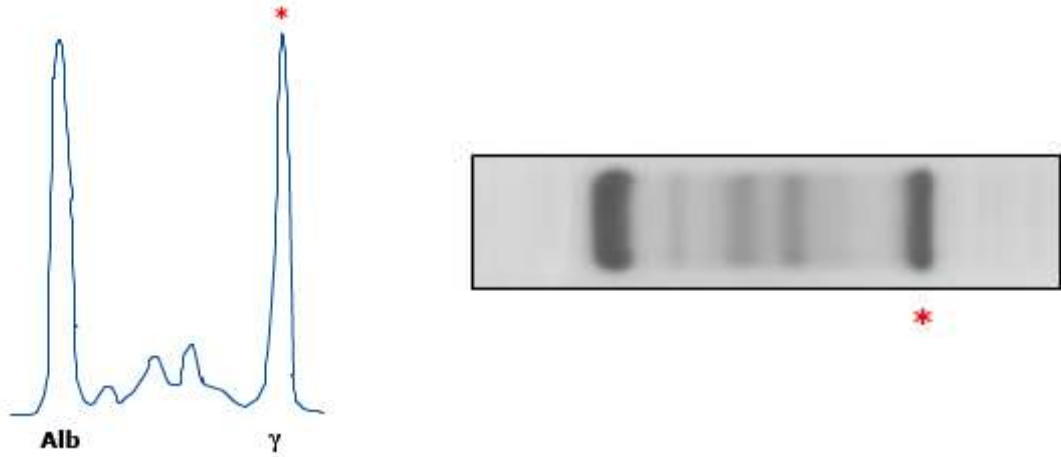
2.7.1. Serum Protein Elektroforezi

Serum proteinlerinin ayrılmasında, M proteininin varlığının ve miktarının saptanmasına yardımcı olmaktadır. Ucuz ve kolay bir tarama yöntemidir. Laboratuvarlar arasında sonuçların değişkenlik gösterebileceği bazı çalışmalarda belirtilmiştir (42, 43, 45, 49). Tetkik sonuçları hastaların hidrasyonundan bile etkileneceği için aynı laboratuvardan sonuç alınmasına dikkat edilmelidir.

Waldenström makroglobulinemi, primer amiloidoz ve multipl myelom gibi hastalıkların tanısında kullanılmaktadır (44, 50). Monoklonaliteyi doğrulamak amacıyla ilk başta serum protein elektroforezi yapılmaktadır. Immunoglobulin ağır ve hafif zincir sınıfını belirleyebilmesi için immunfiksasyon testleri ile beraber yapılması gerekmektedir.

2.7.1.1. Monoklonal Gammopati

M proteini, gama, beta veya alfa 2 bölgesinde olduğu gibi tek bir dar tepe noktası veya agaroz jeli üzerinde yoğun ayrık bir bant olarak ortaya çıkmaktadır (Şekil 10) (51).



Şekil 10: Serum protein elektroforezi ve agaroz jel üzerindeki monoklonal gammopati

2.7.1.2. Biklonal Gammopati

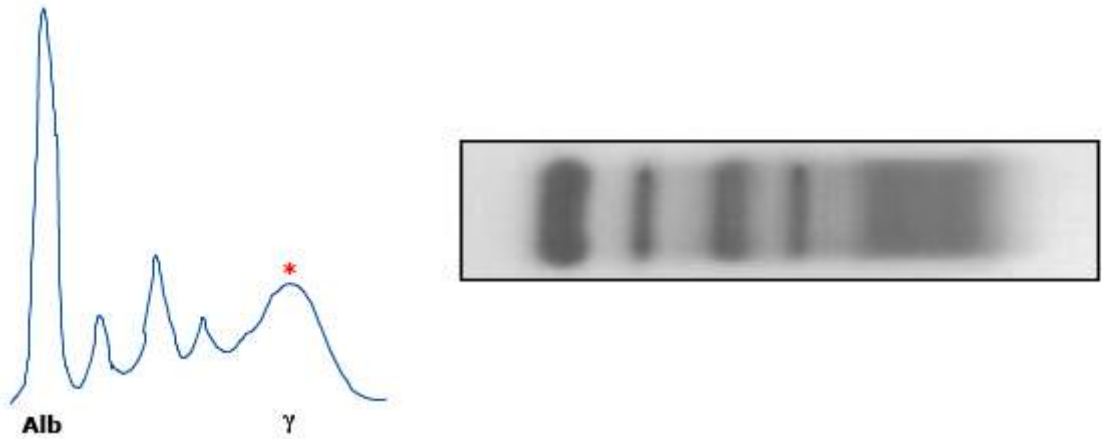
Bir hastada iki farklı monoklonal proteininin olmasıdır (Şekil 11) (51).



Şekil 11: Serum protein elektroforezi ve agaroz jel üzerindeki biklonal gammopati

2.7.1.3. Poliklonal Gammopati

İmmünoglobulinlerdeki, poliklonal görüntü genellikle geniş tabanlı bir tepe noktası veya agaroz jel üzerinde geniş bir bant olarak tanımlanmaktadır. Poliklonal durumlar genellikle, enfeksiyöz veya reaktif süreçleri temsil etmektedir (Şekil 12) (51).



Şekil 12: Serum protein elektroforezi ve agaroz jel üzerindeki poliklonal gammopati

2.7.2. Serum İmmunofiksasyonu

İmmunoglobulinlerdeki, monoklonalite ve poliklonaliteyi ayırmada kullanılmaktadır. Bu testte, M proteini ölçülememektedir (52).

2.7.3. Serumsuz Hafif Zincir Testi

Serumda düşük miktarda bulunan kappa, lambda gibi monoklonal hafif zincirleri saptamaktadır. İdrar immunofiksasyon testinden daha hassas bir yöntemdir (9, 50, 53).

2.7.4. İdrar Protein Elektroforezi

İdrardaki M proteinini saptamak için 24 saatlik idrarın toplanması ile yapılmaktadır.

2.7.5. İdrar İmmunofiksasyonu

İdrarda monoklonaliteyi belirleyebilmek için kullanılmaktadır. Hafif veya ağır zincir tipini belirleyebilmesine karşılık proteinin miktarını belirleyememektedir. Bu sebeple idrar protein elektroforezi ve idrar immunofiksasyonu birlikte yapılmalıdır.

Plazma hücre diskrazilerinde hastalarda başlangıçta mutlaka idrar immunofiksasyonu yapılmalıdır. M proteinini saptamak için bu test oldukça hassastır. Tedaviye tam yanıtı değerlendirmek için de hastaların takibinde idrar immunofiksasyon testi kullanılmaktadır (53, 54).

2.8. Multipl Myelomda Radyoloji Yöntemleri Ve Radyolojik Bulgular

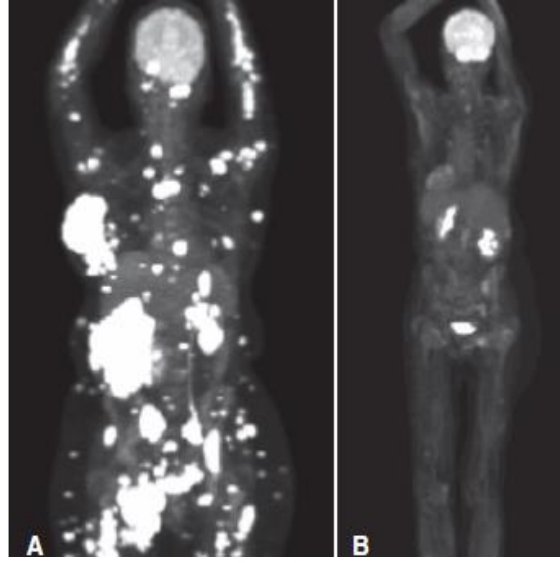
Multipl myelom düşünülen hastaların tespitinde, biyokimyasal parametrelerin önemli olması gibi radyolojik bulgular da önem taşımaktadır. Bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme başlıca radyolojik yöntemlerdir. Kemik tutulumunun saptanabilmesi için düz radyografilerden ziyade kesitsel görüntülemeler tercih edilmektedir (53).

Yeni teŖhis edilen multipl myelomda görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi tercih edilmektedir. Olası bir ekstramedüller plazmositom Ŗphesi olduğunda da, hastalar pozitron emisyon tomografisi ile taranmalıdır. Hastada spinal tutulum veya kord basısı Ŗphesi varsa da manyetik rezonans görüntüleme hekimler için daha değerli bir görüntüleme yöntemidir (54, 55).

Konvansiyonel radyografilerde hastaların yaklaşık %80’inde zimba deliği tarzında litik lezyonlar (Ŗekil 13), osteoporoz veya fraktürler saptanmaktadır. Semptomatik ancak radyografilerde bir anomali saptanmayan hastalarda ve tedaviye cevabın takip edilmesinde pozitron emisyon tomografi (PET; Ŗekil 14) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yardımcı olmaktadır (1).



Ŗekil 13: Birden fazla sayıda olan litik lezyonları gösteren kafa grafisi (1)



Şekil 14: Multipl myelomda PET görüntüsü A; Yaygın kemik ve ekstramedüller hastalık. B; Myelom için sistemik kemoterapinin ardından anlamlı iyileşme (1)

2.9. Multipl Myelomda Tanı

Multipl myelom tanısı koyabilmek için öncelikle hastaların semptomları ile laboratuvar tetkiklerinin doğru yorumlanması ve sonrasında da şüphe duyulması önemlidir. Tanı koymak için tam kan sayımı, geniş biyokimyasal panel, periferik yayma, laktik dehidrogenaz, beta-2 mikroglobulin, immunoglobulin düzeyi, serum ve idrar protein elektroforezi, kappa ve lambda serbest zincir oranı gibi birçok tetkik yapılması gerekmektedir. Hastalık tanısının net bir şekilde konulması için kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu mutlaka yapılmalıdır. Kromozomal analizler yapılmalıdır. Hastalığın yapılan tetkiklerle hem tanısı hem de risk düzeyi belirlenmelidir (56).

Kemik iliği plazma hücre oranının $> \%10$ olması ; biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmositoma ek olarak myelom tanımlayıcı olaylardan (CRAB ve SLİM) en az bir tanesinin bulunmasıyla multipl myelom tanısı konulmaktadır (Tablo 3) (56, 57).

Tablo 3: Myelom tanımlayıcı olaylar

SLİM	• (S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı >%60 • (Li) Etkilenen / etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı >100 • (M) Tüm vücut MRG’da birden fazla 5 mm veya daha büyük odak
CRAB	• (C) Serum kalsiyum düzeyi laboratuvar üst sınırının en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL’nin üzerinde olması • (R) Kreatinin klirensinin 40 mL/dk’ nın altında olması veya serum kreatinin değerinin 2mg/dL’nin üzerinde olması • (A) Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinden en az 2 gr/dL altında olması veya serum hemoglobin değerinin 10 gr/dL’nin altında olması • (B) Görüntüleme teknikleri ile saptanan bir veya birden fazla osteolitik lezyonun olması

Multipl myelom şüphesi olan hastaların genel durumu bazen ayaktan başvuru yapabilecek kadar iyi olabilir ancak hastane acil servislerinde de tanı konulan hastalar vardır. Hastalarda acil duruma sebebiyet verecek bazı bulgular olabilir. Omurilik sıkışması, şiddetli hiperkalsemi, hipervizkosite, akut böbrek yetmezliği bu durumlardan bazılarıdır. Unutulmamalıdır ki, hastaların teşhisindeki gecikmeler de hastalığın seyri üzerinde olumsuz etkilidir (58, 59).

2.9.1. Multipl Myelomda Evrelendirme Ve Risk Sınıflandırması

Durie- Salmon evrelendirme sistemi, tümör yükünü belirleyebilmek için 1975 yılında pratik bir yöntem olarak ortaya konulmuştur (Tablo 4) (60). 2005 yılında da uluslararası myelom çalışma grubu tarafından taranmış olan 10750 hastanın verileri analiz edilmiş olup, serum beta-2 mikroglobulin ve serum albumin değerinin kullanıldığı bir evreleme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 5) (61). 2014 yılında ise LDH ve sitogenetik özelliklerin 2005 yılından beri kullanılan Uluslararası Evreleme Sistemi'ne eklenerek Revize Uluslararası Evreleme Sistemi oluşturulmuştur (Tablo 6) (62).

Tablo 4: Durie- Salmon Evreleme Sistemi

<u>EVRE 1</u>	<u>EVRE 2</u>	<u>EVRE 3</u>
Aşağıdaki kriterlerin hepsi - Hemoglobin > 10 gr/dL - Kalsiyum < 12 mg/dL veya normal olması - Normal kemik grafisi veya soliter kemik plazmositom veya sadece osteoporoz - Düşük M proteini (IgG<5 gr/dL, IgA<3 gr/dL, 24 saatlik idrarda hafif zincir miktarı <4gr/gün)	Bulguların evre 1 kadar düşük evre 3 kadar yüksek olmaması	Aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesi - Hemoglobin < 8,5 gr/dL - Kalsiyum > 12 mg/dL 3 veya daha fazla litik lezyon varlığı - Artmış M protein düzeyi (IgG>7 gr/dL; IgA>5 gr/dL, 24 saatlik idrarda hafif zincir miktarı >12gr/gün)
Alt sınıflandırma : kreatinin <2mg/dL ise A ; kreatinin >2mg/dL ise B olarak tanımlanır.		

Tablo 5: Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)

<u>EVRE</u>	<u>KRİTER</u>
I	Serum beta-2 mikroglobulin <3,5 mg/L ve albumin >3,5 mg/dL
II	Serum beta-2 mikroglobulin <3,5 mg/L ve albumin <3,5 mg/dL veya albumine bakılmadan 3,5 mg/L < serum beta-2 mikroglobulin < 5,5 mg/L
III	Serum beta-2 mikroglobulin > 5,5 mg/L

Tablo 6: Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

<u>EVRE</u>	<u>KRİTER</u>
I	ISS Evre I, standart risk ve normal serum LDH
II	R-ISS evre I ve evre III'e uymayanlar
III	ISS Evre III, yüksek risk veya yüksek LDH
FISH ile elde edilmiş kromozom anomaliler Yüksek risk : del 17p ve/veya t (4;14) ve/veya t (14;16) varlığı Standart risk : Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu	

Tanı alan myelom hastalarında risk faktörlerini belirleyen hastaya ve hastalığa bağlı birçok faktör vardır (Tablo- 7) (63). Kötü prognostik faktör ile ilişkili genetik anormallikler; t (4;14), t (14;16), t (14;20), del (13), del (17p), 1q amfifikasyonu, 1p delesyonu ve hipodiploididir. Kötü prognostotik etkisi olmayan anomaliler ise, t (6;14), t (11;14), 5q

amplifikasyonu, hiperdiploididir (63). Bunlar, kemik iliği tetkikleriyle elde edilen plazma hücrelerinden FISH veya konvansiyonel sitogenetik ile belirlenmektedir.

Tablo 7: Myelomda yüksek risk ile ilişkili faktörler

<u>HASTAYA ÖZGÜ</u>	<u>HASTALIĞA ÖZGÜ</u>
• Yaş • Komorbidite • Düşük performans durumu • Böbrek hastalığının bulunması	• Kötü prognostik sitogenetik anomaliler • Yüksek LDH • Artmış plazma hücre proliferasyon hızı • Tanı esnasında saptanan böbrek fonksiyon bozukluğunun olması • Ekstramedüller plazmositom varlığı • Yanıtsızlık durumu • Tedavi sonrasında az da olsa kalan hastalık yapılı hücre • İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt

2.9.2. Multipl Myelomda Ayırıcı Tanı

Multipl myelom hastalığının tedavisine doğru bir şekilde başlamak için öncelikle hastalığın teşhisini doğru koyabilmek gerekmektedir. Önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS), smoldering multipl myelom, waldenström makroglobulinemi (WM), soliter plazmositom, primer amiloidoz, POEMS sendromu ve metastatik karsinomalardan ayırt etmek önemlidir.

2.9.2.1. Önemi Belirsiz Monoklonal Gammopati (MGUS)

Önemi belirsiz monoklonal gammopati, asemptomatik premalign bir klonal plazma hücresi veya lenfoplazmositik bir proliferatif bozukluktur (38, 64). MGUS'un düşük oranda da olsa multipl myeloma dönüşebilme özelliği vardır.

2.9.2.2. Smoldering Multipl Myelom (SMM)

Smoldering multipl myelom tanısını koyabilmek için, hastalarda monoklonal protein miktarının 3 gr/dL ve üzerinde olmalı ve/veya kemik iliğindeki plazma hücre miktarı %10-60 arasında olmalıdır. Hastalarda amiloidoz olmamalıdır (38, 65).

Tablo 8: SMM, Multipl myelom ve MGUS tanı kriterleri

<u>SMM</u>	<u>MULTİPL MYELOM</u>	<u>MGUS</u>
• Serum M proteini ≥ 3 gr/dL veya • 24 saatlik idrar M proteini ≥ 500 mg veya • Kemik iliğindeki plazma hücre miktarı %10-60 ve • Amiloidozun eşlik etmemesi ve SLİM ve CRAB kriterleri bulunmamalıdır.	• Kemik iliğindeki plazma hücre oranı $\geq 10\%$ veya • Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmositom ve • Myelom tanımlayıcı olay varlığı.	• Serum monoklonal proteini < 3 g/dL • Kemik iliği plazma hücresi $< 10\%$ • Organ hasarının bulunmaması

2.9.2.3. Soliter Plazmositom

Plazmositolar, multipl myelomda görülenlerle histolojik olarak aynı ancak olgunlukları farklı plazma hücrelerinden oluşan tümörlerdir (49). Tanı anında serum veya idrarda M proteini bulunabilir, ancak radyoterapiden sonra M proteini varlığının devam etmesi multipl myelom progresyonu riskinde artış ile ilişkilidir (66).

2.9.2.4. Primer Amiloidoz (AL Amiloidoz)

AL amiloidoz, immunoglobulin hafif zincir parçalarından türetilen proteinin birikmesinden kaynaklanmaktadır. Monoklonal immunoglobulin üretimi yapan plazma hücre diskrazilerinden herhangi birinin komplikasyonudur. Nefrotik düzeyde ağır proteinüri, ödem ve hepatosplenomegali dahil olmak üzere çeşitli semptom veya bulgularla ortaya çıkabilen sistemik bir bozukluktur (65, 67).

2.9.2.5. POEMS Sendromu

Polinöropati, organomegali, endokrinopati (diyabetes mellitus ve hipotiroidi hariç), monoklonal protein, deri değişikliklerinin baş harflerinin birleştirilmesi ile POEMS olarak bahsedilen bir sendromdur. Osteosklerotik myelom, castleman hastalığı, organomegali,

endokrinopati, ödem, tipik cilt lezyonları, papil ödem ile serum vasküler endotelyal growth faktör miktarında artıştan bir veya daha fazlası; monoklonal plazma hücre bozukluğu ve periferik nöropati ile karakterizedir (66, 68, 69).

Bu kriterleri sağlayan her hastada POEMS tanısı konulamamaktadır. Yukarıda sayılan özelliklerin birbirleri ile zamansal bir ilişkisi olmalı ve başka bir nedenle açıklanamaması gereklidir. Tanı, osteosklerotik lezyonlardan alınan biyopside monoklonal plazma hücrelerinin saptanması ile doğrulanmaktadır.

2.9.2.6. Waldenström Makroglobulinemisi

Waldenström makroglobulinemisi immunglobulin M artışı ile karakterize lenfoplazmasitik bir lenfomadır. Hastalığın bulguları arasında genellikle anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali ve lenfadenopati yer alırken nadiren de hiperviskosite bulguları ortaya çıkmaktadır (67).

2.9.2.7. Metastatik Karsinomlar

Litik kemik lezyonları ve monoklonal gammopatisi olan bir hastada akla ilk gelen hastalık multipl myelom olmalıdır. Ancak meme, böbrek, küçük hücre dışı akciğer kanserlerinin metastazları da litik lezyonlar üretebilmektedir.

Litik kemik lezyonları, yapısal semptomlar ve kemik iliğinde %10'dan daha az miktarda plazma hücresi olan hastalarda multipl myelomun aksine metastatik karsinoma ve MGUS tanısının olma ihtimali daha yüksektir. Doğru tanıya ise kemik lezyonlarından alınan biyopsi ile ulaşılmaktadır (49).

2.10. Multipl Myelomda Tedavi

Multipl myelom hastalarında tedaviye başlamadan önce en önemli adım tanıyı doğrulamaktır. Hastaların kliniğine, yaşam kalitesine ve performans durumuna bakılması gerekmektedir.

Multipl myelom tedavisi, ilk defa 1960'lı yıllarda melfalanın bulunması ile başlamıştır. Ardından mevcut tedaviye deksametazonun da eklenmesiyle kombine kullanım

başarıya ulaşmıştır. İlerleyen yıllarda ise alkali ajan olan karmustin ve siklofosfamid ile yapılan tedavilerden de fayda görüldüğü ortaya çıkmıştır (70).

Allojenik veya otolog kök hücre transplantasyonu 1980'li yılların başında yapılmaya başlanmıştır. Bu yıllarda, hastalığın tedavisinde nakilden önce vinkristin, adriamisin ve deksametazon (VAD) kombinasyonu veya melfalan ile prednizolonun kombinasyonu kullanılmıştır (70).

Talidomid, talidomidin analogu olan lenalidomid, bortezomib, son on yılda piyasaya kazandırılan pomalidomid, karfilzomib, daratumumab, ixazomib gibi ajanlar da myelom tedavisinde kullanılmaktadır (71-73).

Yaş, performans durumu, komorbiditeler, kemoterapilerin yan etki potansiyelleri ve aldıkları tedavi türüne ilişkin tercihler göz önünde bulundurularak tedaviye başlanmaktadır. Hastaların performans durumları ECOG veya Karnofsky performans skalasına göre belirlenmektedir (Tablo 9) (74).

Tablo 9: ECOG ve Karnofsky Performans Skalası

KARNOFSKY		ECOG	
PUAN	KRİTER	PUAN	KRİTER
100	Normal yaşamsal aktivite	0	Tamamen aktif
90	Küçük hastalık belirtileri ancak hayatını normal şekilde idame ettirebilme	1	Yorucu fiziksel aktivitelerde kısıtlılık ancak tamamen ayakta
80	Kişisel çaba ile hayatını idame ettirme ve küçük hastalık belirtileri	2	Kişisel ihtiyaçlarını giderebilen, günün yarısından fazlasında uyanık
70	Kişisel ihtiyaçlarını giderebilme ancak normal yaşamsal faaliyetlerini yapamama veya aktif iş yapamama	3	Kişisel ihtiyaçlarını sınırlı şekilde giderebilen, yatakta günün yarısından fazla vakit geçiren
60	Ara sıra yardıma ihtiyaç duyma	4	Tamamen yatağa bağlı
50	Önemli ölçüde yardım ve sık sık tıbbi bakım ihtiyacı	5	ÖLÜ
40	Engelli ve özel bakıma muhtaç		
30	Ağır engelli, <u>hospitalizasyon</u> gerekli		
20	<u>Hospitalizasyon</u> gerekli ve aktif destekleyici tedavi gerekli		
10	Ölümcül süreçlerin hızlanması		
0	ÖLÜ		

Son yapılan çalışmaların ışığında multipl myelom hastalığının tedavisinde otolog kök hücre nakline uygunluk açısından değerlendirme yatmaktadır. OKHN'ye uygun hastaların içinde 65 yaşın altında, komorbiditesi olmayan ve performans skoru iyi olan hastalar yer almaktadır (75).

65 yaşın altında olan hastalara OKHN'ye uygun bulunduğunda 4-6 kür yüksek doz indüksiyon kemoterapisi uygulandıktan sonra nakil işlemi gerçekleştirilmektedir. 65 yaşın üzerindeki hastalarda ise performans skoru iyiye nakil uygulanır eğer hastanın performansı iyi değilse orta doz kemoterapi planlaması tercih edilmektedir (75).

Geçmişteki indüksiyon kemoterapisi ile günümüzdeki indüksiyon kemoterapisi farklılık göstermektedir. On yıl önce indüksiyon kemoterapisi VAD iken günümüzde ise daha az toksik olan bortezomib ve lenalidomid bazlı tedavilerdir. Bunlara bazen de siklofosfamid eklenerek üçlü kemoterapi protokolleri planlanmaktadır (76).

Multipl myelom hastalarının çoğunda yaş, HLA uyumlu kardeş verici olmaması, nefrolojik, pulmoner veya kardiyak açıdan nakile uygun olmamasından dolayı kemik iliği transplantasyonu gerçekleştirilmemektedir (1).

2.10.1. Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Hastalarda Tedavi

Nakil uygunluğu için hastalar dikkatli bir şekilde seçilmelidir. Myelom hastaları genelde 65-70 yaş aralığında olduğu için hastaların sadece yaşına bakılarak nakil uygunluğuna karar verilmemesi gerekmektedir. Hastaların komorbiditeleri, fiziksel ve ruhsal mentaliteleri, genel performans durumları göz önüne alınarak değerlendirme yapılmalıdır (77). Melfalan tedavisi kemik iliğine zarar vereceği için bu hastalara melfalan tedavisi verilmemelidir. Genellikle bortezomib; siklofosfamid; deksametason (VCD), bortezomib; lenalidomid; deksametason (VRD) şeklinde kemoterapi rejimleri uygulanmaktadır (78).

Tablo 10: Kemoterapi protokolleri ve yan etkileri

<u>PROTOKOL</u>	<u>YAN ETKİ</u>
VCD	Nöropati, sistit, Miyopati, myelosupresyon vb.
VRD	Nöropati, Myelosupresyon, Tromboz, Miyopati

Kullanılan diğer rejimler ise karfilzomib; lenalidomid; deksametason (KRD) , iksazomib; lenalidomid; deksametason (IRD) ise daha çok yüksek risk taşıyan hastalarda veya relaps refrakter myelomların tedavisinde kullanılmaktadır (79).

İndüksiyon tedavisinden sonra hastaların kemik iliğinden veya periferik kanından kök hücreler toplanır. Kök hücrelerin toplanması için de hastalara tek başına GCSF veya GCSF + Siklofosfamid tedavisi verilmektedir (80). Bu tedavilerin ardından yeteri kadar kök hücre toplanamazsa hastalara kemokin reseptör tip-4 ve GCSF tedavisi de verilebilir (80).

Merkezlerin klinik yaklaşımına göre toplanan hücre sayısı değişmektedir. Bazı merkezler çift transplantasyona yetecek kadar hücre toplamaktadır. Bu yöntemin amacı ilerleyen zamanlarda hastalarda relaps gelişirse toplanılan hücreleri tekrar kullanabilmektir. Kök hücreler toplandıktan sonra hastalara standardın 10-20 katı kadar yüksek dozda melfalan tedavisi uygulanır ve ardından OKHN uygulanmaktadır (81).

Transplantasyon sonrası hastalarda genellikle nüks olmaktadır. Bu sebeple hastalara transplantasyon sonrası idame tedavi verilmektedir. Genellikle transplantasyon sonrası 2. ayda lenalidomid veya bortezomib deksametazon protokolü uygulanmaktadır (82). Bu hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri diğer hastalara göre daha uzun bulunmuştur (82).

2.10.2. Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi

Hastalara verilecek tedavi rejimi için komorbidite, fiziksel ve ruhsal mentalite, hastaların genel performans durumları göz önüne alınarak değerlendirme yapılmalıdır (77). Bortezomib; melfalan; prednizolon (BMP), melfalan; prednizolon; talidomid (MPT), lenalidomid; deksametason (RD), bortezomib; deksametason tedavileri verilebilecek kemoterapi rejimleridir (83-85).

2.10.3. Relaps Refrakter Multipl Myelom Hastalarında Tedavi

Multipl myelom tanılı hastalar çoğunlukla ilk tedaviye yanıt vermektedir ancak ilerleyen yıllarda nüks gerçekleşmektedir. Küçük bir kısmı ise ilk tedaviye yanıt vermemektedir (86).

Relaps myelom, herhangi bir tedavi rejiminden sonra en az bir minör yanıt alınmış hastada tekrar nüks olmasıdır. Refrakter myelom ise tedavi sonrası ilk 2 ay içinde hastanın minör yanıt dahil herhangi bir tedavi yanıtı sağlamamasıdır (87).

Relaps hastalıkta da ilk defa tanı konulan myelom hastalarında yapıldığı gibi OKHN'ye uygunluk açısından değerlendirme yapılmalıdır. Eğer daha önce nakil yapılan bir hastada nüks saptanmışsa ilk transplantasyondan sonra en az 12 ay geçmiş ise tekrar OKHN düşünülebilir. İkinci transplantasyondan sonra hastada tekrar nüks saptanırsa bu kez allojenik kök hücre nakli (AKHN) düşünülmelidir (88).

Relaps refrakter hastalıkta kesin bir tedavi algoritması yoktur ve hasta bazlı tedavi seçilmektedir. Tek medikal seçenekli, ikili veya üçlü tedavi rejimleri kullanılmaktadır (89). Tedavi seçeneklerine örnek verecek olursak da, IMiD (lenalidomid, talidomid, pomalidomid) grubu ajanlar ve deksametason ; proteozom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib) ve deksametasonlu kombinasyonları ; IMiD grubu ve proteozom inhibitörleri ; iksazomib veya IRD, daratumumab veya daratumumab ve lenalidomid ; indatukimab ve lenalidomid ; elotuzumab veya marizomib tedavileri kullanılabilmektedir.

İmmunomodülatör ajanlardan (İMİD) talidomid, multipl myelomda antitümör etkinliği olan ve refrakter myelomda etkisi ilk gösterilen ajandır. Deksametason ile birlikte kullanıldığı çalışmalar 2006 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır (90). Yaygın görülen yan etkileri, konstipasyon, ağız kuruluğu, halsizlik, bulantı, uyuşukluk, tremor, nöropati, bradikardi ve trombozudur (91).

Lenalidomid, talidomidin yapısal analogudur ve ikinci olarak onaylanan İMİD grubudur. Multipl myelom dışında, del5q myelodisplastik sendrom (MDS), mantle hücreli lenfoma gibi hematolojik malignitelerin tedavisinde de kullanılmaktadır (92). Relaps refrakter multipl myelom (RRMM), nakle uygun multipl myelom veya uygun olmayan multipl myelom ve OKHN sonrası idame tedavide kullanılmaktadır (92). Anemi, nötropeni ve trombositopeni tedavinin olası yan etkilerindendir.

Pomalidomid de bir diğer İMİD grubudur. Talidomid analogudur. Myelosupresyon, anemi, trombositopeni olası yan etkilerindendir.

Bortezomib tedavisi ise, MM hastaları için geliştirilen ilk proteozom inhibitörüdür. NF- κ B translokasyonunun inhibisyonu, myelom hücrelerinin stromal hücrelere adezyonunun azaltılarak apoptozisinin artması, IL-6, insülin benzeri büyüme faktör (IGF-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)

yolaklarının baskılanması gibi mekanizmalarla myelomda etki göstermektedir (86). Karfilzomib bortezomib'ten daha selektif olan ikinci jenerasyon bir proteozom inhibitörüdür.

Daratumumab tedavisi ise CD38'e karşı geliştirilen bir monoklonal antikor tedavi ajanıdır (87). 2. ve 3. sıra tedavi şeklinde tek başına veya kombine şekilde kullanılabilir.

Elotuzumab myelom ve naturel killer hücreleri üzerinde yer alan SLAMF7 (lenfositik aktivasyon sinyal molekülü F7) molekülüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikorudur (88).

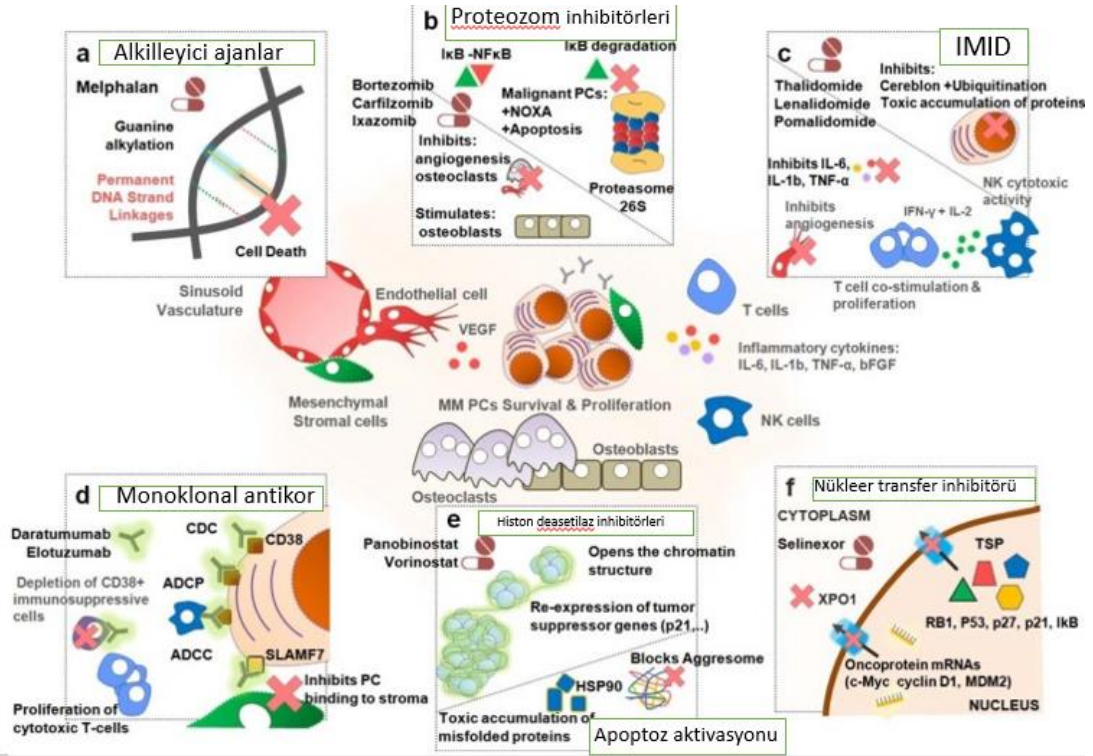
Panobinostat, çekirdekdeki kromatin ağ yapısının açılmasını sağlayarak tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu sağlayan ajandır (93). Bortezomib ve deksametazon ile kombine şekilde proteozom inhibitörleri ve İMİD'ler dahil en az 2 rejim almış olup nüks eden dirençli multipl myelomda kullanılacak şekilde onay almıştır (51, 94, 95).

Vorinostat ise halen test aşamasındadır ancak en etkili yanıtı bortezomib ve lenalidomid ile kombine edilmesiyle elde edilmiştir (96).

Selinexor, neredeyse tüm tümör baskılayıcı proteinler ve birkaç onkoprotein dahil olmak üzere sayısız kargo proteininin nükleer ihracatından sorumlu bir karyoferindir (97). MM'de XPO1 aşırı eksprese edilir, bu da tümör baskılayıcı proteinlerin çekirdekten dışarı taşınmasının artmasına neden olur ve kanser hücrelerinin bağışıklık hücrelerinden kaçmasına ve hücre döngüsü düzenlemesinde elenmesine engel olur (98).

Selinexor, XPO1 sınıfının ilk seçici inhibitörüdür (99). Normal hücreleri koruyarak, kötü huylu hücrelerde seçici bir apoptozis indüksiyonuna neden olur. Bu nedenle selinexor, daha önce sözü edilen ilaç sınıflarının tümüne dirençli MM hastaları için umut verici bir tedavi olarak görünmektedir (100).

Kortikosteroidler, siklofosfamid, melfalan gibi alkile edici ajanlar, doksorubisin ve lipozomal doksorubisin, bendamustin kombinasyon tedavileri içerisinde kullanılacak önemli ilaçlardır (79).



Şekil 15: Multipl myelom tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları (93)

2.11. Multipl Myelomda Yanıt Değerlendirme

Hastalar, hastalıklarının tedaviye nasıl yanıt verdiğini belirlemek, tedaviyle ve hastalıkla ilgili potansiyel komplikasyonları değerlendirmek için her tedavi döngüsünden önce değerlendirilmelidir (101). Bu değerlendirme Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWIG) kriterlerine göre yapılmaktadır (Tablo 11) (102).

Tablo 11: IMWIG kriterlerine göre tedavi yanıt kriterleri

Tam Yanıt	- Serum ve idrarda immünfiksasyon testi negatif - Yumuşak doku plazmasitomu saptanmaması - Kemik iliğinde plazma hücre oranı < %5
Kesin Tam Yanıt	Tam yanıtı ek olarak ; - Normal hafif zincir oranı - Kemik iliğinde klonalite yokluğunun gösterilmesi
Çok İyi Kısmi Yanıt	- Protein elektroforezi ile serum veya idrarda M proteini yok ancak immünfiksasyon ile saptanması veya - M protein düzeyinde %90'dan fazla azalma gerçekleşmesi ve idrar M proteini <100mg/gün
Kısmi Yanıt	- Serum M protein düzeyinde %50'den fazla azalma 24 saatlik idrar M protein düzeyinde %90'dan fazla azalma veya <200mg/gün olması
Minimal Yanıt	- Serum M protein düzeyinde azalmanın %24-50 arasında olması 24 saatlik idrarda M protein düzeyindeki azalmanın %50-89 arasında olması
Stabl Hastalık	Tam yanıt, kısmi yanıt çok iyi kısmi yanıt ve progresif hastalık tanımına uymayan hastalık

Tablo 12: IMWIG kriterlerine göre multipl myelomda progresyon

Progresif hastalık	Aşağıdakilerden en az biri ; - Serum M protein düzeyinde %25 oranında artış veya >0,5gr/dL mutlak artış - İdrar M protein düzeyinde %25 oranında artış veya >200 mg/gün mutlak artış - Kemik iliği plazma hücre oranında %25 oranında artış veya %10 mutlak artış - Serum veya idrarda M proteini olmayan hastalarda serbest hafif zincirler arasındaki farkta %25'lik artış veya > 10 mg/ dL mutlak artış - Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının olması veya var olanlarda büyüme gerçekleşmesi - Kandaki plazma hücre oranında %50'den fazla artış olması
Klinik olarak nüks	Aşağıdakilerden en az biri ; - Yeni oluşan plazmositom veya kemik lezyonları - Var olan plazmasitom veya kemik lezyonlarının yarıçapında en az %50 oranında (en az 1cm) - Hiperkalsemi (11,5 mg/dL) - Hemoglobinde azalma ≥ 2gr/dL - Kreatinin değerinde ≥ 2mg/dL artış
Tam yanıtli hastada nüks	Aşağıdakilerden en az biri ; - İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteininin tekrar ortaya çıkması - Kemik iliğinde %5'den fazla plazma hücresinin saptanması - Herhangi bir progresyon belirtisinin saptanması (yeni plazmasitom, hiperkalsemi veya litik lezyon varlığı gibi)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Erişkin Hematoloji Polklinikği'ne 1 Ocak 2013-31 Mayıs 2021 tarihleri arasında başvuran, 18 yaşın üzerindeki, flow sitometri raporları mevcut olan yeni tanı almış multipl myelom hastaları dahil edilmiştir.

3.2. Çalışma Tasarımı ve Yöntemi

Çalışma 1 Ocak 2013-31 Mayıs 2021 tarihleri arasında hastanemiz erişkin hematoloji polklinikğine başvuran hastaların veri tabanındaki laboratuvar sonuçları, flow sitometri sonuçları ve görüntüleme tetkik sonuçları ile demografik özellikleri incelenerek yapılmıştır. Hastalara malignite tanısı biyopsi sonuçlarına göre konulmuştur. Çalışma retrospektif bir araştırmadır.

Çalışmada hastanemiz laboratuvarının referans aralığına göre değerlendirme yapılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, tanı anındaki semptomları, hemoglobin, kalsiyum, kreatinin, albumin ve litik lezyon varlığı, C-reaktif protein ve beta-2 mikroglobulin değerleri, flow sitometri sonuçları, nakil yapılması değerlendirilmiştir. Laktik dehidrogenaz tetkiki ve sitogenetik çalışmalar her hastada olmadığından hastalarımızda ISS skorlaması kullanılmıştır.

Flow sitometrideki özellikle CD19, CD38 ve CD56 düzeylerinin seviyesine göre hastalar gruplandırılmıştır. CD19 seviyesine göre hastalar düşük pozitif, orta pozitif, yüksek pozitif ve negatif ; CD38 ve CD56 seviyelerine göre de düşük pozitif, yüksek pozitif ve negatif olarak çalışılması planlanmıştır. Flow sitometrideki antijen seviyeleri ve diğer verilerle sağkalım arasındaki ilişki çalışmamızda değerlendirilmiştir. Hastanemizde tanı konulmamış olan, 18 yaşın altındaki hastalar ve tanı anında flow sitometri sonuçları mevcut olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS 21.0 istatistik paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans tabloları ve yüzde değerleri ile verilmişken, nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ise ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum gibi istatistikler ile verilmiştir. Çalışma grubunda yer alan bireylere ait iki grup karşılaştırması parametrik olmayan testlerden olan Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Benzer şekilde hastalardan elde edilen bulgular doğrultusunda Kaplan-Meier analizi ile ortalama ve medyan sağkalım tabloları oluşturulmuş ve sağkalım sürelerinin faktör düzeylerine göre farklılık gösterip göstermediğine Log-Rank testi ile karar verilmiştir. Tüm analizler için önem seviyesi $\alpha=0.05$ alınmıştır.

3.4. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Etik kurul onayı Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan alınmıştır (Etik Kurul Karar No: 2023/22). Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

3.5. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilere erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Çalışmada oluşan tüm kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır. Çalışma için ek bütçe ayrılmamıştır.

3.6. Araştırma Ön Denemesi

Çalışmanın kayıtlara dayalı retrospektif bir araştırma olması nedeniyle ön deneme yapılmamıştır ancak hastane kayıt sistemiyle ilgili teknik bilgiler ve hasta kayıtlarına erişim durumu araştırma kapsamı açısından tez sahibi araştırma görevlisi ve ilgili danışman öğretim üyesi tarafından araştırma öncesi değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Polikliniği'ne başvuran MM tanısı konmuş 87 hastaya ait ölçümler elde edilerek veriler özetlenmiştir. Kliniğe başvuran hastaların 45'i (%51.7) erkek ve 42'si (%48.3) kadındı. Hastaların 42'si (%48.3) 65 yaşın altında idi. Bu hastalardan 50 yaş ve altındaki hasta sayısı 7 (%8), 51-65 yaş arası hasta sayısı 35 (%40.2) idi. 65 yaşından büyük hasta sayısı ise 45 (%51.7) idi.

Tablo 13: Başvuru anında hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Hastalar	n (%)
Erkek hasta sayısı	45 (%51.7)
Kadın hasta sayısı	42 (%48.3)
≤ 50 yaş hasta sayısı	7 (%8)
51-65 yaş hasta sayısı	35 (%40.2)
> 65 yaş hasta sayısı	45 (%51.7)
Hastaların yaş ortalaması	65.76 (±11.00)
Erkek hastaların yaş ortalaması	66.02 (±11.17)
Kadın hastaların yaş ortalaması	65.48 (±10.96)
Ortanca görülme yaşı (minimum-maksimum)	66 (35-89)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 17'sinde (%19,5) kronik böbrek yetmezliği, 4'ünde (%4.6) konjestif kalp yetmezliği, 29'unda (%33.3) koroner arter hastalığı, 56'sında (%64.4) hipertansiyon, 16'sında (%18.4) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), 30'unda (%34.5) diyabetes mellitus, 18'inde (%20.7) astım, 1'inde (%1.1) hiperlipidemi ve 35'inde (%40.2) vasküler sistem, endokrinolojik sistem, romatolojik sistem, psikiyatrik sistem ve nörolojik sistem ile ilgili olmak üzere en az 1 tane ek hastalık olduğu belirlendi. Hastaların 7 (%8.05)' sinde ise hiçbir ek hastalık yok idi. Hastaların komorbiditeleri Tablo- 14'te verilmiştir.

Tablo 14: Hastalara ait komorbidite verileri

Hastalık	n (%)
Kronik Böbrek Yetmezliği	17 (%19.5)
Konjestif Kalp Yetmezliği	4 (%4.6)
Koroner Arter Hastalığı	29 (%33.3)
Hipertansiyon	56 (%64.4)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	16 (%18.4)
Diyabetes Mellitus	30 (%34.5)
Astım	18 (%20.7)
Hiperlipidemi	1 (%1.1)
Diğer	35 (%40.2)
Ek Hastalık Olmayan	7 (%8.05)

Tanı anındaki laboratuvar ölçümleri analiz edildi. Analiz sonucunda 42 (%48.3) hastadan serum CRP ölçümlerinin alınmadığı görüldü. CRP ölçümü alınan 45 (%51.7) hastanın CRP ortalaması 27.55 ($\pm$ 37.01) olarak bulundu. Sırasıyla, hemoglobin ortalaması 9,48 ($\pm$ 1,70), kalsiyum ortalaması 9,91 ($\pm$ 1,51), albumin ortalaması 3,43 ($\pm$ 0,68), kreatinin ortalaması 1,97 ($\pm$ 1,89) ve β -2 mikroglobulin ortalaması 6.07 ($\pm$ 4.80) olarak bulundu. 87 hastanın laboratuvar verileri Tablo 15’te; myelom tanımlayıcı olayların verileri ise Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 15: Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Ölçümleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama ($\pm$ St.Sapma)
Hemoglobin	6,30	13,50	9,48 (1,70)
Kalsiyum	7,60	14,70	9,91 (1,51)
Albumin	1,60	4,70	3,43 (0,68)
Kreatinin	0,50	11,20	1,97 (1,89)
CRP	0.39	175	27.55 (37.01)
β -2 mikroglobulin	1.81	40.00	6.07 (4.80)

Tablo 16: Myelom Tanımlayıcı Olayların Oranı

Hemoglobin<10 gr/dL	Kalsiyum >11 mg/dL	Kreatinin >2 mg/dL	Litik Lezyon
55 (%63.2)	16 (%18.4)	23 (%26.4)	49 (%56.3)

Hastaların 15'inde (%17.2) düşük kalsiyum, 50'sinde (%57.5) normal aralıkta kalsiyum ve 22'sinde (%25.3) ise yüksek kalsiyum ölçüldü. Kreatinin değerleri ise 49 (%56.3) hastada normal aralıkta iken 37 (%42.5) hastada yüksek kreatinin ve 1 (%1.1) hastada ise düşük kreatinin ölçüldü. Hastaların 83'ünde (%95.4) düşük hemoglobin ve 4'ünde (%4.6) ise normal düzeyde hemoglobin ölçüldü.

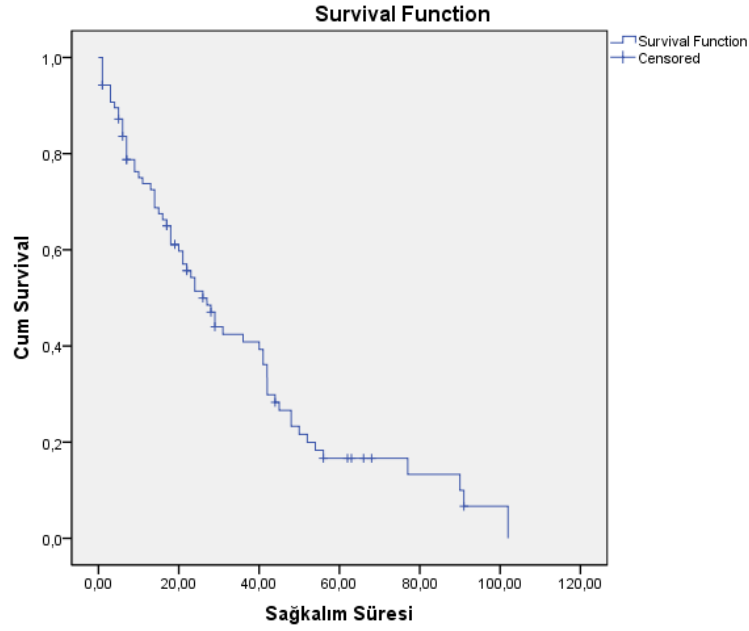
Tablo 17: Çalışma grubunun hiperkalsemi, anemi ve böbrek yetmezliği yönünden taranması

	Düşük	Normal	Yüksek
Kalsiyum	15 (17.2)	50 (57.5)	22 (25.3)
Kreatinin	1 (1.1)	49 (56.3)	37 (42.5)
Hemoglobin	83 (95.4)	4 (4.6)	-

(Kalsiyum : 8.6-10.5, Kreatinin : 0.7 - 1.4, Hemoglobin : 12.5-16.3)

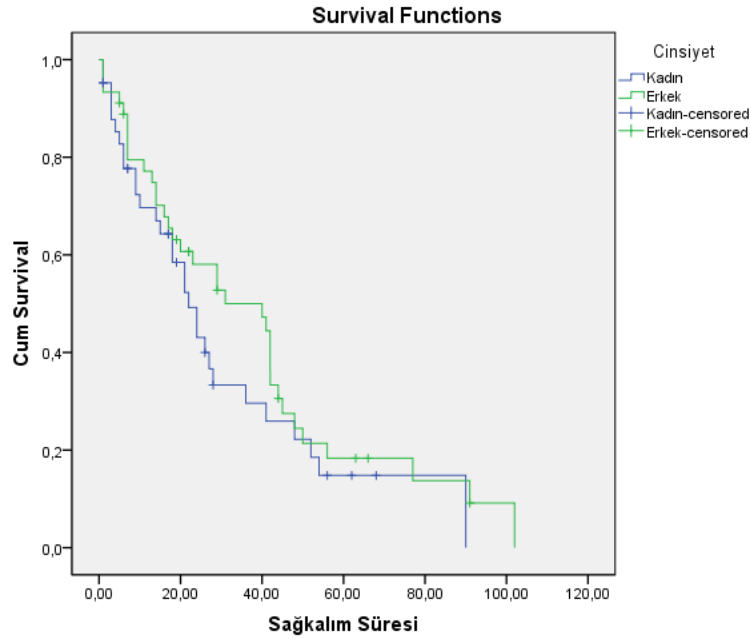
Hastaların izlenme süresi ortalama 27 ay ve medyan 21 ay (min 1- max 102 ay) olarak hesaplandı. İzleme süresi sonunda hastaların 22'sinin (%25.3) sağ kaldığı ve 65'inin (%74.7) ise öldüğü görüldü. Hastaların ortalama sağkalım süresi 35.11 ay (GA:28.10-42.13) ve medyan sağkalım süreleri 26 ay (GA:19.33-32.67) olarak bulundu. Tüm hastalara ait sağkalım grafiği Şekil 16 ile verilmiştir.

Şekil 16: Tüm Hastalara Ait Genel Sağkalım Grafiği



Erkek hastaların medyan sağkalım süreleri 31 ay (10,7-51,3) ve kadın hastaların medyan sağkalım süreleri 22 ay (15,6-28,4) idi. Cinsiyete göre sağkalım süreleri açısından anlamlı fark bulunmadığı ($p=0.269$) saptandı (Tablo- 18). Cinsiyete göre sağkalım grafiği Şekil 17’de verilmiştir.

Şekil 17: Cinsiyete Göre Sağkalım Grafiği

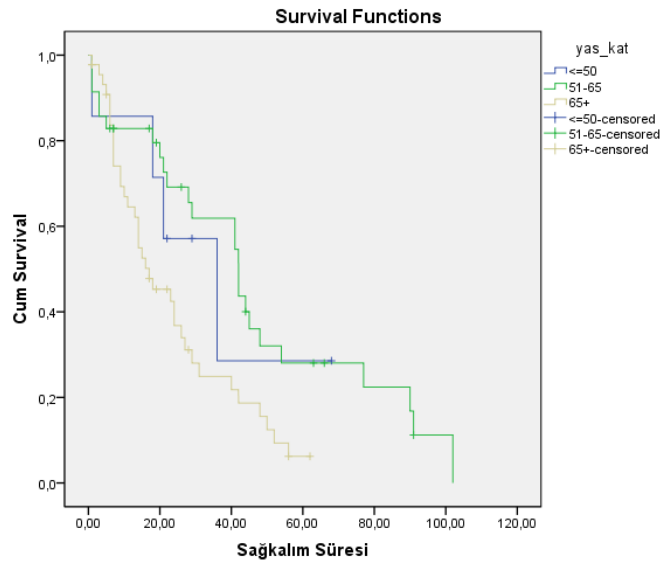


Tablo 18: Cinsiyete Göre Sağkalım Süreleri

Cinsiyet	Ortalama			Medyan			P-Value
	Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
Kadın	31,3	5,0	21,5-41,2	22,0	3,3	15,6-28,4	0.269 ^a
Erkek	38,1	5,0	28,4-47,9	31,0	10,4	10,7-51,3	
Toplam	35,1	3,6	28,1-42,1	26,0	3,4	19,3-32,7	

a.Log Rank Test

50 yaşından küçük bireylerde ortalama sağkalım süresi 35.4 ay (GA:15,9-54,9) medyan sağkalım süresi 36 ay (GA: 13,1-58,9), 51-65 yaş arası bireylerin ortalama sağkalım süresi 46,2 ay (GA: 34,1-58,3) medyan sağkalım süresi 42 ay (GA: 29,1-54,9) ve 65 yaş üstü bireylerin ortalama sağkalım süresi 23,4 ay (GA: 17,8-29,1) medyan sağkalım süresi 17,0 ay (GA: 9,3-24,7) olarak bulundu. Yaş kategorilerine göre sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu ($p=0.014$) saptandı (Tablo 19). 65 yaş üstü bireylerin sağkalım süresi diğer yaş gruplarına göre anlamlı derecede daha düşüktü. Yaşa göre sağkalım grafiği Şekil 18 ile verilmiştir.

**Şekil 18:** Yaşa Göre Sağkalım Grafiği

Tablo 19: Yaş Kategorilerine Göre Sağkalım Süreleri

Yaş	Ortalama			Medyan			P-Value
	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	
≤50	35,4	9,9	15,9-54,9	36,0	11,7	13,1-58,9	0.014**
51-65	46,2	6,2	34,1-58,3	42,0	6,6	29,1-54,9	
>65	23,4	2,9	17,8-29,1	17,0	3,9	9,3-24,7	
Toplam	35,1	3,6	28,1-42,1	26,0	3,4	19,3-32,7	

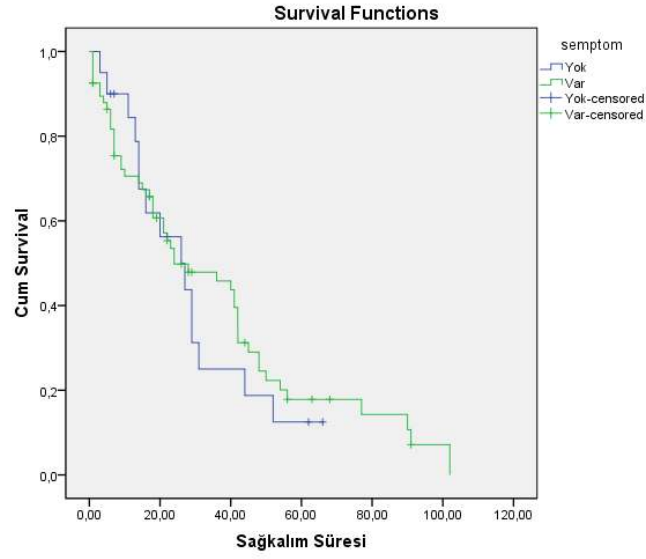
a. Log Rank test

Hastaların 67'sinde (%77) semptom var iken 20'sinde (%23) ise semptom yoktu. Semptom olan hastaların ortalama sağkalım süresi 36.10 ay (GA:27.86-44.35) medyan sağkalım süresi 24 ay (GA:4.36-43.64) olarak bulundu. Semptom olmayanlarda ortalama sağkalım süresi 28.5 ay (GA:19.6-37.3) medyan sağkalım süresi ise 26 ay (GA:12.9-39.1) olarak bulundu. Semptom göstermenin sağkalım üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığı (p=0.647) görüldü (Tablo 20). Semptom durumlarına göre sağkalım grafiği Şekil 19 ile verilmiştir.

Tablo 20: Semptom Gösterme Durumlarına Göre Sağkalım Süreleri

Semptom	Ortalama			Medyan			P-Value
	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	
Yok	28,5	4,5	19,6-37,3	26,0	6,7	12,9-39,1	0.647 ^a
Var	36,1	4,2	27,9-44,4	24,0	10,0	4,4-43,6	
Toplam	35,1	3,6	28,1-42,1	26,0	3,4	19,3-32,7	

a. Log Rank Test



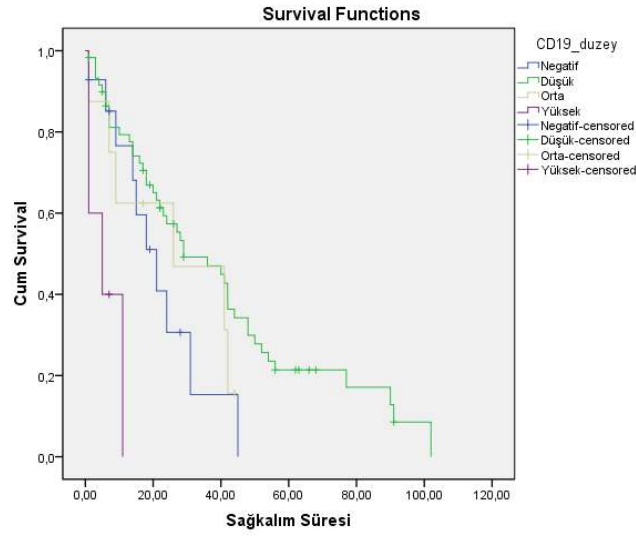
Şekil 19: Semptom Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

CD19 değeri <15 olan hastalar düşük pozitif, 15-50 arasında olanlar orta pozitif ve > 50 olanlar yüksek pozitif olarak değeriendirildi. Hastaların 14'ü (%16.1) CD19 negatif, 60'ı (%69) düşük pozitif, 8'i (%9.2) orta pozitif ve 5'i (%5.7) de yüksek pozitif olarak belirlendi. Yüksek pozitif CD19 düzeyine sahip hastalarda ortalama sağkalım süresi 5.8 ay (GA: 1.3-10.3), medyan sağkalım süresi 5.0 ay (GA: 0.0-13.6) olarak bulundu. Yüksek pozitif CD19 olanların sağkalım süreleri diğer CD19 düzeylerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 21). Şekil 20 ile hastaların CD19 düzeylerine göre sağkalım grafikleri verilmiştir.

Tablo 21: CD19 Düzeylerine Göre Sağkalım Süreleri

CD19	Ortalama			Medyan			P-Value
	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	
Negatif	21,5	4,1	13,4-29,7	21,0	4,7	11,8-30,2	0.000 ^{a*}
Düşük P.	39,9	4,4	31,2-48,6	29,0	8,5	12,3-45,7	
Orta P.	26,0	6,1	14,2-37,9	26,0	19,1	0,0-63,4	
Yüksek P.	5,8	2,3	1,3-10,3	5,0	4,4	0,0-13,6	
Toplam	35,1	3,6	28,1-42,1	26,0	3,4	19,3-32,7	

a. Log Rank Test



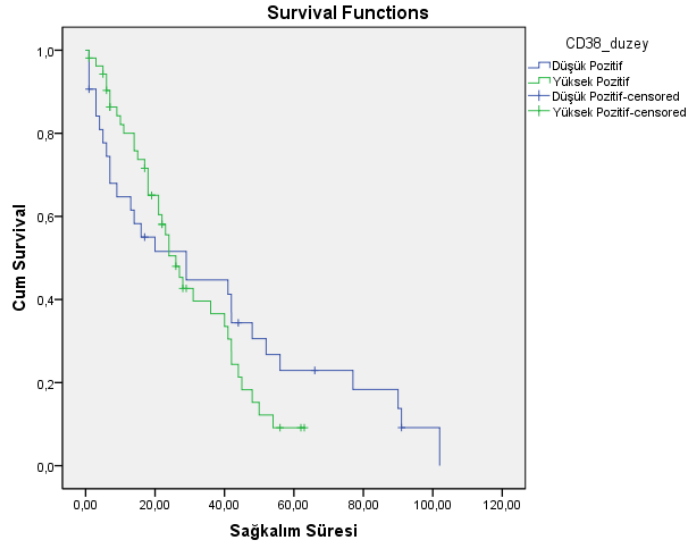
Şekil 20: CD19 Düzeyine Göre Göre Saġkalım Grafiġi

CD38 deġeri <40 olan hastalar düşük pozitif, ≥ 40 olan hastalar ise yüksek pozitif olarak deġerlendirildi. Hastaların 32'sinde (%36.8) CD38 düşük pozitif, 54'ünde (%62.1) de yüksek pozitif olarak ölçüldü. 1 (%1.1) hastada ise CD38 ölçümü yapılmadı. CD38 düzeyi düşük pozitif olan hastaların ortalama saġkalım süresi 37 ay (GA: 24.4-49.7) medyan saġkalım süresi 29.0 ay (GA: 6.7-51.3); CD38 düzeyi yüksek olan hastaların ortalama saġkalım süresi 29.3 ay (GA: 24.1-34.6) medyan saġkalım süresi 26.0 ay (20.3-31.7) olarak hesaplandı. CD38 pozitif olan hastaların düşük ya da yüksek olmasının saġkalım süreleri üzerinde anlamlı farka ($p=0.533$) yol açmadığı görüldü (Tablo 22). Şekil- 21 ile hastaların CD38 düzeylerine göre saġkalım grafikleri verilmiştir.

Tablo 22: CD38 Düzeylerine Göre Saġkalım Süreleri

CD38	Ortalama			Medyan			P-Value
	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	
Düşük P.	37,0	6,5	24,4-49,7	29,0	11,4	6,7-51,3	0.533 ^a
Yüksek P.	29,3	2,7	24,1-34,6	26,0	2,9	20,3-31,7	
Toplam	34,6	3,5	27,7-41,6	26,0	3,4	19,4-32,6	

a. Log Rank Test



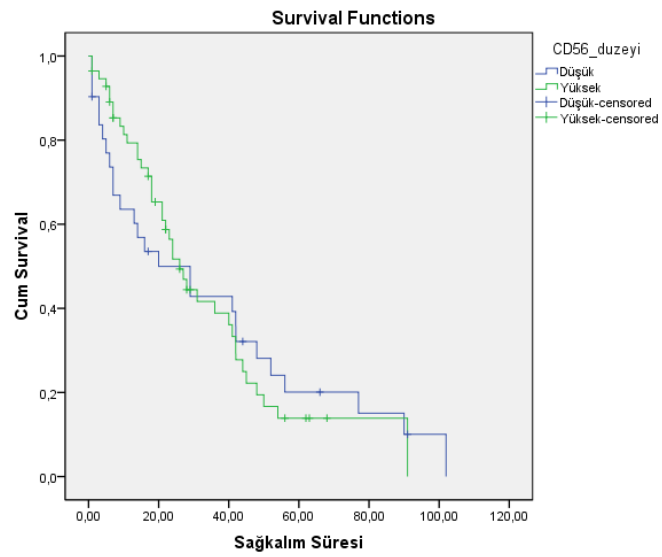
Şekil 21: CD38 Düzeylerine Göre Sağkalım Grafiği

CD56 değeri <40 olan hastalar düşük pozitif, ≥ 40 olan hastalar ise yüksek pozitif olarak değerlendirildi. Hastaların 31'inde (%35.6) CD56 düzeyi düşük pozitif ve 56'sında (%64.4) da yüksek pozitif olarak ölçüldü. CD56 düşük pozitif olan bireylerde ortalama sağkalım süresi 35.1 ay (GA: 22.6-47.7) medyan sağkalım süresi 20.0 ay (GA:0.8-39.2), yüksek pozitif olanlarda ortalama sağkalım süresi 34.3 ay (GA:26,3-42,4) medyan sağkalım süresi 26.0 ay (GA:20.1-31.9) olarak bulundu. CD56 pozitif olan hastaların düşük ya da yüksek düzeye sahip olmasının sağkalım süresi üzerine anlamlı etkisi olmadığı ($p=0.938$) görüldü (Tablo 23). Şekil 22 ile hastaların CD56 düzeylerine göre sağkalım grafikleri verilmiştir.

Tablo 23: CD56 Düzeylerine Göre Sağkalım Süreleri

CD56	Ortalama			Medyan			P-Value
	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	
Düşük P.	35,1	6,4	22,6-47,7	20,0	9,8	0,8-39,2	0.938 ^a
Yüksek P.	34,3	4,1	26,3-42,4	26,0	3,0	20,1-31,9	
Toplam	35,1	3,6	28,1-42,1	26,0	3,4	19,3-32,7	

a. Log Rank Test

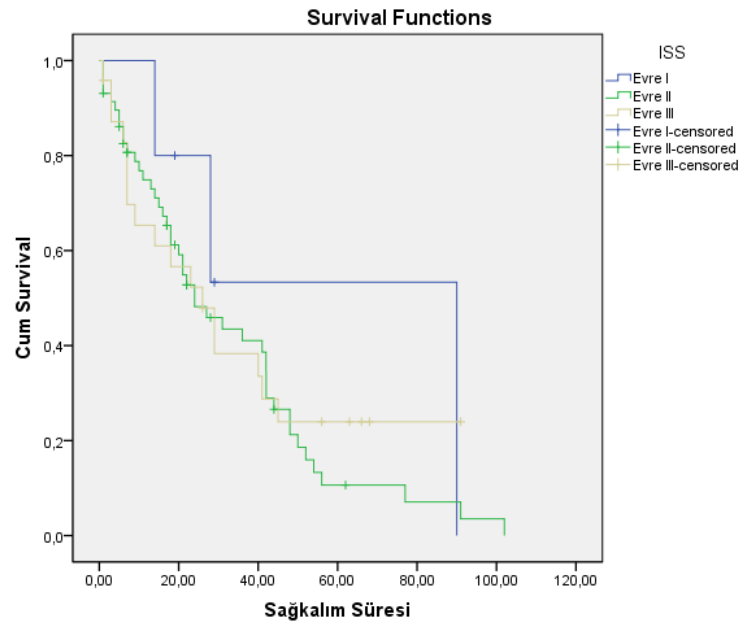
**Şekil 22:** CD56 Düzeylerine Göre Sağkalım Grafiği

Hastalardan elde edilen ölçümler sonucunda ISS'e göre hastaların 5'i (%5.7) Evre I, 58'i (%66.7) Evre II ve 24'ü de (%27.6) Evre III olarak sınıflandırıldı. Hastalık evrelerine göre sağkalım süreleri arasında anlamlı fark ($p=0.631$) bulunamadı (Tablo 24). Şekil 23 ile hastaların ISS evresine göre sağkalım grafikleri verilmiştir.

Tablo 24: ISS Skoruna Göre Sağkalım Süreleri

ISS Skoru	Ortalama			Medyan			P-Value
	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	
Evre I	58,3	20,5	18,1-98,4	90,0	0,0	-	0.631 ^a
Evre II	32,4	3,8	24,9-40,0	24,0	5,0	14,2-33,8	
Evre III	36,0	7,1	22,2-49,8	26,0	6,3	13,7-38,3	
Toplam	35,1	3,6	28,1-42,1	26,0	3,4	19,3-32,7	

a. Log Rank Test

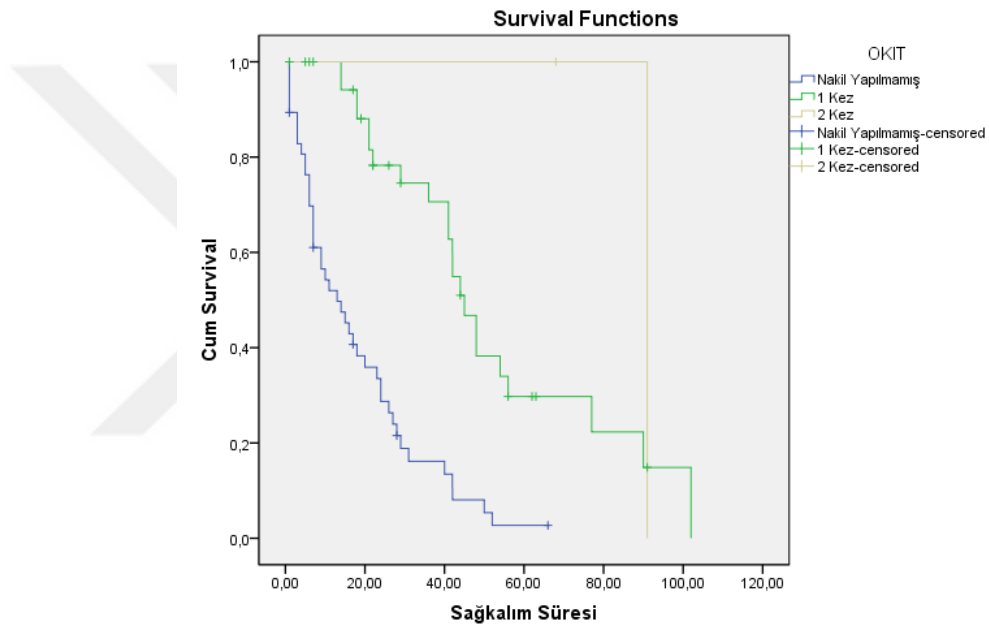
**Şekil 23:** ISS Skoruna Göre Sağkalım Grafiği

Hastaların 47'sine (%54) hiç nakil yapılmadığı, 38'ine (%43.7) 1 kez nakil yapıldığı ve 2'sine (%2.3) de 2 kez nakil yapıldığı görüldü. Hiç nakil olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi 18.2 (GA: 13.4-23.0) medyan sağkalım süresi 13.0 (GA: 5.5-20.5); 1 kez nakil yapılan hastaların ortalama sağkalım süresi 53.0 (GA: 41.7-64.2) medyan sağkalım süresi 45.0 (GA:39.6-50.4) ve 2 kez nakil olan hastaların ortalama ve medyan sağkalım süresi 91.0 ay olarak bulundu. Hastaların nakil durumlarına göre sağkalım süreleri arasında anlamlı fark ($p=0.000$) bulundu (Tablo 25). Buna göre nakil olan kişilerin sağkalım sürelerinin arttığı görüldü. Şekil 24 ile hastaların nakil durumlarına göre sağkalım grafiği görülmektedir.

Tablo 25: Hastalara Nakil Yapılma Durumlarına Göre Sağkalım Süreleri

OKIT	Ortalama			Medyan			P-Value
	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	
Nakil Olmayan	18,2	2,5	13,4-23,0	13,0	3,8	5,5-20,5	0.000 ^{a*}
1 Kez	53,0	5,7	41,7-64,2	45,0	2,8	39,6-50,4	
2 Kez	91,0	0,0	91,0-91,0	91,0	.	.-.	
Toplam	35,1	3,6	28,1-42,1	26,0	3,4	19,3-32,7	

a. Log Rank Test

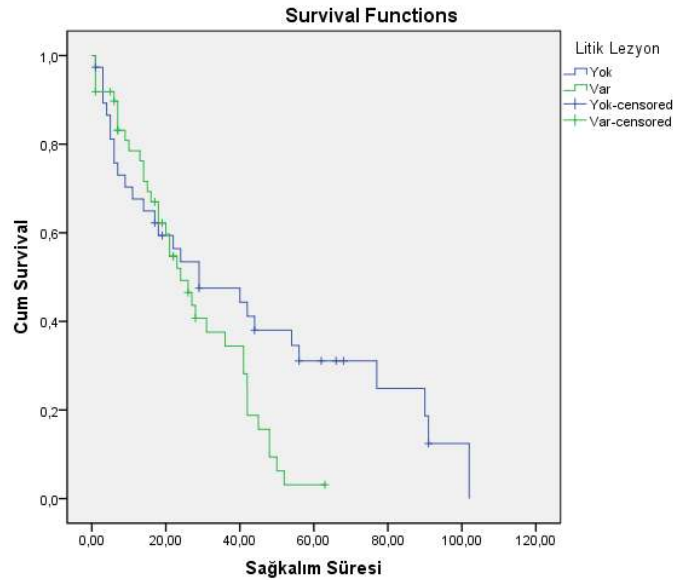
**Şekil 24:** OKIT durumlarına göre Sağkalım Grafiği

Yapılan görüntüleme çalışmalarında hastaların 38'inde (%43.7) litik lezyon olmadığı ve 49'unda (%56.3) ise litik lezyon olduğu görüldü. Litik lezyon olmayanların ortalama sağkalım süresi 42.7 ay (GA: 30.1-55.2) medyan sağkalım süresi 29.0 ay (GA: 4.5-53.5); litik lezyon olanların ise ortalama sağkalım süresi 27.0 ay (GA: 21.9-32.0), medyan sağkalım süresi 24.0 ay (GA: 17.4-30.6) olarak bulundu. Litik lezyon durumunun sağkalım süreleri üzerinde anlamlı bir farka ($p=0.054$) yol açmadığı görüldü (Tablo 26). Şekil 25 ile hastaların litik lezyon varlığına göre sağkalım grafiği görülmektedir.

Tablo 26: Litik Lezyon Durumuna Göre Sağkalım Süreleri

Litik Lezyon	Ortalama			Medyan			P-Value
	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	Tahmin	Standard Sapma	%95 Güven Aralığı	
Yok	42,7	6,4	30,1-55,2	29,0	12,5	4,5-53,5	0.054 ^a
Var	27,0	2,6	21,9-32,0	24,0	3,4	17,4-30,6	
Toplam	35,1	3,6	28,1-42,1	26,0	3,4	19,3-32,7	

a. Log Rank Test



Şekil 25: Litik Lezyon Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

5. TARTIŞMA

Multipl myelom, anemi, kemik ağrıları, kırıkları ile sonuçlanan kemik iliği infiltrasyonu ve yaygın iskelet destrüksiyonu ile karakterize, tipik olarak immunglobulin üreten bir plazma hücre malignitesidir (3, 6). Non-sekretuar myelomlar hariç serum veya idrarda M protein varlığı, %10'dan fazla klonal plazma hücresinin varlığı multipl myelom hastalığını tanımlamaktadır (1). Hematolojik malignitelerin yaklaşık %17'sini ve dünya üzerindeki tüm malignitelerin %1-2'sini oluşturmaktadır (3). Genelde ileri yaşlarda sık görülmesine rağmen 40 yaş öncesinde de görülebilmektedir (7, 8).

CD molekülleri hastalıkların patolojisinde, hücre tipinin ve farklılaşma basamaklarının belirlenmesinde rol oynamaktadır. Yapılan araştırmalarda multipl myelom hastalığının tespitinde, patogenezinin aydınlatılmasında, risk sınıflandırmasının yapılmasında, hastalık prognozu üzerinde fikir sahibi olunmasında ve monoklonal antikor tedavilerinin standardize edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (77).

Son yıllarda myelom üzerindeki farkındalığın artması, patolojisinin aydınlatılması ve teşhisin erken konulması sonucu sağ kalım sürelerinde uzama elde edildiği fark edilmiştir. Ancak multipl myelomda gelişen ilaç teknolojilerine rağmen halen tam yanıt sağlanamamaktadır. Remisyon tam anlamıyla sağlanamadığından nüks eden myelomların tedavisi için çalışmalar halen devam etmektedir. Sağkalım süresini uzatma ve karşılaşılan ilaç direncini yenmek amacıyla tümör antijen spesifikliğine sahip yeni antijen reseptörü elde edilmesi üzerine myelom genetiğindeki çalışmaların sayısı artmaktadır.

15 yıldan uzun süredir multipl myelom ile ilgili immunfenotipik çalışmalar devam etmektedir. Flow sitometri yöntemi normal plazma hücrelerinin, reaktif plazma hücrelerinin ve malign plazma hücrelerinin ayrımında, hastalığın prognozu üzerinde fikir sahibi olunmasında, minimal rezidüel hastalığın değerlendirilmesinde ve hastalığın tedavisi üzerinde yeni çalışmalara ışık tutulmasında da rol oynamaktadır (98, 103, 104). Ayrıca hastalığın kliniği üzerinde de araştırmacılara yol gösterici olmaktadır.

Bizim çalışmamızdaki başlıca amacımız, flow sitometrinin myelom hastalığının prognozu üzerindeki önemine vurgu yapmak ve hastalığın tedavisi üzerindeki çalışmalara

ışık tutmak hedeflenmiştir. Bu amaç doğrultusunda hastanemiz erişkin hematoloji polikliniğinde yeni tanı almış myelom hastalarını retrospektif olarak inceledik.

Bir hastalığın tedavi edilmesinden önce en önemli olay bu hastalığa doğru tanının konulabilmesidir. Geçmişten günümüze tanı ve tedavi yöntemleri gelişim göstermektedir. Tanı konulmada kullanılan testlerin kalitesinde artış olmaktadır. Multipl myelom tanısının konulmasında başlıca en önemli yöntemler laboratuvar verileri ve bunlara ek olarak flow sitometridir.

Çalışmamızda ilk hedefimiz flow sitometrinin hastalığın prognozu üzerindeki etkisini incelemektir. Flow sitometri yardımıyla, immünohistokimya veya immünofloresan üzerinde bir kappa veya lambda hafif zincirleri gösterilerek klonalite oluşturulmalıdır. Tanımlanan klonal plazma hücrelerinin yüzdesi, teşhis olasılığını etkilemektedir. Eğer oran yüzde 60 ve üzerinde ise, diğer bulgulara bakılmadan multipl myelom tanısı konulabilmektedir (40).

Multipl myelomda prognoz üzerine yapılan çalışmalarda flow sitometri önemli bir yere sahiptir. Bu hastalığın objektif olarak değerlendirilebilmesi için birçok risk sınıflandırması tanımlanmıştır. En önemlisi R-ISS risk sınıflandırma sistemidir. Ayrıca hastalar üzerinde yapılan kromozomal gen tayini de yer almaktadır. Ancak bu tetkikler ulaşılması zor ve pahalı araştırma yöntemleridir.

Uluslararası çalışma grupları tarafından belirlenen risk sınıflandırmalarının aksine flow sitometri ile de subjektif değerlendirmelerin yapılabileceği düşünülmektedir. Hem ucuz hem de ulaşılmasının kolay olması ve en önemlisi de girişimsel olmayan bir yöntem olması araştırmacılara avantaj sağlamaktadır. Avantajlarının ön planda olmasından dolayı flow sitometri üzerine birçok çalışma bu zamana kadar yapılmış ve halen de yapılmaktadır. Ancak bu çalışmalarda Mateo ve arkadaşlarının da belirttiği gibi çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (105).

Flow sitometri üzerine yapılan çalışmaların temelini 1993 yılında yapılan Witzig ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu çalışma oluşturmaktadır (106). Lebel ve arkadaşlarının 2022 senesinde yayınlanan bir makalesinde de flow sitometrideki markerların multipl myelomun takip ve tedavisine ışık tutmasından bahsedilmişti (107). Ayrıca Riebl ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada olduğu gibi Montero ve arkadaşlarının ve

Nowakovski ile arkadaşlarının çalışmalarında da flow sitometrilerin öneminden bahsedilmişti (99, 108, 109).

Gonsalves ve arkadaşları ile Vagnoni ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda da insan dolaşımında yer alan plazma hücrelerinin flow sitometri yöntemi ile değerlendirilmesinin sağ kalım ve prognoz üzerinde etkili olabileceği saptanmıştı (110, 111). Zheng ile arkadaşlarının (112) ve diğer araştırmacıların da belirttiği gibi biz de flow sitometrinin multipl myelom hastalığı prognozunda önemli bir yeri olduğunu düşünmekteyiz.

Flow sitometrilere, antijeni ifade eden hücrelerin belli bir oranı bu hücrelerin malign veya normal plazma hücresi olduğunu ifade etmektedir. Belli bir eşik değerin üzerindeki değerler pozitif, altında kalan değerler ise negatif olarak değerlendirilmektedir (113-115). Biz de çalışmamızda CD pozitifliği ve negatifliğini belli bir eşik değere göre tanımladık. Ancak eşik değerinin farklılık göstermesi sonuçların değişmesine neden olabilmektedir. Her ne kadar belli bir eşik değeri belirlenemese bile flow sitometrinin multipl myelom hastalığının prognozu üzerinde önemli olduğu araştırmacıların ortak fikridir.

CD19 ve CD56 antijenleri, normal ve anormal plazma hücreleri arasında ayırım yapılmasına olanak sağlamaktadır (98). Literatür taraması yaptığımızda ve hastanemizdeki veriler ile mevcut olan flow sitometri markerları da göz önünde bulundurulduğunda özellikle CD19, CD38 ve CD56 üzerinden bir araştırma gerçekleştirdik. Hastaları seviyelerine göre gruplandırdık ve sağ kalımlarını inceledik.

CD19 değeri <15 olan hastaları düşük pozitif, 15-50 arasında olanları orta pozitif ve > 50 olanları yüksek pozitif olarak; CD38 değeri <40 olan hastaları düşük pozitif, ≥40 olan hastaları ise yüksek pozitif olarak ve CD56 değeri <40 olan hastaları düşük pozitif, ≥40 olan hastaları ise yüksek pozitif olarak değerlendirdik. Çalışmamızda özellikle CD19 düzeyine göre hastaların sağkalımı arasında anlamlı ilişki saptadık. Yüksek pozitif CD19 olanların sağkalım sürelerini diğer CD19 düzeylerine göre anlamlı derecede düşük bulduk.

2008 senesinde Mateo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada az sayıda CD19 pozitifliği saptanan hasta olmasına rağmen negatif olan hastalara göre ortalama sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süreleri daha kısa bulunmuştu (113).

2012 senesinde Cannizzo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada CD19 pozitif multipl myelom hastalarının ortalama sağ kalım sürelerinin negatif olanlara göre yaklaşık 1-2 yıl daha kısa olduğu saptanmıştı (116). Paiva ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da CD19 pozitifliği olan hastaların ortalama sağkalım süreleri daha kısa bulunmuştu (117).

Garfall ve arkadaşları CD19'un hedef molekül olarak belirlenmesinin myelom hastalığının prognozuna olumlu yönde katkıda bulunacağını ifade etmişti (118). Padda ve arkadaşları da Garfall'ın çalışmasıyla benzer veriler elde etmişti (119).

Hyun-Bae ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada, Avrupa Myelom Ağı'nın minimum olarak CD19, CD38, CD45, CD56 ve CD138 içeren flow sitometrilere prognoz ve risk sınıflandırmasında yol gösterici olabildiğini ve gereksiz maddi yükten kaçınabileceğini belirtmişti (120). Bu 5 yüzey antijeninin tespitini sağlayan flow sitometrilere yardımıyla prognoz üzerinde fikir sahibi olunabileceği de belirtilmiştir (120).

1999 yılında Mahmoud ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada CD19'un yeni bir tümör baskılayıcı gen ürünü olabileceği belirtilmişti (121). Kay ve arkadaşları da CD19 pozitifliğinin sağkalımı olumlu yönde etkilediğini saptamıştı (122).

Dragos ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da CD19'un prognoz üzerinde etkili olabileceği belirtilmiş olup önemine dikkat çekilmişti (123).

Literatür taraması yapıldığında bazı çalışmalarda CD19'un prognoz üzerinde etkisi olduğunun düşünülmediğini saptadık. Even-Zohar ve arkadaşları CD19 ve sağkalım arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptamamıştı (124).

Bezdekova ve arkadaşları da prognoz ve CD19 arasında ilişkinin net olarak saptanabilmesi için yeterli veriye ulaşamadıklarını belirtmişlerdi (125). Antijenler üzerine yapılan Shin ve arkadaşlarının çalışmasında ise CD 19'un prognoz üzerine etkisinden ziyade tanısal değer olmasından bahsedilmişti (126).

Yukarıda da belirtildiği gibi flow sitometri üzerine yıllardır yapılan bir çok çalışma mevcut ancak varılan sonuçlar birbiri ile çelişkilidir. Günümüze doğru yapılan çalışmalarda ise geçmiş yıllardan farklı sonuçlara varılması hem gelişen teknoloji hem de farkındalığın artması ile birlikte coğrafi şartlar ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki bir diğer parametre olan CD38 tüm hastalarımızda Albayrak ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi pozitif olarak sonuçlandı (127). Lebel ve arkadaşlarının da değindiği gibi, CD38 aslında plazma hücresinin benign veya malign olmasının ayırt edilmesinde değil; plazma hücresinin varlığının belirtilmesinde kullanılmaktadır (107). CD38'e karşı gelişen ilaç tedavilerinin myelom tedavisinde yeni bir çağ açtığını ancak prognoz üzerine bir yorumdan bahsedilemeyeceğini ifade etmişlerdi (107).

Donk ve Usmani'nin birlikte yürüttüğü çalışmada, multipl myelom hücrelerinin yüksek oranda CD38 eksprese ettiğinden bahsedilmişti (128). Ayrıca normal myeloid, hematopoetik olmayan bazı dokularda ve normal lenfoid hücrelerde de CD38'in düzeyinin daha düşük olduğundan da bahsedilmişti (128). Choudhry ve arkadaşları da plazma hücre diskrazisinin alt grubu olan multipl myelomda CD38 pozitifliğinin yüksek oranda olduğundan bahsetmişti (129).

Günümüzde halen devam etmekte olan çalışmalar mevcut olup 2020 senesinde yayınlanan bir çalışmaya göre anti-CD38 antikorlarının tedavi seçeneği olarak bulunması myelom hastalığının prognozunda iyileştirme sağlamıştır (130). İyileşme olmasına karşın halen erken yaşta ölümler mevcuttur.

Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer vakalarda olduğu gibi flow sitometrideki değerine göre yüksek pozitiflik oranı daha fazla olup tüm hastalarda CD38 pozitifliği mevcuttu. Çalışmamızda CD38'in düşük veya yüksek oranda pozitif olmasının sağkalım üzerinde bir etkisinin olduğuna dair herhangi bir veri saptanmadı.

Halbuki Arana ve arkadaşları CD38'in yüksek oranda pozitif olduğu hastalarda ortalama sağkalımı daha uzun bulmuştu (131). Atanackovic ve arkadaşları da CD38 düşüklüğünün sağkalımı azalttığı fikrindeydi (132). Literatürdeki bu çelişkiyi giderebilmek amacıyla bu alandaki çalışmaların artırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bir diğer önemli membran glikoproteini CD56'dır. CD56 glikoproteini bir nöral adhezyon molekülüdür. İnsanda yer alan normal plazma hücreleri tarafından eksprese edilmezler ancak multipl myelom hastalığında genellikle eksprese edilmektedir. CD56 oranı bizim çalışmamızdaki hastaların tamamında pozitif olarak sonuçlandı. Halbuki diğer çalışmalarda yaklaşık %60-75 oranında pozitiflik saptanmıştı.

Lebel ve arkadaşlarının çalışmasında belirtildiği gibi son yıllarda CD56 üzerine yapılan birçok çalışma vardı ancak sonuçlar birbiriyle çelişkiliydi (107). Kimi çalışmada iyi prognoz kimi çalışmada da kötü prognoz faktörü olarak belirtilmekteydi. Önceki belirteçlerde olduğu gibi mevcut olan bu çelişkinin giderilmesi için birçok merkezin ortak ve geniş çaplı çalışmalar yürütmesi gerektiği ve mevcut olan çalışmaların sayısının artırılması düşüncesindeyiz.

Literatür taraması yapıldığında, Pan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada CD56 pozitifliği olan vakaların daha uzun ortalama sağkalım sürelerinin olduğundan bahsedilmişti (94). Miyazaki ve Suzuki'nin çalışmasında da CD56 ekspresyonunun bu hastalardaki iyi prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmişti (133).

Multipl myelom hastalığı R-ISS evrelerine göre sınıflandırıldığında yarısından çoğunu Evre II oluşturmaktadır. Skerget ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada CD56 eksikliğinin Evre II multipl myelom hastalarında daha kötü progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili ancak daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olmadığı belirtilmişti (134). Multipl myelom hastalığında CD56'yı prognostik bir belirteç olarak değerlendirdiklerini ifade etmişlerdi (134). Koumpis ve arkadaşları da CD56 negatifliğini kötü prognoz olarak göstermesine rağmen sağkalım ile arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardı (135).

Okura ve arkadaşları CD56 negatifliğine sahip myelomlu hastaların ortalama sağkalımını pozitif olan hastalara göre daha düşük saptamışlardı (136). Geng ve arkadaşları da benzer sonuçlar elde etmişti (137).

CD56 bir adhezyon molekülü olup prognoz ile ilişkili olmasıyla birlikte tedavide kullanılan ilaçların etkisini de olumlu etkileyebildiği çalışmalarda belirtilmişti. Takashi ve arkadaşları ile Baughn ve arkadaşları benzer sonuçlara değinmiş olup proteozom inhibitör tedavisi ile CD56 arasındaki olumlu ilişkiden bahsetmişlerdi (138, 139).

Deceunynck ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da CD56 negatifliği kötü prognoz olarak değerlendirmişti (103). Li ve arkadaşları ile Sahara ve arkadaşları da benzer sonuçlar elde etmişlerdi (100, 140). El-Menshawry ve arkadaşları da CD56 negatifliğinin kötü prognostik faktör olarak kullanılabileceğini belirtmişti (141).

Geçmiş yıllardaki çalışmaların aksine günümüzde yapılan Cottini ve arkadaşlarının çalışmasında ise CD56 pozitifliğinin seviyesi >10'un üzerinde olduğunda kötü prognoza sebep olduğu belirtilmişti. CD56 seviyesi arttıkça da ortalama sağkalım süresinde düşüklüğe ve tedavilerde yanıtızlığın ortaya çıktığını ifade etmişlerdi (142). Chang ve arkadaşları da yapmış olduğu çalışmada CD56 negatifliğini kötü prognostik faktör olarak tespit etmemişlerdi (143). Literatürdeki diğer verilerle olan arasındaki farklılığı da hastalarına vermiş olduğu yüksek doz tedaviden dolayı olabileceğini düşündüklerini ifade etmişlerdi (143).

Yukarıdaki çalışmaların aksine CD56'nın prognoz üzerinde etkisi olmadığını ifade eden çalışmalar da vardı. Arana ve arkadaşları CD56'nın prognoz ile ilgili herhangi bir ilişkisine rastlamamışlardı (131). Mateo ve arkadaşları da bizim çalışmamızda olduğu gibi CD56'nın ortalama sağkalım ile herhangi bir ilişkisi olmadığından bahsetmişti (113).

Avrupa kıtasında yapılan bir çalışmaya göre de CD56 negatifliği ile kötü prognozun ilişkili olmadığı belirtilmişti (114). Kraj ve arkadaşları da benzer sonuçlar bulmuştu (144). Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre de CD56 ile prognoz arasındaki ilişkinin sadece Asya kıtasındaki hastalarda anlamlı olduğu saptanmıştı (145).

Hastanemizdeki flow sitometride her hastada çalışılmamış olan ancak literatürdeki çalışmalarda prognoz ile ilişkisinin olabileceği tahmin edilen 2 adet marker mevcuttu. Bunlar CD117 ve CD87'dir. CD117 malignite karakteri taşımayan plazma hücrelerinde eksprese edilmemektedir. Birçok çalışmada belirtildiği gibi Pan ve arkadaşları da CD117'nin prognoz üzerinde etkisinin olabileceğini düşünmekteydi (94). Benzer şekilde Li ve arkadaşları da CD117'nin hastalık üzerindeki etkisi ile tedavi seçimlerinde rol alabileceğini belirtmişti (146).

Zheng ve arkadaşları da CD117'nin araştırılması gerektiğini düşünmekteydi (112). Normal karakterdeki plazma hücrelerinde CD117 negatiftir. Multipl myelom hakkındaki araştırmalarda CD117 pozitifliği yaklaşık olarak %33 oranında saptanmıştır (147). Biz çalışmamızda teknik imkanlardan dolayı CD117 pozitifliği veya negatifliğini değerlendiremedik.

Zheng ve arkadaşlarının çalışmasındaki oran da geçmiş çalışmalarla tutarlı olarak saptanmıştı (112). Bu çalışmada CD56 negatifliği kötü prognoz olarak değerlendirilmişti.

Buna ek olarak da CD117 ve CD56'nın birlikte negatif olduğu vakalar daha kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştu. Literatürde yayınlanan birçok araştırmaya benzer olarak CD117 pozitifliğinin iyi prognoz olduğu belirtilmişti (94, 96, 112, 148-150).

Her ne kadar yukarıda bahsedilen birçok çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş olsa da karşıt fikirde olan araştırmacılar da literatürde vardı. Tang ve arkadaşları, CD117 pozitifliğini negatifliğine göre daha kötü olarak değerlendirmişti (151). Mateo ve arkadaşları da CD117 pozitifliğini daha kötü prognostik değer olarak değerlendirmişti (113).

Wang ve arkadaşları ise CD117 pozitifliği ve negatifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştı (152). Diğer çalışmalarda bulunan farkın da birçok kemoterapi ajanı kullanılmasından dolayı oluşan etki kombinasyonuna bağlı olabileceğini belirtmişti.

İlişki olduğunu düşünen araştırmacıların aksine Caltagirone ve arkadaşları ise CD45, CD20, CD117 veya CD56'nın tek başına ekspresyonu ile prognoz arasında herhangi bir ilişki saptamamıştı (153). CD19 pozitifliği ve CD117 negatifliğinin birlikte olduğu vakalarda genel sağkalım süresini daha kısa bulmuşlardı ancak progresyonsuz sağ kalım ile herhangi bir ilişki bulmamışlardı (153).

Bir başka marker olarak CD87'nin de prognoz üzerinde etkili olabileceğini düşünen araştırmacılar mevcuttu. Ancak biz çalışmamızda teknik yetersizlikten dolayı CD87'i değerlendiremedik. CD87 ürokinojen plazminojen aktivatör reseptörü olarak da bilinmektedir (154).

CD87'nin tüm myelom hastalarında eksprese edildiği ve olgunlaşma sürecinde rol aldığı düşünülmektedir (155, 156). Ülkemizde Kara ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ve Rawstron ile arkadaşlarının çalışmalarında da CD87'nin myelom hastalığının patogenezinde rol aldığı ifade edilmişti (157, 158).

Rigolin ve arkadaşları ile Luo ve arkadaşlarının benzer sonuçlara varmış olduğu iki çalışmada CD87 pozitifliğinin ekstrapedüller infiltrasyon ve kötü prognoz ile ilişki olabileceği belirtilmişti (155, 159).

Caers ve arkadaşlarının da çalışmasında belirttiği gibi flow sitometri ile ölçülen yüzey antijenlerinin patolojik tanımlama yapmasında subjektif değerlendirmeler mevcuttur (160). CD45'in literatürde en fazla tartışmaya sebep olan bir molekül olduğu ve kötü

prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (161). En geniş çapta yapılan Gonsalves ve arkadaşlarının bu çalışmasında eşik değer %20 olarak belirtilmişti (161).

Even Zohar ve arkadaşları da çalışmasında CD24 ile prognoz arasında olumlu bir ilişki olduğundan bahsetmişti (124).

Paiva ve arkadaşları ile Mateo ve arkadaşları da CD81 pozitifliğinin kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdi (113, 162).

Dragos ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada CD117 pozitifliğinin ve CD81 negatifliğinin iyi prognoza işaret ettiği gösterilmişti (123).

Multipl myelom tanısı konulduktan sonra tedavi kısmında hastanın performansına göre yol izlenmektedir. Tedavi yönetimini belirleyen en önemli unsur hastaların risk sınıflandırmasının doğru yapılmasıdır. Bu amaç doğrultusunda Uluslararası Myelom Çalışma Grubu tarafından ISS sınıflandırması oluşturulmuştur. Genetik testler ve laktik dehidrogenaz düzeyi de değerlendirmeye katıldığında R-ISS son dönemde oluşturulmuştur.

Hastanemizde sitogenetik testler ve laktik dehidrogenaz her hastaya çalışılmadığı için biz hastalarımızı ISS evresine göre değerlendirdik. Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık %5.7'si Evre I, %66.7'si Evre II ve %27.4'ü ise Evre III olarak tanımlandı. Ancak ISS evresine göre hastaların sağkalım süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bizim hastalarımızın çoğu Evre II ve III sınıfında yer almıştır. Hastaların ileri yaşta tanı almalarından dolayı düşük olan albumin düzeyine ve hesaplanan beta-2 mikroglobulin düzeyinin de yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kastritis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre, Evre I ve II grubundaki hastalar Evre III grubundakilere göre daha iyi sağkalım düzeylerine sahip olup aralarında anlamlı fark saptanmıştı (163). Greipp ve arkadaşlarının 10750 hastalık çalışmasında da ISS evrelemesi ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştı (164). Evre düzeyi arttığında sağ kalımın kısaldığı belirtilmişti. Ancak bizim çalışmamızda herhangi bir anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Geçmiş yıllardaki çalışmalar dahil literatür tarandığında multipl myelom tedavisinde en başarılı yöntemin kemik iliği transplantasyonu olduğu saptanmıştır. Kemoterapiler ve medikal tedaviler tek başına sağkalımı uzatmada etkisiz kalmaktadır. Gelişen ilaç teknolojisi

ve tıbbi yöntemlerle birlikte myelom hastalığının sağkalım süresi yıldan yıla artış göstermektedir.

Çalışmamızda ortalama sağkalım süremiz diğer çalışmalara göre daha kısa ancak literatürdeki diğer çalışmalarda da olduğu gibi kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda bu süre daha uzun bulunmuştur. Nakil yapıldıktan sonra hastalara idame tedavi mutlaka verilmelidir. Nakil sonrası verilen idame tedavilerle birlikte daha yüksek oranda sağkalım elde edilmektedir.

Palumbo ve arkadaşları da nakil sonrası idame tedavinin uygulandığı hastaların daha uzun sağkalım süresi olduğunu tespit etmiştir (165). Belirli kriterler doğrultusunda nakil yapılacak hastalar belirlendiğinde ve nakil sonrası takiplerinde sağkalım sürelerinin nakil yapılamayan hastalara göre daha uzun olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda sonuca ulaşmamızda bazı sınırlayıcı etmenler vardır. Retrospektif bir çalışma olmasından dolayı flow sitometri verileri olmayan ve ISS skoru hesaplayamadığımız hastalar çalışmaya dahil edilememiştir. Merkezimize başvuran hasta sayımızın az olması çalışmamızın geçerliliğini azaltmıştır. Hastane sisteminde yer alan hasta dosyalarındaki verilerin eksik olması da bizim çalışmamızın sınırlayıcı etmenlerinden biridir. Flow sitometride çalışılan değerlere ek olarak başka değerleri çalışmamız bazı veriler hakkında yorum yapabilmemizi engellemiştir. Ancak tüm bu nedenlerin aksine ülkemizde flow sitometri üzerine yapılan çalışma sayısının az olması ve elde edilen verilerin çoğunun geçmiş çalışmalarla uyumlu olması literatüre olan katkımızın önemini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuca göre, flow sitometri yöntemi ile multipl myelom prognozu hakkında veriler elde edilebilmektedir. Belirtilen yüzey antijenlerin miktarının önemi ortadadır. Özellikle CD19 pozitifliğinin sağkalımı azalttığı yönünde literatürdeki çoğu çalışma ile benzer sonuç elde ettik ancak durum CD38 ve CD56 için farklıydı. Çalışmamızdaki sınırlayıcı etmenlerin de sebep olmasından ötürü ve literatürdeki çalışmaların yetersiz olması net bir bilgiye ulaşılması konusunda eksiklik yaratmaktadır. Flow sitometrinin subjektif bir değerlendirmeye sebep olduğu kanısındayız ancak önemi küçümsenmemelidir. Maliyet etkin bir test aracı olması en önemli avantajlarından biridir.

Sonuç olarak, biz flow sitometrinin multipl myelom prognozunda önemli bir yere sahip olduğu düşüncesini desteklemekteyiz. Bununla birlikte, hastalıkta tam anlamıyla remisyon sağlanması, tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için geniş hasta popülasyonu içeren çalışmaların sayısının artırılması ve desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Cecil Medicine, Goldman L, Schafer AI. Plasma Cell Disorder 2015.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2011;364 (11):1046-60.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA: a cancer journal for clinicians. 2022;72 (1):7-33.
4. Hari PN, Zhang MJ, Roy V, Pérez WS, Bashey A, To LB, et al. Is the International Staging System superior to the Durie-Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. Leukemia. 2009;23 (8):1528-34.
5. Bensinger WI. Role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in myeloma. Leukemia. 2009;23 (3):442-8.
6. Hong J, Lee JH. Recent advances in multiple myeloma: a Korean perspective. The Korean journal of internal medicine. 2016;31 (5):820-34.
7. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ, 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. Cancer. 2004;101 (11):2667-74.
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic proceedings. 2003;78 (1):21-33.
9. Bladé J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. Leukemia & lymphoma. 1998;30 (5-6):493-501.
10. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. JAMA oncology. 2018;4 (9):1221-7.
11. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. Blood. 2010;116 (25):5501-6.

12. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *British journal of haematology*. 2013;163 (4):465-77.
13. Clinicians ACJf, Giaquinto AN, Miller KD. Cancer statistics for African American/Black People 2022 2022 [Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21718>.
14. Camp NJ, Werner TL, Cannon-Albright LA. Familial myeloma. *The New England journal of medicine*. 2008;359 (16):1734-5; author reply 5.
15. Corre J, Munshi N, Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? *Blood*. 2015;125 (12):1870-6.
16. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood*. 1998;91 (1):3-21.
17. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23 (26):6333-8.
18. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nature reviews Cancer*. 2002;2 (3):175-87.
19. Koutros S, Baris D, Bell E, Zheng T, Zhang Y, Holford TR, et al. Use of hair colouring products and risk of multiple myeloma among US women. *Occupational and environmental medicine*. 2009;66 (1):68-70.
20. Yiin JH, Anderson JL, Daniels RD, Seel EA, Fleming DA, Waters KM, et al. A nested case-control study of multiple myeloma risk and uranium exposure among workers at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant. *Radiation research*. 2009;171 (6):637-45.
21. González D, van der Burg M, García-Sanz R, Fenton JA, Langerak AW, González M, et al. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*. 2007;110 (9):3112-21.
22. Magrangeas F, Lodé L, Willems S, Minvielle S, Avet-Loiseau H. Genetic heterogeneity in multiple myeloma. *Leukemia*. 2005;19 (2):191-4.

23. Dispenzieri A, Kyle RAJBp, haematology rC. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. 2005;18 (4):553-68.
24. Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, Bertoloni D, Luoni R, Rutigliano L, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 1991;27 (11):1401-5.
25. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. American family physician. 2017;95 (6):373-83.
26. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. Management of bone disease in multiple myeloma. Expert review of hematology. 2014;7 (1):113-25.
27. Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. British journal of haematology. 2012;159 (5):499-513.
28. Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2005;16 (8):1223-31.
29. Velasco P, Bruna J, editors. Neurologic Complications in Multiple Myeloma 2012.
30. Richardson PG, Xie W, Mitsiades C, Chanan-Khan AA, Lonial S, Hassoun H, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27 (21):3518-25.
31. Kristinsson SY. Thrombosis in multiple myeloma. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2010;2010:437-44.
32. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. 2015;100 (10):1254-66.
33. Brown JD, Adams VR. Incidence and Risk Factors of Thromboembolism with Multiple Myeloma in the Presence of Death as a Competing Risk: An Empirical Comparison of Statistical Methodologies. Healthcare (Basel, Switzerland). 2016;4 (1).

34. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119 (4):933-9; quiz 1093.
35. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100 (1):107-13.
36. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49 (8):1211-25.
37. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, Moreau P, Delforge M, Cavo M, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28 (8):1573-85.
38. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15 (12):e538-48.
39. Hussain A, Almenfi HF, Almehdewi AM, Hamza MS, Bhat MS, Vijayashankar NP. Laboratory Features of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Cureus*. 2019;11 (5):e4716.
40. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Haematological cancer: Redefining myeloma. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9 (9):494-6.
41. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2011;365 (5):474-5.
42. Turner KA, Frinack JL, Ettore MW, Tate JR, Graziani MS, Jacobs JFM, et al. An international multi-center serum protein electrophoresis accuracy and M-protein isotyping study. Part I: factors impacting limit of quantitation of serum protein electrophoresis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020;58 (4):533-46.
43. de Kat Angelino CM, Jacobs JFM. External quality assessment of M-protein diagnostics: a realistic impression of the accuracy and precision of M-protein quantification. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2021;59 (6):1063-8.

44. Murray LD. Laboratory methods for analyzing monoclonal proteins. In: Rajkumar SV, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA, November 2022.2022.
45. Huang SY, Yao M, Tang JL, Lee WC, Tsay W, Cheng AL, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. *Cancer*. 2007;110 (4):896-905.
46. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology*. 2003;121 (5):749-57.
47. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Research & Therapy*. 2007;9 (1):S4.
48. Silbermann R, Roodman GD. Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. *Journal of bone oncology*. 2013;2 (2):59-69.
49. Laubach PJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis 2022 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?source=mostViewed_widget.
50. Nowrousian MR, Brandhorst D, Sammet C, Kellert M, Daniels R, Schuett P, et al. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11 (24 Pt 1):8706-14.
51. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. 2004;351 (18):1860-73.
52. Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM, Kyle RA. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. *Mayo Clinic proceedings*. 2001;76 (5):476-87.
53. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *The Lancet Oncology*. 2019;20 (6):e302-e12.

54. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33 (6):657-64.
55. Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A, Ryan G, Seymour JF, Prince HM, et al. Impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography before and after definitive radiation therapy in patients with apparently solitary plasmacytoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;74 (3):740-6.
56. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23 (12):2210-21.
57. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2016;91 (1):101-19.
58. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27 (4):941-6.
59. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2007;100 (10):635-40.
60. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36 (3):842-54.
61. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23 (1):3-9.
62. Barlogie B, Smallwood L, Smith T, Alexanian R. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma. *Annals of internal medicine*. 1989;110 (7):521-5.
63. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, Gutiérrez NC, Liebisch P, O'Connor S, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2012;97 (8):1272-7.

64. Merz M, Hielscher T, Wagner B, Sauer S, Shah S, Raab MS, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28 (9):1902-8.
65. Gorevic PD, Lachmann HJ. Overview of amyloidosis 2022 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-amyloidosis?search=amyloidosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#].
66. D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, Mauermann M, Lacy MQ, Gertz MA, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood*. 2011;118 (17):4663-5.
67. Teke H, Gündüz E, Andıç N, Bal C, Aras B, Akay OM. Waldenström Makroglobulinemili Hastalarımızın Klinik Özellikleri ve Prognoz: Tek Merkez Deneyimi. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2015.
68. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101 (7):2496-506.
69. Laubach PJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma: Initial treatment 2022 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-initial-treatment?search=multiple%20myeloma%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2].
70. Kyle RA. Five decades of therapy for multiple myeloma: a paradigm for therapeutic models. *Leukemia*. 2005;19 (6):910-2.
71. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;348 (26):2609-17.
72. Nooka AK, Kastiris E, Dimopoulos MA, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2015;125 (20):3085-99.
73. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2002;100 (9):3063-7.

74. Kelly CM, Shahrokni A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. *Journal of oncology*. 2016;2016:6186543.
75. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet (London, England)*. 2015;385 (9983):2197-208.
76. Kurtin SE, Bilotti E. Novel agents for the treatment of multiple myeloma: proteasome inhibitors and immunomodulatory agents. *Journal of the advanced practitioner in oncology*. 2013;4 (5):307-21.
77. Shah N, Callander N, Ganguly S, Gul Z, Hamadani M, Costa L, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21 (7):1155-66.
78. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012;119 (19):4375-82.
79. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120 (8):1589-96.
80. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113 (23):5720-6.
81. Lokhorst HM, Sonneveld P, Cornelissen JJ, Joosten P, van Marwijk Kooy M, Meinema J, et al. Induction therapy with vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) and intermediate-dose melphalan (IDM) followed by autologous or allogeneic stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone marrow transplantation*. 1999;23 (4):317-22.

82. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35 (29):3279-89.
83. Merchionne F, Perosa F, Dammacco F. New therapies in multiple myeloma. *Clinical and experimental medicine*. 2007;7 (3):83-97.
84. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28 (19):3160-6.
85. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2005;106 (13):4050-3.
86. Hideshima T, Mitsiades C, Akiyama M, Hayashi T, Chauhan D, Richardson P, et al. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. *Blood*. 2003;101 (4):1530-4.
87. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2011;186 (3):1840-8.
88. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2015;373 (7):621-31.
89. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016;30 (5):1005-17.

90. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatses G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris C, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2001;12 (7):991-5.
91. Dimopoulos MA, Eleutherakis-Papaiakovou V. Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. *The American journal of medicine*. 2004;117 (7):508-15.
92. Cruz MP. Lenalidomide (Revlimid): A Thalidomide Analogue in Combination With Dexamethasone For the Treatment of All Patients With Multiple Myeloma. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2016;41 (5):308-13.
93. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH. Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers*. 2020;12 (2).
94. Pan Y, Wang H, Tao Q, Zhang C, Yang D, Qin H, et al. Absence of both CD56 and CD117 expression on malignant plasma cells is related with a poor prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia research*. 2016;40:77-82.
95. Cho YU, Park CJ, Park SJ, Chi HS, Jang S, Park SH, et al. Immunophenotypic characterization and quantification of neoplastic bone marrow plasma cells by multiparametric flow cytometry and its clinical significance in Korean myeloma patients. *Journal of Korean medical science*. 2013;28 (4):542-9.
96. Ceran F, Falay M, Dağdaş S, Özet G. The Assessment of CD56 and CD117 Expressions at the Time of the Diagnosis in Multiple Myeloma Patients. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*. 2017;34 (3):226-32.
97. Jeong TD, Park CJ, Shim H, Jang S, Chi HS, Yoon DH, et al. Simplified flow cytometric immunophenotyping panel for multiple myeloma, CD56/CD19/CD138 (CD38)/CD45, to differentiate neoplastic myeloma cells from reactive plasma cells. *The Korean journal of hematology*. 2012;47 (4):260-6.
98. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdicikova L, Brooimans RA, Bumbea H, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2008;93 (3):431-8.

99. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D, Tracz MJ, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2005;106 (7):2276-9.
100. Sahara N, Takeshita A, Shigeno K, Fujisawa S, Takeshita K, Naito K, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56-negative multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2002;117 (4):882-5.
101. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2016;17 (8):e328-e46.
102. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20 (9):1467-73.
103. Pellat-Deceunynck C, Barillé S, Jego G, Puthier D, Robillard N, Pineau D, et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. *Leukemia*. 1998;12 (12):1977-82.
104. Moreaux J, Hose D, Reme T, Jourdan E, Hundemer M, Legouffe E, et al. CD200 is a new prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2006;108 (13):4194-7.
105. Mateo G, Montalbán MA, Vidriales M-B, Lahuerta JJ, Mateos MV, Gutiérrez N, et al. Prognostic Value of Immunophenotyping in Multiple Myeloma: A Study by the PETHEMA/GEM Cooperative Study Groups on Patients Uniformly Treated With High-Dose Therapy. 2008;26 (16):2737-44.
106. Witzig TE, Kyle RA, O'Fallon WM, Greipp PR. Detection of peripheral blood plasma cells as a predictor of disease course in patients with smouldering multiple myeloma. *British journal of haematology*. 1994;87 (2):266-72.
107. Lebel E, Nachmias B, Pick M, Gross Even-Zohar N, Gatt ME. Understanding the Bioactivity and Prognostic Implication of Commonly Used Surface Antigens in Multiple Myeloma. *Journal of clinical medicine*. 2022;11 (7).

- 108.Riebl V, Dold SM, Wider D, Follo M, Ihorst G, Waldschmidt JM, et al. Ten Color Multiparameter Flow Cytometry in Bone Marrow and Apheresis Products for Assessment and Outcome Prediction in Multiple Myeloma Patients. *Frontiers in oncology*. 2021;11:708231.
- 109.Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*. 2017;31 (10):2094-103.
- 110.Gonsalves WI, Morice WG, Rajkumar V, Gupta V, Timm MM, Dispenzieri A, et al. Quantification of clonal circulating plasma cells in relapsed multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2014;167 (4):500-5.
- 111.Vagnoni D, Travaglini F, Pezzoni V, Ruggieri M, Bigazzi C, Dalsass A, et al. Circulating plasma cells in newly diagnosed symptomatic multiple myeloma as a possible prognostic marker for patients with standard-risk cytogenetics. *British journal of haematology*. 2015;170 (4):523-31.
- 112.Zheng D, Zhu M, Li Q, Wan W, Chen Y, Jing H. Dual Negativity of CD56 and CD117 Links to Unfavorable Cytogenetic Abnormalities and Predicts Poor Prognosis in Multiple Myeloma. *Journal of clinical medicine*. 2022;11 (21).
- 113.Mateo G, Montalbán MA, Vidriales MB, Lahuerta JJ, Mateos MV, Gutiérrez N, et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26 (16):2737-44.
- 114.Hundemer M, Klein U, Hose D, Raab MS, Cremer FW, Jauch A, et al. Lack of CD56 expression on myeloma cells is not a marker for poor prognosis in patients treated by high-dose chemotherapy and is associated with translocation t (11;14). *Bone marrow transplantation*. 2007;40 (11):1033-7.
- 115.Seegmiller AC, Xu Y, McKenna RW, Karandikar NJ. Immunophenotypic differentiation between neoplastic plasma cells in mature B-cell lymphoma vs plasma cell myeloma. *American journal of clinical pathology*. 2007;127 (2):176-81.

- 116.Cannizzo E, Carulli G, Del Vecchio L, Ottaviano V, Bellio E, Zenari E, et al. The role of CD19 and CD27 in the diagnosis of multiple myeloma by flow cytometry: a new statistical model. *American journal of clinical pathology*. 2012;137 (3):377-86.
- 117.Paiva B, Almeida J, Pérez-Andrés M, Mateo G, López A, Rasillo A, et al. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2010;78 (4):239-52.
- 118.Garfall AL, Stadtmauer EA, Hwang WT, Lacey SF, Melenhorst JJ, Krevvata M, et al. Anti-CD19 CAR T cells with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory multiple myeloma. *JCI insight*. 2018;3 (8).
- 119.Padda J, Khalid K, Zubair U, Peethala MM, Kakani V, Goriparthi L, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy and Its Significance in Multiple Myeloma. *Cureus*. 2021;13 (6):e15917.
- 120.Bae MH, Park CJ, Kim BH, Cho YU, Jang S, Lee DH, et al. Increased circulating plasma cells detected by flow cytometry predicts poor prognosis in patients with plasma cell myeloma. *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2018;94 (3):493-9.
- 121.Mahmoud MS, Fujii R, Ishikawa H, Kawano MM. Enforced CD19 expression leads to growth inhibition and reduced tumorigenicity. *Blood*. 1999;94 (10):3551-8.
- 122.Kay NE, Leong TL, Bone N, Vesole DH, Greipp PR, Van Ness B, et al. Blood levels of immune cells predict survival in myeloma patients: results of an Eastern Cooperative Oncology Group phase 3 trial for newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood*. 2001;98 (1):23-8.
- 123.Dragoş ML, Ivanov IC, Menţel M, Văcărean-Trandafir IC, Sireteanu A, Titianu AA, et al. Prognostic Value of Association of Copy Number Alterations and Cell-Surface Expression Markers in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *International journal of molecular sciences*. 2022;23 (14).
- 124.Gross Even-Zohar N, Pick M, Hofstetter L, Shaulov A, Nachmias B, Lebel E, et al. CD24 Is a Prognostic Marker for Multiple Myeloma Progression and Survival. *Journal of clinical medicine*. 2022;11 (10).

- 125.Bezdekova R, Jelinek T, Kralova R, Stork M, Polackova P, Vsianska P, et al. Necessity of flow cytometry assessment of circulating plasma cells and its connection with clinical characteristics of primary and secondary plasma cell leukaemia. *British journal of haematology*. 2021;195 (1):95-107.
- 126.Shin SY, Lee ST, Kim HJ, Kim SJ, Kim K, Kang ES, et al. Antigen Expression Patterns of Plasma Cell Myeloma: An Association of Cytogenetic Abnormality and International Staging System (ISS) for Myeloma. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2015;29 (6):505-10.
- 127.Albayrak M, Şahin Balçık Ö, Dağdaş S, Yılmaz M, Ceran F, Yokuş O, et al. Role of flow cytometry in multiple myeloma and the prognostic significance of CD87 (uPAR) expression. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*. 2010;27 (3):182-9.
- 128.van de Donk N, Usmani SZ. CD38 Antibodies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Modes of Resistance. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2134.
- 129.Choudhry P, Mariano MC, Geng H, Martin TG, 3rd, Wolf JL, Wong SW, et al. DNA methyltransferase inhibitors upregulate CD38 protein expression and enhance daratumumab efficacy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2020;34 (3):938-41.
- 130.Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2020;95 (5):548-67.
- 131.Arana P, Paiva B, Cedena MT, Puig N, Cordon L, Vidriales MB, et al. Prognostic value of antigen expression in multiple myeloma: a PETHEMA/GEM study on 1265 patients enrolled in four consecutive clinical trials. *Leukemia*. 2018;32 (4):971-8.
- 132.Atanackovic D, Steinbach M, Radhakrishnan SV, Luetkens T. Immunotherapies targeting CD38 in Multiple Myeloma. *Oncoimmunology*. 2016;5 (11):e1217374.
- 133.Miyazaki K, Suzuki K. CD56 for Multiple Myeloma: Lack of CD56 May Be Associated with Worse Prognosis. *Acta haematologica*. 2018;140 (1):40-1.
- 134.Skerget M, Skopec B, Zadnik V, Zontar D, Podgornik H, Rebersek K, et al. CD56 Expression Is an Important Prognostic Factor in Multiple Myeloma Even with Bortezomib Induction. *Acta haematologica*. 2018;139 (4):228-34.

- 135.Koumpis E, Tassi I, Malea T, Papathanasiou K, Papakonstantinou I, Serpanou A, et al. CD56 expression in multiple myeloma: Correlation with poor prognostic markers but no effect on outcome. *Pathology, research and practice*. 2021;225:153567.
- 136.Okura M, Ida N, Yamauchi T. The clinical significance of CD49e and CD56 for multiple myeloma in the novel agents era. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2020;37 (11):103.
- 137.Geng CY, Yang GZ, Wang HJ, Zhou HX, Zhang ZY, Jian Y, et al. [The prognostic relationship between CD56 expression and newly diagnosed multiple myeloma]. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2022;61 (2):164-71.
- 138.Yoshida T, Ri M, Kinoshita S, Narita T, Totani H, Ashour R, et al. Low expression of neural cell adhesion molecule, CD56, is associated with low efficacy of bortezomib plus dexamethasone therapy in multiple myeloma. *PloS one*. 2018;13 (5):e0196780.
- 139.Baughn LB, Sachs Z, Noble-Orcutt KE, Mitra A, Van Ness BG, Linden MA. Phenotypic and functional characterization of a bortezomib-resistant multiple myeloma cell line by flow and mass cytometry. *Leukemia & lymphoma*. 2017;58 (8):1931-40.
- 140.Li L, Li X, Shang A, Zhao Y, Jin L, Zhao M, et al. Prognostic significance of CD56 antigen in newly diagnosed multiple myeloma: A real-world retrospective study. *Medicine*. 2022;101 (40):e30988.
- 141.ElMenshawly N, Farag NA, Atia DM, Abousamra N, Shahin D, Fawzi E, et al. Prognostic Relevance of Concordant Expression CD69 and CD56 in Response to Bortezomib Combination Therapy in Multiple Myeloma Patients. *Cancer investigation*. 2021;39 (9):777-82.
- 142.Cottini F, Rodriguez J, Hughes T, Sharma N, Guo L, Lozanski G, et al. Redefining CD56 as a Biomarker and Therapeutic Target in Multiple Myeloma. *Molecular Cancer Research*. 2022;20 (7):1083-95.
- 143.Chang H, Samiee S, Yi QL. Prognostic relevance of CD56 expression in multiple myeloma: a study including 107 cases treated with high-dose melphalan-based chemotherapy and autologous stem cell transplant. *Leukemia & lymphoma*. 2006;47 (1):43-7.

- 144.Kraj M, Sokołowska U, Kopeć-Szlezak J, Pogłód R, Kruk B, Woźniak J, et al. Clinicopathological correlates of plasma cell CD56 (NCAM) expression in multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49 (2):298-305.
- 145.Zhang L, Huang Y, Lin Y, Zhang A, Zou R, Xu H, et al. Prognostic significance of CD56 expression in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2022;27 (1):122-31.
- 146.Li J, Luo SK, Zhang GC, Hong WD, Tong XZ. [Expression of CD117 antigen on multiple myeloma and its significance]. *Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer*. 2004;23 (8):951-4.
- 147.Lugli A, Went P, Khanlari B, Nikolova Z, Dirnhofer S. Rare KIT (CD117) expression in multiple myeloma abrogates the usefulness of imatinib mesylate treatment. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2004;444 (3):264-8.
- 148.Bataille R, Pellat-Deceunynck C, Robillard N, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P. CD117 (c-kit) is aberrantly expressed in a subset of MGUS and multiple myeloma with unexpectedly good prognosis. *Leukemia research*. 2008;32 (3):379-82.
- 149.Schmidt-Hieber M, Pérez-Andrés M, Paiva B, Flores-Montero J, Perez JJ, Gutierrez NC, et al. CD117 expression in gammopathies is associated with an altered maturation of the myeloid and lymphoid hematopoietic cell compartments and favorable disease features. *Haematologica*. 2011;96 (2):328-32.
- 150.Pozdnyakova O, Morgan EA, Li B, Shahsafaei A, Dorfman DM. Patterns of expression of CD56 and CD117 on neoplastic plasma cells and association with genetically distinct subtypes of plasma cell myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53 (10):1905-10.
- 151.Tang HL, Shu MM, Dong BX, Gu HT, Liang R, Bai QX, et al. [Influence of CD117 Expression on Response of Multiple Myeloma Patients to Chemotherapy]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*. 2015;23 (5):1346-51.
- 152.Wang H, Zhou X, Zhu JW, Ye JN, Guo HF, Sun C. Association of CD117 and HLA-DR expression with shorter overall survival and/or progression-free survival in patients with multiple myeloma treated with bortezomib and thalidomide combination treatment without transplantation. *Oncology letters*. 2018;16 (5):5655-66.

153. Caltagirone S, Ruggeri M, Aschero S, Gilestro M, Oddolo D, Gay F, et al. Chromosome 1 abnormalities in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with novel therapies. *Haematologica*. 2014;99 (10):1611-7.
154. Shen J, Wang Q, Wang J, Su GH, Wang J, Guo SH, et al. Analysis of soluble urokinase plasminogen activator receptor in multiple myeloma for predicting prognosis. *Oncology letters*. 2015;10 (4):2403-9.
155. Rigolin GM, Tieghi A, Ciccone M, Bragotti LZ, Cavazzini F, Della Porta M, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) as an independent factor predicting worse prognosis and extra-bone marrow involvement in multiple myeloma patients. *British journal of haematology*. 2003;120 (6):953-9.
156. Hjertner O, Torgersen ML, Seidel C, Hjorth-Hansen H, Waage A, Børset M, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) induces interleukin-11 secretion from osteoblasts: a possible role for HGF in myeloma-associated osteolytic bone disease. *Blood*. 1999;94 (11):3883-8.
157. Kara IO, Sahin B, Paydas S, Cetiner S. Flow cytometric evaluation of bone marrow plasma cells using CD19, CD45, CD56, CD38, and CD138 and correlation with bone marrow infiltration ratio in multiple myeloma patients. *Saudi medical journal*. 2004;25 (11):1587-92.
158. Rawstron A, Barrans S, Blythe D, Davies F, English A, Pratt G, et al. Distribution of myeloma plasma cells in peripheral blood and bone marrow correlates with CD56 expression. *British journal of haematology*. 1999;104 (1):138-43.
159. Luo LH, Xu GB, Lu XG. [Detection and clinical significance of plasma urokinase-type plasminogen activator and its soluble receptor in patients with multiple myeloma]. *Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Zhejiang University Medical sciences*. 2003;32 (6):529-32.
160. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'Dwyer ME, van de Donk N, Binder M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica*. 2018;103 (11):1772-84.

161. Gonsalves WI, Timm MM, Rajkumar SV, Morice WG, Dispenzieri A, Buadi FK, et al. The prognostic significance of CD45 expression by clonal bone marrow plasma cells in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia research*. 2016;44:32-9.
162. Paiva B, Gutiérrez NC, Chen X, Vidriales MB, Montalbán M, Rosiñol L, et al. Clinical significance of CD81 expression by clonal plasma cells in high-risk smoldering and symptomatic multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2012;26 (8):1862-9.
163. Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A, Terpos E, Delimbassi S, Anagnostopoulos N, et al. Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). *Leukemia*. 2009;23 (6):1152-7.
164. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23 (15):3412-20.
165. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2014;371 (10):895-905.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 22/11/2023
TOPLANTI NO : 2023/22

KARARLAR :

- 7- 06/10/2021 tarihinde 2021/19 sayılı toplantıda uygun bulunan Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Müzeyyen ASLANER AK'ın sorumluluğunda yürütülen "Multipl Myelom Hastalarında Flow Sitometrinin Hastalığın Ekspresyonu ile Klinik Süreç ve Prognoz Arasındaki İlişkisinin Değerlendirilmesi" konulu çalışma başlığının "Multipl Myelom Hastalarında Flow Sitometri Bulgularının Hastalığın Klinik Süreci ve Prognozu Arasındaki İlişkisinin Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesinin uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I / G İ T B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı