



T.C.

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPL MYELOMDA SİTOGENETİK
ANOMALİLERİN TEDAVİDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. MEHMET ALİ KAZĞI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İ. OĞUZ KARA

ADANA-2023



T.C.

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPL MYELOMDA SİTOGENETİK
ANOMALİLERİN TEDAVİDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. MEHMET ALİ KAZĞI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İ. OĞUZ KARA

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın belirlenmesi, yazılması ve sonuçlanması sürecinde desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve bu sayede eğitimime olan katkıları ile akademik motivasyonumu ayakta tutan saygıdeğer tez danışmanı hocam Prof. Dr. İ. Oğuz KARA' ya,

Tezin sonuçlanması, istatistiksel analizlerin kullanımı, tezle ilgili verdiği fikir ve desteklerinden dolayı Doç. Dr. Tolga Köşeci, Doç. Dr. Burak Mete ve Dr. Öğretim Üyesi Ertuğrul Bayram hocalarıma,

Öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi hocalarıma,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman abi ve ablalarıma,

Asistanlık eğitimim sürecinde beraber olduğum, pandemi ve deprem sürecinde beraber çalıştığımız başta sevgili eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan başta sevgili annem Esma Kazgı ve babam Fuat Kazgı olmak üzere tüm aile büyüklerime,

Fakülte yıllarından beri bana koşulsuz desteğini bildiğim, şefkati ve sevgisi ile her zaman yanımda olan sevgili eşim F. Nezihe Kazgı' ya,

Bana saf sevgiyi, merhameti ve karşılıksız iyiliği öğreten biricik kızım Zuhalnur'a

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Mehmet Ali KAZĞI

ADANA,2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 TANIM	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. ETİYOLOJİ.....	4
2.5 SİTOGENETİK ANOMALİLER	6
2.5.1 Yapı Ve Sayısal Anomaliler	6
2.5.1.1. Yapısal Anomaliler	6
2.5.1.2.Sayısal Anomaliler	7
2.5.2 Sitogenetik Anomalilerin Ortaya Çıkışı	7
2.5.3 Sitogenetik Anomalilerin Tespit Yöntemleri	8
2.6. MM KLİNİK ÖZELLİKLER, LABORATUVAR BULGULARI VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	10
2.6.1.Anemi	11
2.6.2.Böbrek Yetmezliği	12
2.6.3. Hiperkalsemi	12
2.6.4. Nörolojik Semptomlar	12
2.6.5. Hemostatik Bulgular	13
2.6.6. Enfeksiyonlar	13
2.6.7. Laboratuvar	13
2.6.8. Görüntüleme	14
2.7. MM TANI, AYRICI TANI, EVRELEME, PROGNOZ VE RİSK FAKTÖRLERİ	16
2.7.1. MM Tanı	16
2.7.2 MM'da Ayrıcı Tanılar	19
2.7.2.1 Mğus:.....	19
2.7.2.2 Smm	19
2.7.2.3 Waldenström Makroglobulinemi(WM).....	19
2.7.2.4 Poems Sendromu	20

2.7.2.5 Metastatik Karsinom	20
2.7.2.6 Al Amiloidoz ve Hafif Zincir Birikim Hastalığı	20
2.7.2.7 Soliter Plazmositom ve Plazma Hücreli Lösemi.....	20
2.7.3 MM'da Evreleme.....	21
2.7.4 MM'da Prognoz ve Risk Faktörleri	23
2.8. MM'DA TEDAVİ.....	27
2.8.1 Ototolog Kök Hücre Nakline Uygun Hastalarda Tedavi	28
2.8.1.1 İndüksiyon Tedavisi	29
2.8.1.2 İdame Tedavi	30
2.8.2 Ototolog Kök Hücre Nakline Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi.....	31
2.8.3 Destek Tedavi	31
2.8.3.1Anemi	32
2.8.3.2. Tromboemboli riski	32
2.8.3.3. Enfeksiyonlar	32
2.8.3.4 Kemik Hastalığı	33
2.8.3.5 Periferik nöropati	33
2.9 TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	34
3.MATERYAL VE METOD.....	37
3.1 ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ	37
3.2 ARAŞTIRMANIN KAPSAM VE ZAMANI.....	37
3.3 HASTALARIN SEÇİMİ.....	37
3.4.ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI.....	38
3.5. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ.....	38
3.6.İSTATİKSEL ANALİZ	39
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA.....	63
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
7.KAYNAKLAR	72

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AL: Amiloid Hafif Zincir

β2M: Beta2 mikroglobulin

BUN: Kan Üre Azotu

CA: Cytogenetic Anomalia

CAR T-CELL: Chimeric antigen receptör T-Cell

CR: Complete Response

CrCl: Creatinine Clearance

CRAB: hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions

DAP: Disease Asociated Protein

Dara-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednol

Dara-VR: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid

DIC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DRD: Daratumumab-Lenalidomid-Dekort

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EPO: Eritropoietin

ESA: Eritrosit Stimülan Antikor

FDG-PET/BT: Flor-18 etiketli Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi /
Bilgisayarlı Tomografi

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

FLC: Free Light Chains

FM: Fizik Muayene

GA: Güven Aralığı

GEP: Gene Expression Profile

GFR: Glomerular Filtration Rate

GS: Genel Sağkalım

IG: Immunglobulin

IGA: Immunglobulin A

IGD: Immunglobulin D

IGE: Immunglobulin E

IGG: Immunglobulin G

IGH: Immunglobulin Ağır Zincir

IGM: Immunglobulin M

IL-10: Interleukin-10

IL-6: Interleukin-6

IMiD: Immun Modulator İlaç

IMWG: International Myeloma Working Group

IRd: Ixazomib, Lenalidomide, dexamethasone

ISS: International Staging System

Kİ: Kemik İliği

KRd: Carfilzomib, Lenalidomide, dexamethasone

LDH: Laktat Dehidrojenaz

LMWH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

MAF-B: Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Oncology Family-Protein B

MDE: Myeloma Defining Events

MGUS: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

MIP: Macrophage Inflammatory Protein

MM: Multiple Myeloma

MMSET: Multiple Myeloma Set Domain

MR: Minimal Response

MRD: Minimal Residual Disease

MRI: Magnetic resonance imaging

NGS: Next Generation Sequencing

NSAİİ: Non-Steroid Antiinflammatory İlaç

OKHN: Ototik Kök Hücre Nakli

OS: Overall Survival

PAD: Bortezomib-Doksorubisin-Deksemetazon

PCL: Plasma Cell Leukemia

PD: Progressive Disease

PFS: Progression Free Survival

POEMS: Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, M proteini, Skin changes

PR: Partial Response

RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor kappaB ligand

RD: Residual Disease

R-ISS: Revize Edilmiş ISS

RNA: Ribonükleik Asit

sCR: Stringent Complete Response

SD: Stable Disease

SMM: Smoldering Multipl Myeloma

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

SPSS: Statistical Package for Social Science

TGF- β : Transforming Growth Faktör- β

TH1: T-helper 1

TH2: T-helper 2

TNF: Tumor Necrosis Factor

TVDD-BT: Tüm Vücut Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi

VAD: Vinkristin- Doxurobusin-Dekort

VCD: Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone

Vd: Bortezomib-dexamethasone

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VGPR: Very Good Partial Response

VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednol

VRD: Bortezomib- Lenalidomide-dexamethasone

VTD: Bortezomib-Thalidomide- dexamethasone

WM: Waldenstrom's Macroglobulinemia

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. FISH ile tanımlanabilen birincil ve ikincil genetik olaylar	9
Tablo 2. Başvuru sırasında Multipl Miyelomda klinik ve laboratuvar bulgular	11
Tablo 3. Laboratuvar Tetkikleri	14
Tablo 4. MM ve öncü lezyonların tanı kriterleri	17
Tablo 5. Myelom tanımlayıcı olaylar(MDE).....	18
Tablo 6. Soliter Plazmasitom ve Plazma Hücreli Lösemi tanı kriterleri.....	21
Tablo 7. MM Evreleme Sistemleri.....	22
Tablo 8. Moleküler Sitogenetik Faktörler Tablosu.....	23
Tablo 9. Sitogenetik Anomalilerin Sınıflandırılması	24
Tablo 10. Sitogenetik Anomalilerin Myelomda Prognosa Etkileri	25
Tablo 11. Yüksek Risk Belirleyen Faktörler	26
Tablo 12. Transplant Uygunluğunda Belirleyici Faktörler.....	28
Tablo 13. Spesifik Durumlarda Tedavi Önerileri	30
Tablo 14. Tedavi Yanıt Kriterleri.....	35
Tablo 15. GFR'ye Göre Tedavi Yanıt Derecesi.....	36
Tablo 16. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	40
Tablo 17. Hastaların Sitogenetik Anomali, Kemoterapiler, Yanıt ve Ex-Yaşam Durumları	43
Tablo 18. Tedavilere Yanıt Değerlendirmesi.....	46
Tablo 19. Hastaların Yaşam ve Ex Durumlarını Karşılaştırma	48
Tablo 20. Hasta Özelliklerine Göre Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması(ay)	50
Tablo 21. Sitogenetik Anomalilerin ve Kemoterapilerin Birleştirilmiş Verileri	53
Tablo 22. Birleştirilmiş Sitogenetik Anomalilerin ve Kemoterapilerin Yanıt Değerlendirilmesi .	54
Tablo 23. Birleştirilmiş Sitogenetik Anomalilerin ve Kemoterapilerin Yaşam-Ex Durum Karşılaştırılması	55
Tablo 24. Risk Durumunun Lenalidomid Bazlı Tedavilere Göre Yaşam Karşılaştırması	56
Tablo 25. Yüksek ve Düşük Riskli Sitogenetik Anomalilerin Sağ Kalıma Etkisi	57
Tablo 26. Bortezomib Bazlı Tedavilerin Genel Sağ Kalıma Etkisi	58
Tablo 27. Siklofosfamid Bazlı Tedavilerin Genel Sağ Kalıma Etkisi	59
Tablo 28. Lenalidomid Bazlı Tedavilerin Genel Sağ Kalıma Etkisi	60
Tablo 29. Logistic Regresiyon Analizi Yapılan Kategoriler.....	61
Tablo 30. Tüm Değişkenlerin Logistic Regresyon Analizi	62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. MM Tedavi Tarihçesi	27
Şekil 2. MM’da Klinik Seyir	28
Şekil 3. Hastaların Cinsiyet Dağılımı	41
Şekil 4. Hastaların 65 Yaş Sınırına Göre Sınıflaması	41
Şekil 5. Hastaların KAPPA-LAMBDA Sınıflama.....	41
Şekil 6. Hastaların IG Tiplerine Göre Sınıflama	41
Şekil 7. Hastaların Evrelere Göre Sınıflaması	42
Şekil 8. Hastalarımızın Sitogenetik Anomalilere Göre Sınıflaması.....	43
Şekil 9. Hastalarımıza Uygulanan Kemoterapi Protokolleri.....	44
Şekil 10. Hastalarımızın Tedaviye Yanıt Durumları	44
Şekil 11. Hastaların Yaşam-Ex Durumları	45
Şekil 12. Genel Sağkalım Süresine YÜKSEK RİSKLİ-DÜŞÜK RİSKLİ Sitogenetik Anomalilerin Etkisi	57
Şekil 13. Genel Sağkalım Süresine BORTEZOMİB Bazlı Tedavilerin Etkisi	58
Şekil 14. Genel Sağkalım Süresine BORTEZOMİB Bazlı Tedavilerin Etkisi	59
Şekil 15. Genel Sağkalım Süresine LENALİDOMİD Bazlı Tedavilerin Etkisi	60

ÖZET

MULTİPL MYELOMDA SİTOGENETİK ANOMALİLERİN TEDAVİDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

GİRİŞ VE AMAÇ: Multipl Myelom kürabl bir hastalık değildir. Günümüzde en etkin tedavi yöntemi otolog transplantasyon olmasına rağmen; tedavi başarılarında ve yanıtlarında sitogenetik anomaliler prognostiktir. Biz çalışmamızda, risk stratifikasyonunda yer alan sitogenetik anomalileri hasta popülasyonunda tanımlamak ve tanımlanan anomalilerin spesifik tedavi modalitelerinde prediktif olabileceğini ve prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE YÖNTEM: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Polikliniklerine 1 Ocak 2010- 1 Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran ve hastanemizde Multipl Myelom tanısı almış hastaları kapsamaktadır. Hastalara ait tüm bilgiler hastane otomasyon, bilgi işlem, hastane kemoterapi /arşiv dosyalarından elde edilmiştir. Tıbbi Patoloji ve Tıbbi Genetik Anabilim Dallarından veriler alınmıştır. Hastanemizde tanı almış 652 adet Multipl Myelom tanılı hasta tespit ettik. Tıbbi patoloji ve Tıbbi Genetik ABD arşivinden MM tanılı hastaların verisine ulaşılması, çalışma kriterlerine uygun olanlar tanımlanmıştır. 98 adet sitogenetik anomali verisi olan olgu tespit edilmiştir ve sadece 68 olgunun verisi değerlendirmeye uygun bulunmuştur.

BULGULAR: Hastanemizde MM tanısı almış hastalar arasında sitogenetik anomali görülme oranı %15,03 oranındadır. En sık p53del görülmüştür. En sık translokasyon ise t(11,14)tür. Spesifik sitogenetik anomalilerin spesifik tedaviye yanıt oranları ve ortalama sağ kalımları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bunun üzerine sitogenetik anomaliler yüksek-düşük riskli olarak; kemoterapiler ise bortezomib-lenalidomid-siklofosfamid bazlı olarak gruplara ayrılmıştır.

Bu yapılan analizler sonucu yapılan analizde de sitogenetik anomalilerin tedavi yanıtında ve genel sağ kalımda anlamlı farkı görülmemiştir. Kemoterapilerin analizinde ise Lenalidomid bazlı tedavilere başlamanın lenalidomidsiz tedavilere göre hastaların yaşam-ölüm durumları arasında anlamlı fark görülmüştür. Genel sağ kalım üzerine tedavilerin anlamlı fark göstermemesine rağmen lenalidomid bazlı tedavilerin sitogenetik anomali tür farkından bağımsız ortalama sağ kalımı 14 kat arttırdığını görmekteyiz.

SONUÇ: Sonuç olarak sitogenetik anomalilerin tedavisinde hangi kemoterapi uygulanacağından bağımsız olarak; sitogenetik anomali tespit edilen hastalarda lenalidomid bazlı tedavilere başlanmalıdır. Araştırmamızın retrospektif olması, verilerin doğru analizi için hasta kayıt sistemindeki yetersizlik, hasta sayısının az olması nedeniyle daha fazla hasta planı içeren çalışmalara gereksinim vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: Multipl myelom, Sitogenetik anomaliler, Lenalidomid

ABSTRACT

PREDICTIVE VALUE AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF CYTOGENETIC ANOMALIES IN TREATMENT IN MULTIPLE MYELOMA

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Multiple Myeloma is not a curable disease. Albeit autologous transplantation is currently the most effective treatment method, cytogenetic anomalies play a prognostic role in treatment successes and responses. In our study, we aimed to define the cytogenetic abnormalities involved in risk assessment in the patient population and to whether the identified anomalies maybe predictive of specific treatment modalities and their prognostic significance.

MATERIAL AND METHODS: The study includes patients diagnosed with Multiple Myeloma who applied to the Internal Medicine Clinics of Çukurova University Faculty of Medicine between January 1, 2010, and January 1, 2023. All information about the patients was obtained from hospital automation, information technology, and hospital chemotherapy/archive files. Data were also obtained from the Departments of Medical Pathology and Medical Genetics. We identified 652 patients diagnosed with Multiple Myeloma in our hospital. 98 cases with cytogenetic anomaly data were identified. And the data of 68 of them were found suitable for evaluation.

RESULTS: The rate of cytogenetic anomalies among patients diagnosed with Multiple Myeloma in our hospital is 15.03%. The most common anomaly observed is p53 deletion, and the most common translocation is t(11,14). There was no significant difference in response rates and average survival between specific cytogenetic anomalies and specific treatment modalities. Based on this, cytogenetic anomalies were categorized as high-low risk, and chemotherapies were grouped as bortezomib-lenalidomide-cyclophosphamide-based. However, no significant difference was observed in the analysis of cytogenetic anomalies in treatment response and overall survival. In the analysis of chemotherapies, starting lenalidomide-based treatments showed a significant difference in patients' life-death statuses compared to treatments without lenalidomide. Despite no significant difference in overall survival among treatments, lenalidomide-based treatments independently increased the average survival by 14 times, regardless of the type of cytogenetic anomaly.

CONCLUSION: In conclusion, regardless of the chemotherapy applied in the treatment of cytogenetic anomalies, lenalidomide based therapy should be initiated in patients with detected cytogenetic abnormalities. Due to retrospective nature of our study, inadequacies in the patient record system for accurate data analysis, and the limited number for patients, there is need for studies including a larger number of patients.

KEYWORDS: Multiple myeloma, Cytogenetic anomalies, Lenalidomide

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Myelom (MM) kemik iliğinde plazma hücrelerin aşırı çoğalması ve paraproteinemiye bağlı hiperviskozite ile karakterize bir plazma hücre diskrazisidir. Multipl miyelom tüm kanserler içinde % 1 oranında, hematolojik kanserler içinde ise % 10 civarında tespit edilmektedir¹.Klinik olarak başlıca CRAB olarak adlandırılan renal yetmezlik, anemi, hiperkalsemi ve kemik patolojileri ile karakterizedir. Buna karşın asemptomatik vakalarla da karşılaşmaktadır².

MM da ortalama yaşam süresi yaklaşık 7 yıldır³.

Hastalığın prognozunda önemli yeri olan sitogenetik anomaliler tanı anında değerlendirilmekte ve analize göre risk stratifikasyonu yapılmaktadır. Bu araştırma tedavi yanıtlarında belirleyicidir.

Sitogenetik anomaliler arasında karşımıza en sık olarak trizomiler çıkmaktadır. Kromozom 13'teki anomaliler, multipl myelom hastalarında sık görülen bir kromozomal anomali olup FISH yöntemi ve konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle incelendiğinde olgularının yaklaşık % 40-50'sinde gözlendiği ve tüm kromozom kayıplarının yaklaşık % 10-12'sini oluşturduğu bildirilmiştir⁴.

Translokasyonlar içinde ise en sık görülen t(11;14) iken ikinci olarak en sık t(4;14) görülür. Sitogenetik faktörler risk grubuna göre yüksek ve düşük risk olarak sınıflandırılmaktadır. Mayo klinik risk sınıflandırmasına göre t(4;14), t(14;16), t(14;20), amp(1q) ve del(17p) yüksek riskli grupta; trizomiler, t(11;14), t(6;14) ise düşük riskli grupta yer almaktadır⁵.

Tanı ve Tedavi takipleri amaçlı Uluslararası Multipl Miyelom Çalışma Grubu (IMWG)tarafından Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) oluşturulmuştur. ISS de hastalıkta prognostik öneme sahip olan β 2 mikroglobülin ve albümin düzeyleri kullanılmıştır. Sitogenetik anomaliler prognozda önemli bir yer tutması nedeni ile daha sonradan uluslararası evreleme sistemine (ISS) dahil edilmiştir ve revize uluslararası evreleme sistemi (R-ISS) oluşturulmuştur. Yeni R-ISS ile hem sitogenetik anomaliler

hem de LDH (laktat dehidrogenaz) düzeyi evrelemeye dahil edilmiştir. Bu evreleme sonucu ortanca sağ kalım hakkında bilgi sahibi olunmuştur⁶.

Bu çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniklere 1 Ocak 2010-1 Ocak 2023 arası hastanemizde tanı almış 652 adet Multipl Myelom tanılı hasta tespit ettik. FISH ve NGS ile taranıp sitogenetik anomali saptanan hastaları tespit ettik. Tıbbi Patoloji ve Tıbbi Genetik Anabilim Dallarından veriler alınmıştır. 98 adet sitogenetik anomali verisi olan olgu tespit edilmiştir ve sadece 68 olgunun verisi değerlendirmeye uygun bulunmuştur. Bu hastaların tedavi süreçlerinde sitogenetik anomalilere göre verilen tedaviye yanıt oranlarını inceledik.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

Multipl Myelom(MM), kemik iliğinde B lenfosit kaynaklı İmmunglobulin üreten hücrelerin monoklonal artışı ile giden bir hastalıktır. Bu hücreler farklılaşmış olgunlamış B lenfosit kökenli hücrelerdir. Bu hücrelerin malign değişimi sonucu kemik iliği infiltrasyonu ile Multipl Myelom hastalığı ortaya çıkmaktadır^{7,8}.

Plazma hücrelerinin kemik iliğinde aşırı proliferasyonu; osteolitik lezyonlar, patolojik kırıklar, osteopeni gibi bulgulara yol açmaktadır. MM rutin direkt grafi(röntgen) görüntülemelerinde litik lezyonlarla ortaya çıkan yaygın kemik ağrıları ile, serumda artmış total protein konsantrasyonları, idrar ve serumda monoklonal (M) proteinlerin varlığıyla ve açıklanamayan anemi gibi maligniteyi düşündüren durumlarla karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca tedadüfen görülen hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği ile karşımıza çıkmaktadır⁹.

Sonuç olarak Multipl Myelomda klinik veya laboratuvar olarak şu durumlarda şüphelenilir:

- .Yaygın kemik ağrıları ve/veya direkt grafilerde osteolitik lezyonlar
- . Açıklanamayan anemi durumları
- . Serumda artmış total protein düzeyleri, kanda ve idrarda artmış monoklonal protein varlığı ve albümin globülin tersleşmesi
- . Semptomatik veya asemptomatik kalsiyum yüksekliği

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Multipl Myelom tüm kanserlerin % 1 ini ve hematolojik kanserlerin % 10'unu oluşturmaktadır. Amerikada yıllık yaklaşık 30.000 kişi MM tanısı almakta ve yılda 12.000 kişi hastalık nedeni hayatını kaybetmektedir. Hastalık insidansı 100.000 de 5 ile 7 arasında değişmektedir. Ortanca yaşı 66-70 olup; % 37'si 65 yaş altında görülmektedir. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık karşılaşılmaktadır. Özellikle siyah ırkta diğer ırklara oranla daha fazla görülmektedir¹⁰.

Multipl Myelom tedavisinde proteazom ve immünmodulator ilaçların devreye girmesi ile 5 yıllık sağ kalım oranları artmıştır. Günümüzde MM konusunda uzmanlaşmış klinikler 7 yılın üzerinde ortalama sağ kalımlar bildirmektedir. Ancak tedavide ve takipte görülen birçok olumlu bulgulara rağmen Multipl Myelom halen kür elde edilebilen bir hastalık değildir¹¹.

2.3. ETİYOLOJİ

MM ile ilgili yapılan çalışmalarda kesin etyolojik sebep gösterilememiştir¹². Diğer malignitelerde olduğu gibi radyasyona maruziyet, yaşam tarzı, meslek grupları ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Ayrıca enfektif durumlar, inflamasyon, alerjik durumlarla ilgili etyolojiye yönelik çalışmalar yapılmıştır¹³. MM hastalarında sitogenetik anomaliler gözlenmekte olup bunlar MGUS tan MM e ilerleyebilmektedir¹⁴.

MGUS, MM öncül hastalık olarak tanımlanan ve en sık karşılaşılan plazma hücre diskrazisidir. MGUS yıllık %1'lik MM' ye ilerleme riski ile ilişkilendirilmiştir¹⁵.

SMM hastalar, ilk beş yıl içinde yılda %10, sonraki beş yıl içinde yılda %3 ve sonraki 10 yıl içinde yılda %1 dönüşüm riski taşıyan bir ara aşamaya sahiptir (kümülatif 15 yılda %73 olasılık)¹⁶.

2.4 PATOGENEZ

MM, lenf nodu post germinal merkezdeki plazma hücrelerinin malign transfosmasyonu sonucu meydana gelen bir neoplazidir. MM'nin malign plazma hücreleri düşük bir proliferasyon oranına sahiptir ve genellikle in vivo olarak tümör büyümesini sürdüremezler, bu da malign hücre popülasyonunun proliferasyonundan prekürsör hücrelerin sorumlu olduğunu düşündürür¹⁷. Bu sebeple anormal prekürsör B hücrelerin lenf nodu orjinli olduğu ve uygun mikroçevre sağlayan kemik iliğine göç ettiği düşünülmektedir¹⁸. Bu düşünce hastalığın aksiyel iskelet sistemine yayılmış olmasına rağmen; malign plazma hücrelerinin kemik iliği mikroçevresi ile sınırlı olduğu gözlemi ile açıklanabilir.

Otonomi kazanmış olan plazma hücreleriyle kemik iliği mikroçevresi etkileşimi gerçekleşmesi ve bazı sitokinlerin salgılanmasıyla kemiklerde osteoklastik aktivitenin artması ve osteoblastik aktivitenin azalması ile myelom kemik bulguları çıkmaktadır¹⁹. Nadiren de olsa MM, malign plazma hücrelerinin artık kemik iliğine bağlı kalmadan periferik kanda dolaştığı bir durum olan plazma hücreli lösemiye (PCL) dönüşebilir^{20,21}.

MM patogenezi iki ardışık süreç olarak düşünülebilir. Bunlardan ilki MGUS oluşumu; ikinci süreç ise MM oluşumudur. Bazı hastalarda ise klinik olarak asemptomatik fakat ileri premalign evrede görülen ve Smoldering Multipl Myeloma(SMM) olarak sınıflandırılan bir durum görülebilir. Bu SMM hastaları, MGUS'tan MM'ye ilerleme aşamasında görülebilir veya yüksek klonal plazma hücre yüküne sahip MGUS'u temsil edebilir.

Sitogenetik anomalilerin MM gelişiminde önemli rolü bulunmaktadır²².

Birçok MGUS vakasının ya immüoglobulin ağır zincir (IgH) lokusunu içeren translokasyon olayları (yaklaşık yüzde 40) ya da trizomiler (yaklaşık yüzde 40) veya hem translokasyonlar hem de trizomiler (yaklaşık yüzde 10) ile bağlantılı olarak başladığı görülmektedir²³.

2.5 SİTOGENETİK ANOMALİLER

2.5.1 Yapı Ve Sayısal Anomaliler

MM’de gözlenen sitogenetik anomaliler yapısal ve sayısal anomaliler olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu yapısal ve sayısal anomaliler aşağıda tanımlanmıştır.

2.5.1.1. Yapısal Anomaliler

Translokasyon: Bir kromozomun kaybolan veya kopan bir parçasının başka bir kromozoma aktarılması durumudur.

Delesyon: Bir kromozomun kırılma sonucu herhangi bir parçasının kaybolması durumudur.

İnversiyon: Bir kromozomun iki kırık noktasının 180° ters dönerek tekrar aynı kromozoma bağlanması sonucu oluşur. Oluşan kırık sentromeri içeriyorsa perisentrik inversiyon, içermiyorsa parasentrik inversiyon adını alır.

İnseriyon: Bir kromozoma herhangi bir kromozomal parçanın eklenmesi durumudur.

Duplikasyon: Bir kromozom bölgesinin kendini eşleyerek o kromozom üzerinde iki veya daha fazla sayıda tekrar etmesi anlamına gelmektedir.

İzokromozom: Mayoz bölünme sırasında sentromerin boyuna bölünmesi gerekirken enine bölünmesi sonucu oluşan yapısal bir bozukluktur. Metasentrik ve submetasentrik kromozomlar sentromerlerinden ayıran p ve q kollarına sahiptirler. Böyle kromozomlarda herhangi bir kolun kaybolması, diğerinin ise duplikasyona uğraması durumu izokromozom olarak adlandırılır.

Halka kromozom: Bir kromozomun her iki kolunda oluşan kırıkların uçlarından birbirleriyle kaynaşması sonucu oluşur. Böyle kromozomlarda terminal uçlar kaybolur.

Marker kromozom: Konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle karakterize edilemeyen kromozomlara denir.

2.5.1.2.Sayısal Anomaliler

Öploid: hücrelerin bölünme evresinde hataları bölünmeleri nedeniyle ortaya çıkar.

$n=23$ üreme hücrelerinde bulunan kromozomların toplam sayısıdır. Haploidi olarak isimlendirilir. $2n=46$ fertilizasyon sonucunda somatik hücrelerde bulunan kromozomların toplam sayısıdır. Diploidi olarak isimlendirilir. $3n=69$ haploid kromozom sayısının üç kat artması durumudur. Bu durum triploidi olarak isimlendirilir. $4n=92$ ise haploid kromozom sayısının dört kat artması durumudur. Bu da tetraploidi olarak isimlendirilir.

2.5.2 Sitogenetik Anomalilerin Ortaya Çıkışı

MM, plazma hücrelerinin immünglobulin ağır zincir (IGH) değişken bölgesinin sekanslanması, plazma hücrelerinin ilk onkojenik transformasyonunun lenf düğümlerinin germinal merkezinde meydana geldiği gösterilmiştir. MGUS öncesi malign durumu olan hastalar da bu başlangıcı taşırlar. Pre-maligniteden (MGUS) maligniteye (SMM, MM, PCL) ilerlemeyi sürdürebilmek için kurucu hücrede mutasyonlar ve birden fazla onkojenik olayın elde edilmesi gereklidir.[20] MGUS vakalarının yarısı muhtemel immünglobulin switch rekombinasyon sırasında meydana gelen translokasyon hatalarından meydana gelmektedir. Bu ağır zincir İmmünglobulin translokasyonları kromozon 14q32 üzerindeki immünglobulin ağır zincir(IGH) etkiler ve bu lokasyonda bir onkogenin yan yana gelmesine neden olur. Buradaki onkogenin ekspresyonu MGUS gelişiminde öncü olduğu düşünülmektedir. Bu translokasyonda en yaygın düzensi kromozom lokasyonları ve genler şunlardır: 11q13 (cyclin D1 geni), 6p21 (cyclin D3 geni), 4p16.3 (multiple myeloma set domain (MMSET)), 16q23 (musculoaponeurotic fibrosarcoma (c-maf)), 20q11 (musculoaponeurotic fibrosarcoma oncology family, protein B (mafB))²⁴.

IGH içeren translokasyonları olmayan MGUS vakalarının çoğu trizomilerin varlığı ile kendisini gösterir²⁵. MGUS alt sınıfa ait olan bu durum IGH translokasyonsuz MGUS veya hiperdiploid MGUS denir. MM'deki hiperdiploidi 1,13,21 kromozomlar dışında bir veya daha fazla tek numaralı kromozomu içerir. Hiperdiploidi etkilenen kromozomlardaki genlerin aşırı ekspresyonuna ve MGUS kolonunda büyüme ve replikasyonu teşvik eder.

Genetik değişiklikler (örn. Ras mutasyonları, p16 metilasyonu, p53 mutasyonları), hücre döngüsü düzensizliği nedeniyle artan hücre proliferasyonu (örn. Cyclin D1, cyclin D2, cyclin D3 aşırı ekspresyonu, cyclin D kinaz inhibitör kaybı, hipermetilasyon ile CdkI gen inaktivasyonu), programlanmış hücre ölümünün önlenmesi (örn. Aberran IL-6 ekspresyonu, anti-apoptotik protein Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu, ölümle ilişkili protein (DAP) kinaz promotörünün hipermetilasyonu, Fas (CD95) genindeki nokta mutasyonları gibi apoptoz inhibitörleri), kemik iliği mikroçevresindeki değişiklikler (örn. anjiyogenez indüksiyonu, hücresel bağışıklığın baskılanması, IL-6 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinleri içeren parakrin halka oluşumu) gibi etmenler ikinci vuruya yol açarak MGUS'un semptomatik MM'ye dönüşümünde kilit rol oynar²⁶.

2.5.3 Sitogenetik Anomalilerin Tespit Yöntemleri

A. GELENEKSEL KARYOTİPLEME: Karyotipleme, hastaların % 20 ila % 30'unda Sitogenetik anomalileri (CA) ortaya çıkarır, bunlar çoğunlukla sayısal anormalliklerdir. Fakat t(4;14) dahil olmak üzere çeşitli translokasyonlar tespit edilmez. Daha hassas teknikler neredeyse tüm MM'lerde CA'yı ortaya çıkardığından, geleneksel karyotipleme rutin bir test olarak kullanılmamaktadır.

B.FLORESAN İN SİTU HİBRİDİZASYON: Floresan in situ hibridizasyon (FISH), interfaz hücrelerinde gerçekleştirilir, böylece karyotipleme probleminin üstesinden gelinir. CD138 eksprese eden plazma hücrelerinin saflaştırılması veya sitoplazmik immünoglobulin (Ig) ve FISH için çift boyama FISH gereklidir. Şu anda, FISH, CA'nın analizi için standart tekniktir. FISH, genomik anormallığı in situ olarak tespit etmek için pratik bir sitogenetik araçtır. Tek nükleotid varyantlarını tespit etmez. Örneğin,

kromozom 53p üzerindeki TP17, miyelomun% 7'sinde silinir, ancak ekzon dizilemesine dayanan miyelomda çok daha yüksek bir frekansta mutasyona uğrar. Bu kısıtlamaları bilerek, FISH testi standart kullanım aracıdır

C.SİNGLE NÜKLEOTİD POLİMORFİZMİ TABANLI HARİTALAMA

DİZİLERİ: Tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) yüksek çözünürlüklü genom çapında analizi, heterozigotluk kaybı ve sayısal anormallikleri olan bölgeleri tespit eder. SNP eşleme dizileri, kopya sayısı varyasyonlarını tanımlar. Translokasyonlar genellikle tespit edilmez ve ek FISH gerektirir.

D.KARŞILAŞTIRMALI GENOMİK HİBRİDAZSYON: Dizi tabanlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon, öncelikle sayısal anormallikleri tespit eden CNV'lerin genom çapında sınıflandırılması için bir araçtır.

E. GEN EKSPRESYON PROFİLLEME : Gen ekspresyon profillemesi (GEP), genlerin ve yolların ekspresyonunu tanımlamak için kullanılan bir tekniktir. Mikrodiziler kullanılarak RNA ekspresyonuna dayanarak, hastaların alt grupları, kısmen transporter sınıflandırmasına karşılık gelen benzersiz bir GEP fenotipi ile tanımlanır²⁷.

MM'da sitogenetik anomaliler günümüz veriler ışığında yaşam süresini ve tedavi başarısını belirlemede prognostiktir; ancak prediktif değerleri henüz olgunlaşmış değildir.

Tablo 1. FISH ile tanımlanabilen birincil ve ikincil genetik olaylar

Birincil genetik olaylar			İkincil genetik olaylar		
IgH translokasyonu	Gen(ler)	Frekans (%)	Silme	Gen(ler)	Frekans (%)
t(4;14)	FGFR3/MMSET	15	1p	CDKN2C, FAF1, FAM46C	30

Birincil genetik olaylar			İkincil genetik olaylar		
IgH translokasyonu	Gen(ler)	Frekans (%)	Silme	Gen(ler)	Frekans (%)
t(6;14)	<i>CCND3</i>	4	6q		33
t(11;14)	<i>CCND1</i>	20	8p		25
t(14;16)	<i>MAF</i>	4	13	<i>RB1, DIS3</i>	44
t(14;20)	<i>MAFB</i>	1	11q	<i>BIRC2/BIRC3</i>	7
			14q	<i>TRAF3</i>	38
			16q	<i>WWOX, CYLD</i>	35
			17p	<i>TP53 Serisi</i>	7
Hiperdiploidi			Kazanç		
Kromozom trizomileri 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21	NA	50	1q	<i>CKS1B, ANP32E</i>	40

2.6. MM KLİNİK ÖZELLİKLER, LABORATUVAR BULGULARI VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

MM’de plazma hücreleri tarafından anormal imunglobulin üretimi ve monoklonokal protein artışı olur. Bu üretilen monoklonal proteinler sonucu hipervizkozite ve end organ hasarı görülür.

MM'da görülen semptomlar bu son organ hasarına bağlı gelişen böbrek yetmezliği, anemi, kemik patolojilerine bağlı hiperkalsemi, kemik iliği yetmezliğine bağlı gelişen trombositopeni, hipogamaglobulinemiye bağlı ortaya çıkar^{14,28}. Ayrıca asemptomatik olarak tetkikler sırasında anemi, hiperkalsemi, proteinüri gibi bulgularla karşımıza çıkabilir. Nonspesifik semptom olarak halsizlik, yorgunluk, iştah azalması/kilo kaybı, ateş gibi sebeplerle de kliniğe başvuru olabilmektedir.

Tablo 2. Başvuru sırasında Multipl Miyelomda klinik ve laboratuvar bulgular²⁸

Belirti veya bulgu	Hastalar %
Spontan kemik ağrısı	66
Yorgunluk	32
Kilo kaybı	12
Enfeksiyon ve kanama	<15
Parastezi	5
Tümör ateşi	<1
Serum veya idrarda M proteini	97
Röntgende litik lezyonlar, osteoporoz veya kırık	79
Hemoglobin <12	73
Kreatinin >2 mg/dL	19
Kalsiyum >11 mg/dL	13
Viskozite >4cp	<7

Tablodan da anlaşılabacağı üzere hastalar kliniklere en sık kemik ağrıları ile başvurmaktadır. Laboratuvar değerlendirmelerinde ise karşımıza ilk olarak serum ve idrarda artmış M proteini saptanmaktadır.

2.6.1. Anemi

Anemi, kliniğe başvuran hastaların üçte ikisinden fazla görülmekte olup hastalar genelde yorgunluk, halsizlik tariflemekte ve anemik durumu fizik muayenelerde kendisini solukluk ve taşikardi olarak görmekteyiz.

MM' de anemiye sebep olarak kemik iliği invazyonu, azalmış EPO düzeyleri(böbrek hasarı nedenli), inflamatuvar etkinin yaratmış olduğu IL-6 artışı ve

artmış olan M proteinin yarattığı hemodilüsyon olarak görmekteyiz. Karşımıza en sık kronik hastalık anemisi olarak normokrom normositer anemi olarak gelmektedir²⁹.

2.6.2.Böbrek Yetmezliği

MM'de böbrek yetmezliği akut veya sinsi başlangıçlı olabilmektedir. MM'de böbrek yetmezliğinin en sık sebebi monoklonal hafif zincirlerin böbrek tübülleri başta olmak üzere tübül ve glomerüller hasarıdır. MM'de görülen böbrek yetmezliğinin diğer sebepleri arasında hiperkalsemi, nefrotoksik kemoterapi ilaçları, dehidratasyon, yoğun NSAİİ kullanımı bulunmaktadır.

MM'de Böbrek yetmezliğinin nedeni olarak hafif zincir nefropatisi, hafif zincir birikim hastalığı, hafif zincir amiloidoz, hiperkalsemi, dehidratasyon, opak nefropatisi, yoğun NSAİİ kullanımı ilişkili nefrotoksite, hiperürisemi, hiperviskozite ve plazma hücre infiltrasyonu yer alır³⁰.

2.6.3. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi albümine göre düzeltilmiş Ca'nın üst düzeyinden 1 mg/dl yüksek olması veya kalsiyumun 11 mg/dl den yüksek ile bulunur.

MM'de hiperkalsemi patogenezi olarak tümöral hücre yıkımı gösterilmektedir. Bu mekanizmaya balıca neden olarak, plazma hücrelerinin (nükleer faktör- β B ligandının [RANKL] reseptör aktivatörü, makrofaj enflamatuar protein [MIP] -1 α ve tümör nekroz faktörleri [TNF'ler]) tarafından üretilen ve/veya salgılanan güçlü sitokinlerin neden olduğu osteoklastik kemik rezorpsiyonudur³¹.

2.6.4. Nörolojik Semptomlar

MM'de nörolojik semptomlar genel olarak extadural spinal kord basısı, extamedüller plazmositom, vertebral kemik kırıklarına bağlı olarak görülür. Şiddetli bel ağrıları, idrar inkontinansı, bağırsak diskfonksiyonu, parestezi ve güçsüzlük gibi durumlarda şüphelenilir.

Nadiren de olsa, özellikle IgM ilişkili MM'de hiperviskozite durumları görülebilir. Bu durum karşımıza bilinç bulanıklığı gibi nörolojik semptomlar, görme bozukluğu, oral-nazal kanamalar, kardiyak disfonksiyonlar olarak çıkmaktadır³².

2.6.5. Hemostatik Bulgular

MM'de venöz tromboembolizm başta olmak üzere kanama riskinde artış gözlenmiştir. MM'de DIC riski de artmıştır. Buna bağlı kanama ve tromboz görülür. Ayrıca myelomda arteriyel tromboz(anjina, miyokart enfarktüsü, geçici iskemik atak, iskemik inme) de görülebilmektedir³³.

2.6.6. Enfeksiyonlar

MM hastalarında immün yetmezlik multifaktöriyeldir. Primer defekt, hipogammaglobulinemi ile kendini gösteren B hücreli immün yetmezliktir ve Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae dahil olmak üzere kapsüllenmiş bakterilerin neden olduğu artmış enfeksiyon riskidir³⁴. Lenfositopeni ve kemik iliği infiltrasyonuna sekonder nötropeni enfeksiyon olasılığını daha da artırır. İnterlökin (IL-)6 ve IL-10 gibi miyelom hücreleri tarafından salınan sitokinler, Th1 / Th2 oranında bir dengesizliği teşvik eder ve kusurlu bir Th1 yanıtı ile sonuçlanır³⁵. Diğer bağışıklık kusurları, dolaşımdaki dendritik hücrelerin sayısında bir azalma ve IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-beta seviyelerinin artmasını içerir ve T hücresi yanıtını daha da bozar³⁶.

2.6.7. Laboratuvar

MM'de öncelikle iyi bir fizik muayene ve öykü kısmından sonra detaylı laboratuvar istemleri, sitogenetik analizler, kesin tanı için kemik iliği biyopsisi ve radyolojik görüntülemeler yapılmalıdır³⁷.

Tablo 3. Laboratuvar Tetkikleri

-Hemogram
-Periferik yayma
-Serum BUN, Cre, elektrolitler
-Serum albümin ve Total protein
-Kreatin klirensi(eGFR ve 24 saatlik idrar ile)
-Nutrisyonel durumlar(Ferritin,B12)
-Beta-2 mikroglobulin
-Serum LDH düzeyi
-Serum Protein elektroforezi(M-protein kantitasyonu ile)
-Serum İmmünfiksasyon elektroforezi
-Kantitatif immünglobulin düzeyleri(IgG, A, M)
-Serumda SERBEST kappa ve lamda hafif zincir düzeyleri ve oranı(serumda total hafif zincir düzeyi ölçümünün değeri ve yeri yoktur)

Kemik iliği tetkikleri:

- Kemik iliği biyopsisi plazma hücrelerinin tespiti açısından önemlidir. Tanı için gerekli %10 klonal plazma hücresi çoğuda gösterilir; fakat yamalı tutulum nedenli %4 hastada bu oran %10'nun altında izlenebilir. Bu hastalarda farklı noktolardan biyopsi gerekir
- Plazmositom saptanan hastalardan da tanı için kemik iliği örnekleme yapılır.
- FISH örnekleme için ise en az 2 cc kemik iliği içeriği alınması gereklidir.

2.6.8. Görüntüleme

Kesitsel görüntüleme (yani BT, PET/BT, MRG) MM'deki iskelet lezyonlarının çoğunun saptanmasında düz radyografilere göre daha duyarlı olması nedeniyle bu görüntülemeler MM şüphesi olan tüm hastaların değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır³⁸.

Üç yöntemden biri kullanılabilir:

- Tüm vücut kontrastsız düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT)
- Tüm vücut kombine flor-18 etiketli florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi (^{18}F -FDG PET/BT)
- Tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (veya omurga ve pelvisin minimum MRG'sinde)

Her üç yöntem de MM'de çoğu iskelet lezyonunun saptanmasında düz radyograflerden daha hassastır. Bunlar arasından bir seçim kullanılabilirlik, maliyet, kurumsal tercih ve klinik özelliklere aşağıdaki gibi bağlıdır:

•Yeni tanı konan MM – Standart bir görüntüleme tekniği olarak mevcut olduğu merkezlerde, tüm vücut düşük doz BT(TVDD-BT), kemik tutulumunun temel bir değerlendirmesi olarak kullanılabilir. BT bu senaryoda hızlı, kullanışlı, nispeten hassas ve uygun maliyetlidir.

•Şüpheli MM – MM şüphesi olan hastalar için (BT'de kemik lezyonu yok ve diğer miyelom tanımlayıcı özellikler yok), omurga ve pelvisin MR'si, özellikle kemik iliği plazma hücrelerinin veya diğer ilgili özelliklerin yüksek bir yüzdesi varsa, kemik lezyonlarının yokluğunu doğrulamak için kullanılır. MR, fokal kemik iliği lezyonları için BT ve PET/BT'den daha hassastır ve radyasyona maruz kalmaz.

•Şüpheli ekstramedüller hastalık – Omurga dışında ekstramedüller hastalıktan şüphelenilen hastalar için, tüm vücut PET / BT, ekstramedüller hastalığın tespiti için daha hassas görüldüğü için özellikle yararlıdır, ancak daha fazla radyasyona maruz kalma ve maliyet ile ilişkilidir.

•MRG, spinal tutulumu olan ve kordon sıkışması endişesi olan hastalarda tercih edilir.

•Soliter plazmasitom veya yanan MM tanısı konulmadan önce MRG veya PET/BT taraması rutin olarak yapılmalıdır³⁹.

•Direkt grafler, tüm vücut BT, MRI ve PET'e maruz kalamayan hastalar için ayrılmıştır. MM'li hastalar için iskelet araştırması göğsün posteroanterior görünümünü, servikal omurganın anteroposterior ve lateral görünümünü, torasik omurganın, lomber

omurganın, humeri ve femoranın görünümünü, kafatasının anteroposterior ve lateral görünümünü ve pelvisin anteroposterior görünümünü içerir⁴⁰.

Direkt grafi incelemesi en sık tutulum bölgeleri olan vertebral kafatası, göğüs kafesi, pelvis ve proksimal humerus ve femur gibi aktif hematopoezli alanları içerir.

2.7. MM TANI, AYRICI TANI, EVRELEME, PROGNOZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

2.7.1. MM Tanı

MM tanı konmadan önce birçok hasta asemptomatik bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gammopati(MGUS)den geçer.

MM, genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz-sinsi myelom(Smoldering Multipl Myeloma: SMM) ve tedavi gerektiren aktif MM olarak iki gruba ayrılır.

MGUS uzun yıllar sinsi seyreder ve her yıl ortalama % 1 oranında MM'e ilerler.

SMM in MGUS'tan farkı ise MM'e ilerleme olasılığının daha yüksek oluşudur³⁷.Bu ilerleme oranı SMM'de sabit olmayıp ilk 5 yıl için her yıl % 10 ve sonraki 5 yılda yıllık % 3 olarak görülmüştür⁴¹.

Tablo 4. MM ve öncü lezyonların tanı kriterleri⁴²

IgM MGUS (Kriterlerin tamamı bulunmalı)	Hafif Zincir MGUS (Kriterlerin tamamı bulunmalı)	SMM (Smoldering Multipl myelom)
• Serum M Proteinini IgM •Kemik İliği Lenfoplazmositer Hücre İnfiltrasyonu<%10 •Lenfoplazmasitik sürece bağlı B semptomları, anemi, hiperviskosite, organomegali, lenfadenopati olmaması	•Anormal Serum FLC Oranı (1,65): Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise FLC Oranı >1,65, artmış olan lambda ise FLC Oranı •İmmünfiksasyonda immünglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması •Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı<%10 •İdrar M proteini<500 mg/24 saat ve Hiçbir myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması ve Amiloidozun eşlik etmemesi	•Serum M Proteinini>3 g/dl •İdrar M Proteinini ≥500 mg/ 24 saat ve/veya •Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı %10-60 ve Amiloidozun eşlik etmemesi ve Hiçbir Myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması
		Multipl Myelom
		•Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı>%10 veya •Biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom ve Myelom Tanımlayıcı Olay Varlığı: En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması veya En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması

MGUS ve SMM genelde asemptomatik olup çoğu hasta laboratuvar tetkiklerinde serum M protein yüksekliği ile tanı alır. SMM hastaları 2 yıllık takiplerde % 80 oranında tedavi gerektiren MM'e ilerlemektedir.

2014 öncesinde tedaviye başlamak amaçlı CRAB(kalsiyum yükseliği, renal yetmezlik, anemi, kemik hastalığı) kriterleri kullanılırken; 2014 sonrası tanı kriterlerine uluslararası Multipl Miyelom çalışma grubu (IMWG) tarafından Slim CRAB kriterleri de eklenmiş olup bu bulgular bütününe Myelom tanımlayıcı olaylar(Myeloma Defining Events-MDE) denmiştir³⁷.

Tablo 5. Myelom tanımlayıcı olaylar(MDE)

Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MDE)
SLiM Kriterleri . (S) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı ≥ 60 . (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı ≥ 100 . (M) Tüm vücut MRI’da birden fazla ≥ 5 mm odaksal lezyon varlığı
CRAB Bulguları . (C) Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinden ≥ 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dl düzeyinin üzerinde olması . (R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 2 mg/dl olması . (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt değerinin minimum 2 g/dl altında olması veya hemoglobin değerinin 10 g/dl düzeyinin altında olması . (B) Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT’de bir veya daha fazla 5 mm’den büyük osteolitik lezyon mevcudiyeti (PET’de artmış FDG tutulumu olması gerekmemektedir)

2014 Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre Multipl Myelom Tanımı

IMWG’ye göre MM tanısı için hem a hem de b maddesi yerine getirilmelidir.

A.Kemik iliği plazma hücreleri >10 veya biyopsi ile kanıtlanmış extamedüller plazmositom olması

B.Aşağıda listelenen myelomu tanımlayan olaylardan herhangi biri veya daha fazlası(altta yatan plazma hücre proliferatif bozukluğuna bağlı olmalıdır.

- Hiperkalsemi: Serum kalsiyumu > 0.25 mmol / L (> 1 mg / dl) normalin üst sınırından yüksek veya > 2.75 mmol / L (> 11 mg / dL)
- Böbrek yetmezliği: Dakikada kreatinin klirensi <40 ml veya serum Cre >2 mg/dl
- Anemi: Normalin alt sınırının altında $> 2,0$ g/dl hemoglobin değeri veya Hgb <10 g/dl
- Kemik lezyonları: İskelet radyografisinde (yani X-ışını), düşük doz BT’de veya PET-CT’de bir veya daha fazla osteolitik lezyon
- Klonal kemik iliği plazma hücre yüzdesi ≥ 60
- İlgili / katılmamış serum serbest hafif zincir oranı ≥ 100 ve ilgili serum serbest hafif zincir konsantrasyonu 10 mg / dl veya daha yüksek
- İskeletin MRI çalışmalarına dayanan iki veya daha fazla fokal lezyon

2.7.2 MM'da Ayrıcı Tanılar

MM İle ayırıcı tanısına gidilmesi gereken durumlar: Önemi Belirsiz Monoklonal Gammopati (MGUS), Smoldering Multiple Myelom (SMM) Waldenström makroglobulinemi (WM), Soliter Plazmasitom, Primer Amiloidoz (AL), POEMS sendromu ve metastatik karsinomdur⁴³.

2.7.2.1 Mgus

Daha önceki sayfalarda belirtildi (Bknz. Syf:17)

2.7.2.2 Smm

Daha önceki sayfalarda belirtildi(Bknz. Syf:17)

2.7.2.3 Waldenström Makroglobulinemi(WM)

Waldenström Makroglobulinemisi (WM), monoklonal immunglobulin (IgM) M protein artışı ile seyreden B lenfositlerinin ve plazma hücrelerinin neoplazmıdır. Genellikle kemik iliğini, daha az olmak üzere lenf nodları ve dalağı infiltre eder. Hastalar, hematopoietik veya diğer dokuların infiltrasyonu (Anemi, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi) veya kandaki monoklonal IgM'nin etkileri (örn.hiperviskozite, periferik nöropati) ile ilgili semptomlar gösterebilir⁴⁴.

MM ve Waldenström klinik özellikleri farklı olarak karışımına çıkmaktadır ve WM'de görülen IgM M proteini tipi MM'li hastaların %1'inden azında görülür ve WM'de kemik iliğinde $\geq$ %10 lenfoplazmositer hücre mevcuttur⁴⁵.

Morfolojik olarak WM, küçük B hücrelerinin, plazmasitoid hücrelerin ve kısmen plazma hücrelerinin proliferasyonu ile gitmektedir. Lenfoma hücreleri CD19, CD20, CD22 ve CD79 ile gösterilmektedir; ancak WM'yi foliküler lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve mantle hücreli lenfomadan ayırmaya yardımcı olan CD5, CD10 ve CD23'ten yoksundur. WM'de CD138-pozitif plazma hücrelerinin ekspresyonunu immünohistokimya veya akış sitometrisi ile göstermek mümkündür⁴⁶.

2.7.2.4 Poems Sendromu

Polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini, deri değişiklikleriyle karakterize nadir karşılaşılan monoklonal plazma hücre hastalığıdır, ortanca kemik iliği plazma hücre infiltrasyon oranı <5'tir.

Tanı kriterleri:

1-Polinöropati

2-Monoklonal plazma hücresi proliferatif bozukluğu (neredeyse her zaman lambda)

3-Üç ana kriterden herhangi biri: a) Sklerotik kemik lezyonları, b) Castleman hastalığı, c) Yüksek VEGF seviyeleri

4-Altı minör kriterden herhangi biri: a) Organomegali, b) Ödem, c) Endokrinopati, d) Cilt değişiklikleri, e) Papilödem, f) Trombositoz /polisitemi

2.7.2.5 Metastatik Karsinom

Monoklonal gammopatili bir hastada litik lezyonlar aklımıza MM'u getirir. Fakat böbrek, meme, küçük hücreli olmayan akciğer kanser gibi kanser türleri de litik lezyonlar oluşturabilir. MM ile ayrımını Kİ plazma hücre oranıyla infiltrasyonun gösterilmesi ile ayırım yapılabilir⁴⁷.

2.7.2.6 Al Amiloidoz ve Hafif Zincir Birikim Hastalığı

AL (amiloid hafif zincir) amiloidoz ve hafif zincir birikimi hastalığı, monoklonal hafif zincirlerin aşırı üretimi ile ilişkili plazma hücre proliferatif bozukluklarıdır. MM tersi olarak AL amiloidoz hastalar genelde kemik iliğinde plazma hücresi %20 den azdır ve litik kemik lezyonları yoktur⁴⁸.

2.7.2.7 Soliter Plazmositom ve Plazma Hücreli Lösemi

Plazmositomlar kemik ve yumuşak dokuda meydana gelen plazma hücre kaynaklı tümördür. Yalnızca kemikte meydana gelirse soliter plazmositom, kemik

dışında yumuşak dokuda meydana gelmeleri halinde soliter extramedüller plazmositom olarak adlandırılırlar.

Bazı soliter plazmositomlu hastalarda ise kemik iliği <%10 klonal plazma hücreleri görülmüştür ve yapılan çalışmalarda Kİ tutulumu olan soliter plazmositomlu hastaların MM'a ilerleme riskinin tutulum olmayanlara göre yüksek olduğu görülmüştür⁴⁹.

Tablo 6. Soliter Plazmasitom ve Plazma Hücreli Lösemi tanı kriterleri⁵⁰

Soliter Plazmasitom Tanı Kriterleri (Bütün kriterler karşılanmalı)
• Kemik veya yumuşak doku kökenli biyopsi ile kanıtlanmış tek plazmasitom ve • Kemik taramalarında ve görüntüleme tetkiklerinde birincil lezyon dışında ek tutulumun olmaması (TVDD-BT, vertebral kuşak ve pelvik MRG veya FDG PET/BT) ve • Uç organ hasarının olmaması ve • Kemik iliğinde klonal plazma hücre artışının olmaması • Eğer kemik iliğinde klonal plazma hücre artışı mevcutsa ve bu oran %10'un altında ise: Minimal ilik tutulumu ile seyreden Soliter Plazmasitom tanımını kullanmak gerekmektedir.
Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri
• Periferik kanda dolaşan plazma hücre oranının %5 veya üzerinde olması veya • Periferik kanda dolaşan plazma hücre sayısının 500/mikroL'nin üzerinde olması

2.7.3 MM'da Evreleme

MM en eski skorlama sistemi Durie-Salmon evreleme sistemi olup; Son zamanlarda, Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve Revize-ISS (R-ISS) hastalık evresini tanımlamak için daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Sağ kalım verileri açısından ISS ile benzerlik göstermiştir, güncel evreleme sistemi olarak kullanılabilmiştir.

ISS sistemi, serum Albümin ve serum B2-mikroglobulin (B2M) seviyelerini dikkate alırken, R-ISS ayrıca serum Laktaz dehidrogenaz (LDH) düzeyi ve kemik iliği floresan in situ hibridizasyon (FISH) sitogenetik analizini kapsar. B2-mikroglobulin normal renal fonksiyon varlığında anlamlı olarak kabul edilmektedir.

R-ISS; LDH ve sitogenetik anomali içermeyen ISS'den daha fazla prognostik bilgiler sağlar⁵¹.

Tablo 7. MM Evreleme Sistemleri⁵²

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	Yeni risk modellemesi (R-ISS) R-ISS evresi
1. Serum $\beta 2$ Mikroglobulin Düzeyi <3,5g mg/L ve serum Albumin >3,5 g/dl 2. ISS evre 1 ve 3 kriterlerinin sağlanamaması 3. Serum $\beta 2$ Mikroglobulin Düzeyi >5,5 mg/L ISS'ye göre ortalama genel sağkalım • ISS evre I: 62 ay • ISS evre II: 44 ay • ISS evre III: 29 ay	1. ISS evre I ve FISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH 2. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması 3. ISS evre III'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı R-ISS'ye göre ortalama genel sağkalım • R-ISS evre I: ortalama sağkalıma erişilememiş • R-ISS evre II: 83 ay • R-ISS evre III: 43 ay
Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) ISS evre gruplarına ek olarak İnterfaz FISH ile kromozomal anomaliler Yüksek risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı Standart risk: yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu LDH; Normal, Yüksek	

2.7.4 MM’da Prognoz ve Risk Faktörleri

Multipl Myelomda görülen sayısal ve/veya yapısal kromozomal anomalilerin varlığı önemli prognostik faktörlerdendir. Kemik iliği FISH çalışmaları ile elde edilen verilere göre %40 oranında trizomiler görülürken; trizomi görülmeyen vakalarda ise en sık translokasyonlar görülmektedir. Bu durumlar genel olarak primer sitogenetik anomaliler olarak alandırılırken; 1q kazanımı [amp(1q)], del(1p), del(17p), del(13q) RAS mutasyonları ve MYC translokasyonları gibi sitogenetik değişiklikler primer anormalliklere eşlik edebilirler. Bu sitogenetik faktörler tedaviye yanıtta, prognozda, yaşam süresinde etkin olduğu bilinmektedir⁵³.

Tablo 8. Moleküler Sitogenetik Faktörler Tablosu⁵

Subtip	Etkilenen gen/ kromozom	Görülme sıklığı
Hiperdiploidi gösteren MM	Tek kromozomları ilgilendiren (1,13 ve 21 hariç) tekrarlayan trizomiler	%42
Non-hiperdiploid (IgH transloke) MM - t(11,14) (q13;q32) - t(4,14) (p16;q32) - t(14,16) (q32;q23) - t(14,20) (q32;q11) – diğer IgH translokasyonları	- CCN D1 geni - FGFR3 VE MMSET - c-MAF - MAFB – CCN D3, t(6,14)	%30 %15 %6 <%1 %4
Kombine IgH translokasyonları ve trizomiler	Aynı vakada hem IgH translokasyonu hem de trizomi varlığında	%15
İzole monozomi 14	14q32 kromozomunda monozom	% 4,5
IgH transloke, trizomi ve izole monozomi 14 olmayanlar		%5,5
Normal		%3

MM’ de görülen sitogenetik anomalilerin hepsi yüksek riskli sitogenetik anomaliler sınıfında değildir. MAYO klinik araştırmalarına göre yüksek ve düşük riskli anomaliler belirlenmiştir. MM’de klinik araştırmalara göre yüksek riskli sitogenetik

faktörleri olan MM hastalarında ortalama yaşam süresi 5 yıla kadar inmektedir⁵, düşük riskli grupta yaşam süreleri on yılı geçmektedir.

Tablo 9. Sitogenetik Anomalilerin Sınıflandırılması

Kötü Prognostik Sitogenetik anomaliler	Standart Risk veya Nötral etki
- t(4;14) - amp(1q) - t(14;16) - t(14;20) - del(17p) -kompleks karyotip anomali -yüksek riskli gen ekspresyon profili -1p delesyonları - hipodiploidi Çift vuruş; herhangi yüksek iki risk faktörü Üçlü vuruş; herhangi yüksek üç veya daha fazla risk faktörü	- trizomiler(tek sayılı kromozomların trizomileri)(1,13,21 hariç) - t(11;14) - t(6;14) -hiperdiploidi

Not: Daha önce del13q yüksek risk grubundaydı; fakat nerdeyse çoğu myelom hastasında görülmesi nedeni risk grubundan kaldırıldı

Tablo 10. Sitogenetik Anomalilerin Myelomda Prognosa Etkileri⁵

Sitogenetik Anomali	Multipl Myelom
Trizomiler	İyi prognoz, standart risk MM, ortalama yaşam süresi 7-10 yıl Çoğunda tanı anında miyelom kemik hastalığı var Lenalidomid bazlı tedaviye mükemmel yanıt
t(11;14)(q13;q32)	İyi prognoz, standart riskli MM, ortalama yaşam süresi 7-10 yıl
t(6;14)(p21;q32)	İyi prognoz, standart riskli MM, ortalama yaşam süresi 7-10 yıl
t(4;14)(p16;q32)	Yüksek riskli MM, ortalama yaşam süresi 5 yıl Bortezomib bazlı başlangıç tedavisi, erken OKHN(uygunsa) ve ardından bortezomib bazlı konsolidasyon ihtiyacı
t(14;16)(q32;q23)	Yüksek riskli MM, ortalama yaşam süresi 5 yıl Yüksek FLC seviyeleri ile ilişkili ve ilk tanıda %25 akut böbrek yetmezliği mevcut
t(14;20)(q32;q11)	Yüksek riskli MM, ortalama yaşam süresi 5 yıl Uygunsa erken OKHN gerekir devamında bortezomib bazlı konsolidasyon
Amp(1q21)	Yüksek riskli MM, ortalama yaşam süresi 5 yıl Uygunsa erken OKHN gerekir devamında bortezomib bazlı konsolidasyon
Del(17p)	Yüksek riskli MM, ortalama yaşam süresi 5 yıl Uygunsa erken OKHN ve ardından bortezomib bazlı konsolidasyon gerekir
Trizomiye ek olarak IgH translokasyonlarından herhangi biri	Yüksek riskli IgH translokasyonlarının sağladığı olumsuz prognozu iyileştirebilir ve del17p
İzole monozomi 13 veya izole monozomi 14	Prognoz üzerindeki etkisi net değil
Normal	Muhtemelen düşük tümör yükünü yansıtan iyi prognoz, ortalama yaşam süresi>7-10 yıl

MM' de sitogenetik anomaliler dışında birçok faktörün de prognoza etkisi vardır. Bunlar hastaya özgü ve hastalığa özgü faktörler olarak ikiye ayrılmaktadır. Hastaya ait faktörlerin başında yaş gelmektedir. Yaşla beraber MM prognozu da kötüleşmektedir⁵.

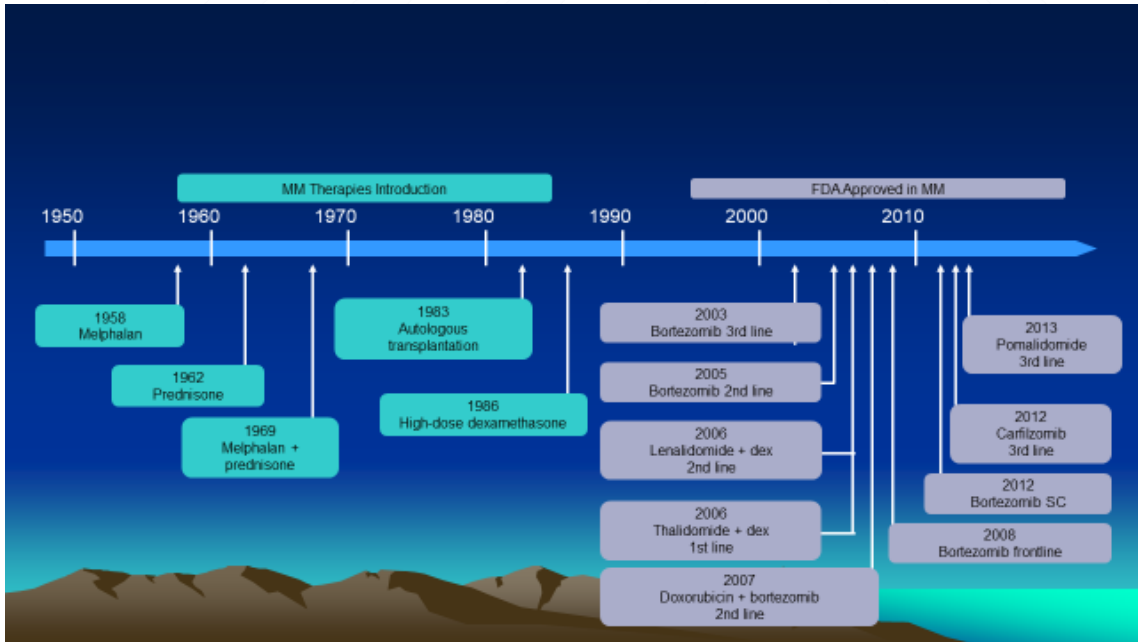
Tablo 11. Yüksek Risk Belirleyen Faktörler⁵⁴

Hastaya Özgü Faktörler	Hastalığa Özgü Faktörler
. Yaş . Komorbiditeler(kardiyak hastalıklar,DM..) .Düşük performans skoru(ECOG) . Böbrek hastalığı	.R-ISS evresi .Kötü prognozlu sitogenetik anomaliler . Yüksek LDH, plazmabastik hücre morfolojisi .Artmış plazma hücre proliferasyon hızı .Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu .Yüksek sayıda(>400 hücre/mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı .İlik dışı hastalıklar(ekstramedüller plazmostom veya plazma hücreli lösemi) .Yanıtsızlık durumu .Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik anomaliler) .İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt

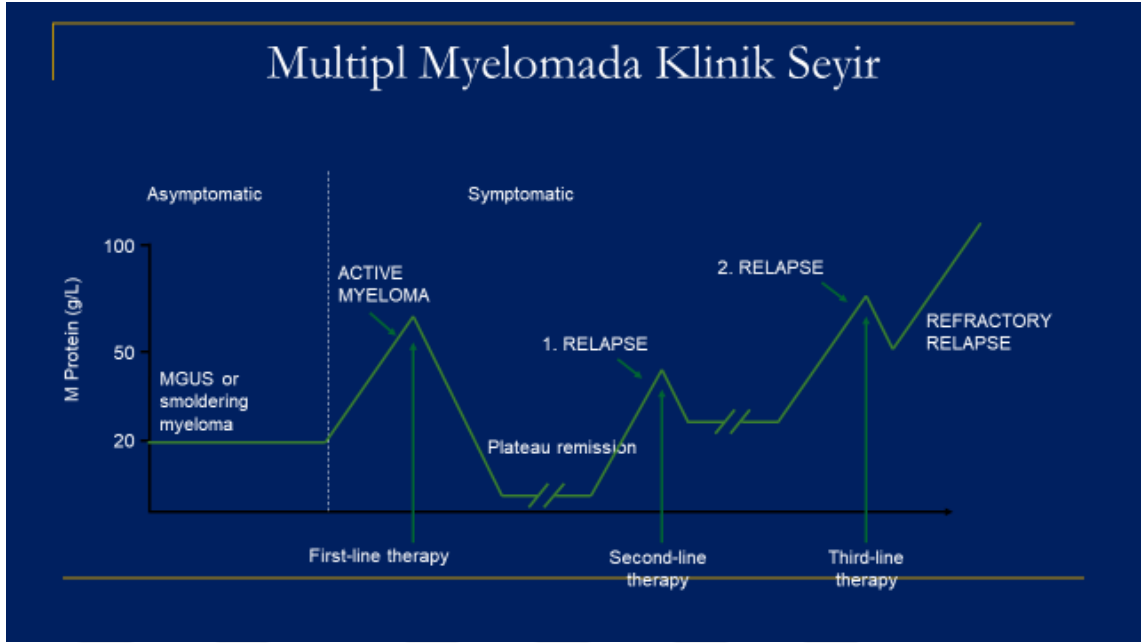
2.8. MM'DA TEDAVİ

MM'un tedavisine son 15 yılda yeni ilaçların devreye girmesi, bu ilaçların eski ilaçlarla kombinasyonu ve OKHN yaygınlaşması ile başarı şansı artmıştır. Eskiden beri mevcut olan tedavi seçenekleri olarak alkilleyici ajanlar (melpalan, siklofosomid) ve kortikosteroidler (deksemetazon, prednizolon) halen kullanılmaktadır. MM'da antrasiklinler (doksorubisin ve lipozomal doksorubisin) tekli tedavide nadiren kullanılan tedavi seçeneklerindendir. Yeni tedavi seçenekleri olarak immünmodülatör ilaçlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), proteazom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), histon 21 deasetilaz inhibitörleri (panobinostat) ve monoklonal antikorlar [elotuzumab (SLAMF7), daratumumab, isatuksimab (CD38)], exportin-1 inhibitörü (selinexor) geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen bu ilaçlardan elotuzumab, panobinostat ve selinexor'un tek başına etkinliğinin sınırlı olmasına karşın aktif diğer ilaçlarla beraber kullanımında etkinliklerinin artmakta olduğu görülmüştür².

MM halen kür elde edilebilen bir hastalık olmayıp hedef otolog kök hücre nakline uygun hale getirmek olup; bu amaçla hastalarda otolog nakle uygunluk aranmaktadır.



Şekil 1. MM Tedavi Tarihçesi



Şekil 2. MM'da Klinik Seyir

2.8.1 Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Hastalarda Tedavi

Tanı ve risk sınıflamalarının ardından tüm hastalar otolog hematopoietik kök hücre nakline (OKHN) uygunluk açısından değerlendirilir. Tedavi rejimi belirlenmesinin en başında yaş, ECOG performans durumu ve komorbid hastalıklar gelmektedir. OKHN uygun hastalar 70 yaş altında, performans skoru iyi, kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları iyi olmalıdır⁵⁵.

Tablo 12. Transplant Uygunluğunda Belirleyici Faktörler

• Yaş - > 70 yaş uygun olmayabilir - Yaşlı hastalar toksisiteye daha duyarlıdır - Fiziki rezervleri daha düşüktür • Performans durumları	• Ko-morbidite varlığı - Renal yetmezlik - Kardiyo vasküler hastalıklar - Pulmoner hastalıklar - Hepatik hastalıklar (Ör; hepatit, siroz vs)
---	--

2.8.1.1 İndüksiyon Tedavisi

OKHN için uygun olan hastalar, kemik iliğindeki ve periferik kandaki tümör hücrelerinin sayısını azaltmak, semptomları azaltmak ve uç organ hasarını azaltmak için kök hücre toplanmasından üç ila dört ay önce indüksiyon tedavisi alırlar. İndüksiyon tedavisindeki ile minimal rezidü hastalık(MRD) ne kadar az ise OKHN başarı şansı artmaktadır⁵⁶. İndüksiyon ile başarılı bir tedavi hedefi en az VGPR(çok iyi kısmi yanıt)'dir.

Düşük doz deksametazon (haftada bir kez 40 mg) toksisiteyi en aza indirmek için tüm rejimlerde tercih edilir. ECOG tarafından yapılan randomize bir çalışmada, düşük doz deksametazon yaklaşımı üstün OS ve önemli ölçüde daha düşük toksisite ile ilişkili bulunmuştur⁵⁷.

OKHN öncesi alkileyici ajanlar kullanılmaz çünkü kemik iliği mobilizasyonunu baskılar

İndüksiyon tedavisi olarak kullanılan rejimler; VRD (bortezomib, lenalidomid, deksematazon) VTD (bortezomib, talidomid, deksematazon) VCD (bortezomib, siklofosomid, deksematazon) PAD (bortezomib, doksorubisin, deksematazon) VD (bortezomib, deksematazon) RD (lenalidomid, deksematazon) VAD (vinkristin, adriamisin, deksematazon) KRD (karfizomib, lenalidomid, deksematazon) DRD (daratumumab, lenalidomid, deksematazon)

VAD: Eskiden kullanımına karşın proteazom içeren rejimlerin daha faydalı bulunması ile VAD kullanımı azalmıştır⁵⁸.

PROTEAZOM İNHİBİTÖRLERİ: İndüksiyon tedavisi olarak en sık VRD kullanılmaktadır. Böbrek yetmezliği durumunda ise lenalidomid rejiminin yerine VTD veya VCD kullanılmaktadır. 3-4 kür tedavi sonrası genelde mobilizasyon yapılır; fakat mobilizasyon şansını artırmak için tedavi 6 küre çıkarılabilir. Bu durumda ise bortezomibe bağlı nöropati riski artmaktadır. Bunun da üstesinden gelmek amaçlı tedavite deksametazon eklenir⁵⁹.

RD, VD VE DİĞER İKİLİ TEDAVİ YÖTEMLERİ: Üçlü tedavi seçimlerine göre daha az yanıt elde edildiğinden; yaş ve performans durumu nedenli üçlü tedavi alamayacak hastalarda tercih edilmektedir

KRD (Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon): VRD bazlı tedavi yanıt verileri yetersizdir⁶⁰.

ÇOKLU İLAÇ REJİMLERİ: VRD, VTD, VCD, KRd rejimlerine ek antiCD38 monoklonal antikör daratumumab eklenmesi ortalama yaşam süresini arttırdığı görülmüştür⁵⁷.

Güncel tedavi yaklaşımı belirlenirken, hasta performansı ve yandaş hastalık varlığı ilaç seçiminde belirleyici olabilmektedir. Yaşlı, kardiyak disfonksiyon ya da renal yetmezlik varlığında Tablo 13'te özetlenen ilaç seçimi önem arz etmektedir.

Tablo 13. Spesifik Durumlarda Tedavi Önerileri

Hasta popülasyonu	Hususlar
Yaşlı hastalar	Tolere edilebilirliği artırmak için mevcut doz azaltımları ile 3 ilaçlı rejim kullanılmalıdır. Bazıları Rd veya melphalan bazlı VMP ile ikili tedavi düşünülebilir.
Renal disfonksiyon	VRD'yi lenalidomid dozunun kreatin klirensine göre düşünün. Diğer seçenekler olarak VD(yüksek doz deksametazon ile) veya VMP'yi düşünün
Kardiyak disfonksiyon	Karfilzomibden kaçının Lenalidomid bazlı tedaviyle birlikte trombofilaksi uygulayın
Periferik nöropati	Bortezomib SQ kullanın ve haftalık dozaj kullanın KRd veya IRd kemoterapilerini düşünün
Agresif, yüksek riskli hastalık	KRD ile indüksiyonu düşünün
Extamedüller hastalık veya Plazma Hücreli lösemi	Daha kısa hayatta kalma oranları ile ilişkilidir ve yüksek riskli olarak kabul edilir. VTD-PACE veya OKHN'ni düşünün

2.8.1.2 İdame Tedavi

MM halen kür sağlanabilen bir hastalık değildir. Bu yüzden progresyonsuz sağ kalım artırmak, nüksü geciktirmek ve tedavi yanıtını artırmak amaçlı idame tedavilere geçilir.

Çoğu hastalar için lenalidomid tedavisi idame tedavide standarttır^{61,62}.

Randomize çalışmaların bir meta-analizinde, plasebo ile ya da tedavisiz takipe kıyasla lenalidomid idamesi ile PFS ve OS'de önemli bir iyileşme görülmüştür. Yüksek

riskli multipl miyelomlu hastalarda lenalidomid idamesinin etkisi belirsizdir. Ayrıca yüksek riskli hastaların bu alt kümelerinde önemli bir OS yararı görülmemiştir⁶³.

Del(17p) mevcut hastalarda iki haftada bir uygulanan bortezomib tedavisinin GS'yi iyileştirdiği görülmüştür⁶⁴.

Yüksek riskli hastalar için Bortezomib bazlı idame tercih edilir. Tedavi seçeneği bortezomib ve lenalidomidin etkisini yakalamak için her iki haftada bir verilen bortezomib veya düşük yoğunluklu VRd ile yapılabilir⁶⁵.

2.8.2 Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi

İleri Yaş, ECOG durumu ve komorbid durumlar nedeni OKHN uygun olmayan MM'lu hastalarda ilk tercih edilen tedavi rejimi VRD rejimidir. Bu durumda verilecek kür sayısı 8-12 kadar çıkmaktadır. Tedavi bitimi hastaya lenalidomidle idameye geçilir

Transplant adayı olmayan hastalarda bir diğer tedavi seçenekleri olarak akla melfalan prednizolon VMP, dara-VMP veya dara-VR tedavileri gelmektedir.

DRD(Daratumumab, lenalidomid, deksametazon) Daratumumab, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu yeni tanı konmuş standart riskli MM olan transplant için uygun olmayan hastaların tedavisinde etkililik göstermiştir. Çoğu hasta için, VRd ile karşılaştırıldığında uzun vadeli güvenlik ve etkililik üzerine bilinen veriler gözönüne alındığında VRd tercih edilmektedir. DRd, özellikle bortezomib alamayan veya tolere edemeyen hastalar ve nakil adayı olmayan standart riskli MM hastaları için bir tedavidir⁶⁶. Ayrıca daha önceden de bahsettiğimiz gibi yaş ve performans skorları nedeni otolog kök hücre nakli(OKHN)ne uygun olmayan hastalarda ikili rejimler kullanılabilmektedir.

2.8.3 Destek Tedavi

MM hastalarında birinci basamak tedavilerde en sık görülen komorbiditeler periferik nöropati,anemi,nötropeni ve trombositopenidir. Kemik hastalığı MM'de ciddi ağrı, kemik kırıkları ve omurilik sıkışmasına yol açabileceğinden önemli bir sorundur.

Kemik hastalığını önlemek için tedaviye zolendronik asit bifosfonatlar tedaviye eklenmelidir. Bisfosfonatlar osteoklastlar tarafından emildikleri ve katabolik etkilerini inhibe ettikleri kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanır. Ayrıca, anti-tümör ve immünomodülatör aktivite sergilerler bu nedenle hastanın prognozunu iyi yönde etkilemektedir^{67,68}.

2.8.3.1 Anemi

MM hastalarında sık rastlanan anemi eritropoezi uyarıcı ajanlar (ESA'lar) kullanılarak tedavi edilebilir. Ancak tromboemboli riskine karşı dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, semptomatik anemisi olan hastalarda ESA'larla tedavi başlatılabilir (EPO haftada 40.000U dozunda), ancak hemoglobin seviyeleri 12g / dl'den fazla artmamalıdır

2.8.3.2. Tromboemboli riski

MM tedavisinde İmmünomodülatör ajanların (IMiD'ler) kullanılmasından bu yana, özellikle kortikosteroid, karfilzomib, eritropoietin veya adriamisin ile kombine edildiğinde risk daha da artmıştır

Düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) ve/veya aspirin tedavide kullanılmaktadır.

IMiD temelli tedavinin yokluğunda trombotik profilaksi 4 ila 6 ay boyunca veya hastalar yüksek risk olarak kabul edildiği sürece sürdürülmelidir. IMiD tedavisi sırasında, tedaviye devam edildiği sürece profilaksiye devam edilmelidir⁶⁹.

2.8.3.3. Enfeksiyonlar

MM hastalarına pnömokok ve influenza aşılı olmaları tavsiye edilir. Ayrıca ipogamaglobulinemi ve tekrarlayan enfeksiyonlar varlığında düzenli olarak intravenöz immünoglobulin infüzyonları düşünülebilir⁷⁰. Profilaksi ilaçları, Herpes enfeksiyonunu önlemek için asiklovir dahil olmak üzere kemoterapinin yanında yaygın olarak reçete edilir. Fakat indüksiyon sürecinde ek profilaktik antibiyotik kullanımı tartışmalıdır⁷¹.

2.8.3.4 Kemik Hastalığı

Miyelom tedavisine yanıt vermeyen ağrılı lezyonlar durumunda düşük doz radyoterapi de palyasyon amacı ile kullanılabilir. Zoledronat, edavi semptomatik miyelom hastaları için kemik litik lezyonları ile veya bunlar olmadan başlatılmalı ve tam veya çok iyi kısmi yanıtı olan hastalarda 2 yıla kadar sürdürülmeli ve nüks ile yeniden başlatılmalıdır⁷².

MM'de görülen; Osteoliz, hiperkalsemi, kırık ve/veya omurga kompresyonu nedeniyle çoğunlukla ağrıdan sorumlu olan kemik lezyonlarının % 80 kadardır. Kırık kompresyon riski göz önünde bulundurulmalı ve uygunsa cerrahi tedavi veya radyoterapi önerilmelidir.

Ayrıca zometa tedavi yanına hipokalsemi riski nedenli rutin D-vitamin eklenmelidir

RANK (NFkB'nin reseptör aktivatörü) ligand inhibitörünü olan Denosumab, bisfosfonatlara bir alternatiftir. Bisfosfonatların böbrek klerensine adapte edilmesi ve 30 ml / dakikanın altında kaçınılması gerekirken, denosumabın uygun bir böbrek güvenlik profili vardır.

Bisfosfonatlar ve denosumab, kemik hastalığı tedavisinin en ciddi potansiyel komplikasyonu olan çene osteonekrozu yapabilmektedir. Hastaya diş prosedürü öngörülüyorsa, bifosfonatlar invaziv müdahalelerden 90 gün önce ve sonra durdurulmalıdır⁷³.

2.8.3.5 Periferik nöropati

MM'de periferik nöropati gelişim mekanizmalarına ek olarak özellikle ilaçlar da bu duruma sık sebep olmaktadır. Talidomid ve bortezomib periferik nöropati ile MM yönetiminin önemli bir yönünü oluşturur, çünkü hastaların % 75'inde bu komplikasyon görülebilir. Periferik nöropati genellikle simetrik ve distaldır⁷⁴.

MM görülen bu nöropatiler, herhangi bir nedensel ajanın dozunun durdurulması veya azaltılması ve gabapentin gibi ağrı kesicilerin başlamasıyla yönetilebilir⁷⁵.

2.9 TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG)na göre tedaviye yanıt kriterleri , hastanın tedaviye olan cevabını en iyi biçimde belirlemek ve bir nüks meydana geldiğinde bu durumu net bir biçimde ortaya koymak maksadıyla kullanılan kriterlerdir⁷⁶.

IMWG'ye göre tedavi yanıtı kriterleri; şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- minimal rezidüel hastalık (MRD) negatif
- tam yanıt (CR)
- mükemmel tam yanıt (sCR)
- çok iyi kısmi yanıt (VGPR)
- kısmi yanıt (PR),
- minimum yanıt (MR)
- stabil hastalık (SD)
- progresif hastalık (PD)

Tablo 14. Tedavi Yanıt Kriterleri⁷⁶

IMWG Tedavi Yanıt Kriterleri	Tanım
Minimal rezidüel hastalık (MRD) negatif	Minimum 10 5 çekirdekli hücrede flowsitometri veya kemik iliği aspiratlarında yeni nesil sekanslama yoluyla anormal klonal plazma hücrelerinin bulunmaması
Tam yanıt (CR)	Yumuşak doku plazmositomlarının tamamen yok olması, serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezinin negatif saptanmasına ek olarak, kemik iliği biyopsisinde < %5 plazma hücresi varlığı.
Mükemmel tam yanıt (sCR)	CR kriterlerine ilaveten, normal FLC oranı varlığı ve kemik iliği immünohistokimyası veya immüno Floresan ile klonal plazma hücreleri bulunmaması. (İmmünohistokimya için; en az 100 plazma hücresinde / λ oranının, λ tutulumu olan hastalar için $\leq 4:1$, λ tutulumu olan hastalar için $\geq 1:2$ olması).
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	Serum ve idrar M proteini immünfiksasyonla saptanabilir ancak elektroforezde tespit edilemez veya idrar M proteini < 100 mg / 24 saat olmasına ek olarak serum M proteininde en az %90 azalma meydana gelmesidir.
Kısmi yanıt (PR)	Başlangıçta var olan yumuşak doku plazmositomlarında %50 azalma, plazma M proteini düzeyinde $\geq$ %50 azalma ve 24 saatlik idrarda M proteini seviyesinin $\geq$ %90 azalması; eğer idrarplazma M proteinleri ve serum hafif zincir ölçülemiyorsa, bazal kemik iliği plazma hücresi oranının minimum $\geq$ %30 olması koşulu ile plazma hücre oranında $\geq$ %50 azalma meydana gelmesidir.
Minimum yanıt (MR)	Serum M proteini düzeyinde %25-49 arasında azalma olması veya 24 saat idrar M proteini düzeyinde $>$ %50-90 azalma görülmesidir. Başlangıçta yumuşak doku plazmasitomu mevcutsa, MRI'da plazmasitom boyutunda $\geq$ % 50 azalma olmasıdır
Stabil hastalık (SD)	CR, VGPR, PR veya PD kriterlerini karşılamaması durumudur.
Progresif hastalık (PD)	-Aşağıdakilerin herhangi birinde en düşük yanıt değerinden yüzde 25 artış: 1) Serum M proteini (mutlak artış $\geq 0,5$ g / dL olmalıdır). En düşük M bileşeni ≥ 5 g / dL ise bir serum M protein artışı > 1 g / dL PD'yi gösterir. 2) İdrar M proteini (mutlak artış ≥ 200 mg / 24 saat olmalıdır). -Serumda ve idrarda ölçülemeyen M proteini bulunan hastalarda kappa ve lambda arasındaki fark mutlak artış > 10 mg / dL olmalıdır. -Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış $\geq$ yüzde 10 olmalıdır). Bu kriter, ölçülebilir serum ve idrar M protein seviyeleri olmayan ve ölçülebilir ilgili FLC seviyeleri olmayan hastalar için kullanılmalıdır. -Yeni kemik lezyonlarının gelişiminde veya yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda $\geq$ %50 artış olduğunda da teşhis edilir

IMWG ayrıca, başlangıçtaki tahmini glomerüler filtrasyon hızına (eGFR)'e dayanıp; diyalize bağımlı olmayanlarda böbrek yanıtı için bazı kriterleri önermiştir.

Tablo 15. GFR'ye Göre Tedavi Yanıt Derecesi⁷⁷

Yanıt Derecesi	Tanım
Tam Yanıt	Bazal eGFR< 50 olan hastaların CrCl>60ml/dk olarak düzelmesi
Kısmi yanıt	Bazal eGFR<15 olan hastaların CrCl 30-59 arasına yükselmesi
Düşük yanıt	Bazal eGFR<15 olan hastanın CrCl 15-29 aralığına yükselmesi veya bazal eGFR 15-29 arası hastaların CrCl 30-59 arasına yükselmesi

3.MATERYAL VE METOD

3.1 ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ

Araştırmamız MM tanısı almış olan hastalarda sitogenetik anomalilerin sıklığı, yaşam sürelerine etkisi, progresyona etkisi ve MM tanısı almış sitogenetik anomalili hastalardaki kemoterapi yanıtını araştıran tek merkezli, retrospektif, gözlemsel bir çalışmadır.

Çalışmamızda sitogenetik anomalilerin yaşam süresine olan etkileri, ilk verilen kemoterapilere yanıt oranları incelenmiştir.

3.2 ARAŞTIRMANIN KAPSAM VE ZAMANI

Araştırmamız 1 Ocak 2010 ile 1 Ocak 2023 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesinde MM tanısı almış, kemoterapisi hastanemizde verilen hastalar üzerinden yürütülmüştür. Araştırma verileri hastanemiz arşivi, Tıbbi Patoloji ABD, Tıbbi Genetik ABD ve otomasyon sistemleri üzerinden toplanmıştır.

3.3 HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- MM tanısı almış olmak
- MM tanısı alıp sitogenetik anomalilere sahip olunması
- Hastaların KT, laboratuvar, görüntüleme verilerine ulaşılabilir olması ve verilerin eksiksiz olması
- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanemizde Kemoterapisini almış olmak
- Hastaların takiplere hastanemizde devam etmiş olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Tez için gerekli verilere sahip olunmaması
- MM tanısı ile daha önceden kemoterapi alan hastalar
- Kemoterapi, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri gibi verilerine ulaşamayan hastalar
- MM dışı plazma hücre maligniteleri
- MGUS ve SMM hastaları

3.4.ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onam alınmıştır(Onay Tarihi:01/09/2023. Karar No:2023/27)

3.5. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Hastanemiz veri tabanı, Tıbbi Patoloji ABD, Tıbbi Genetik ABD ve arşiv bölümündeki dosyalardan kriterlere uygun hastalar incelenmiştir. Bu verilerden laboratuvar değerleri(LDH, Albumin, $\beta 2$ mikroglobülin, Serbest Kappa-Lambda, Cre, Sedim, Total Protein, Immunglobulin düzeyleri) alındı. Hastaların tanı anında bakılan LDH, Albumin, $\beta 2$ mikroglobülin ve sitogenetik anomalilerine göre R-ISS evresi belirlendi. Tanı anında veya daha sonraki incelemerde tespit edilen sitogenetik anomaliler ilk tanı anına dahil edildi. Tanı sonrası aldıkları ilk Kemoterapiler ve bu KT'ye yanıt oranlarına bakıldı. Hastaların progresyon durumları, sağ olup olmaması, sitogenetik anomalilerin sağ kalıma etkisi ve kemoterapiye yanıt oranları toplanıp veri tabanımıza kaydedildi.

Hastaların kemoterapilere yanıt durumları Kİ plazma hücre oranı $\leq 5\%$, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile yanıtlı hastalarımız tedaviye yanıtlı kabul edildi.

Hastaların kontrol Kİ plazma hücre oranı >%5 olması ve laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri sonucu yanıtız görülenler ile tedavi süreci devam ederken ex hastalarımız tedaviye yanıtız/refrakter kabul edilmiştir.

3.6.İSTATİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel(histogram) ve analitik yöntemlerle(Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılırken, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık değerleri verildi. Normal dağılım numerik değişkenlerin karşılaştırması için bağımsız gruplar t testi uygulandı.

Kemik iliği yanıt durumu, yaşam-ex durumuna göre parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Ki-Kare yada Fisher Exact testleri uygulandı.

Hasta klinik özellikleri ile sağkalım süreleri arasındaki ilişki Kaplan-Meier sağkalım analizi ve log rank testi kullanılarak değerlendirildi. Analizlerin değerlendirilmesi için SPSS(Statistical Package for Social Science) versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı ve istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi

4.BULGULAR

Hastaların % 36,8(25 hasta)'inin Kadın; % 63,2(43 hasta)'sinin Erkek olduğu görülmüştür.

Hastaların % 32'sinin <65 yaş ; % 67,6'sının >65 yaş olduğu görülmüştür.

Hastaların % 80,9'u Kappa, % 19,1'i Lambda tip myelom olduğu tespit edilmiştir. Hastaların % 19,1'i IGA tip, % 51,5 i IGG tip, % 29,4'ünün ımmunglobulin tipinin negatif olduğu görülmüştür. Ig negatif tiplerin % 65'i kappa, % 35'inin lambda tip olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların R-ISS evresine göre % 2,9'u Evre1, % 61,8'i Evre 2, % 35,3'ünün Evre 3 olduğu görülmüştür.

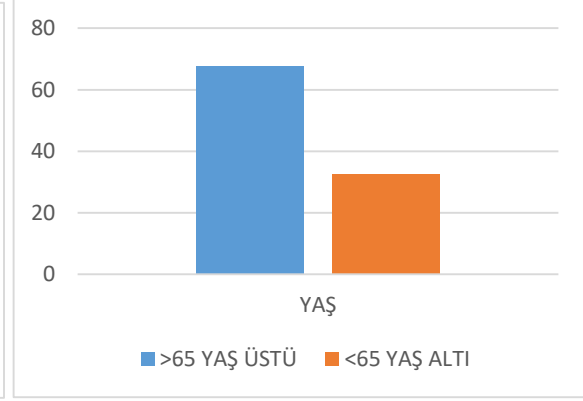
Hastalarımızın median yaşı 59,0 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 16. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

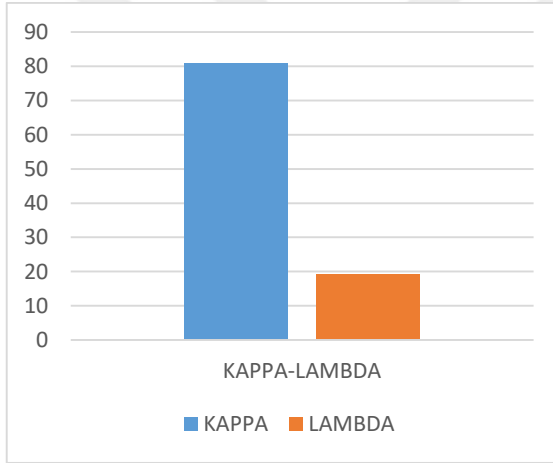
		N:68	%
Yaş, median (min, max)		59,0(29-84)	
Cinsiyet	Kadın	25	(36.8)
	Erkek	43	(63.2)
Yaş durumu	<65 yaş	22	(32.4)
	>65 yaş	46	(67.6)
Hafif zincir durumu	Kappa	55	(80.9)
	Lambda	13	(19.1)
Ig tipi	Ig A	13	(19.1)
	Ig G	35	(51.5)
	Negatif	20	(29.4)
ISS evresi	Evre 1	2	(2.9)
	Evre 2	42	(61.8)
	Evre 3	24	(35.3)



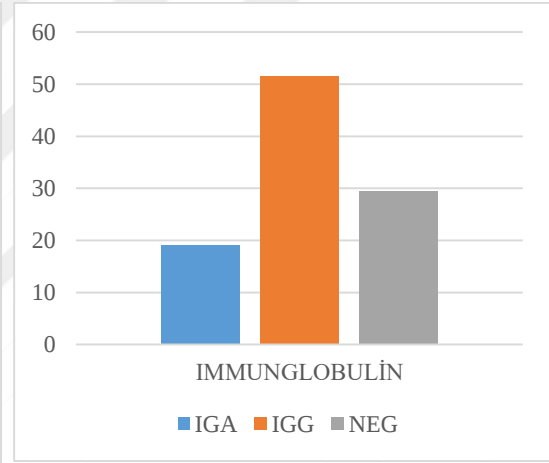
Şekil 3. Hastaların Cinsiyet Dağılımı



Şekil 4. Hastaların 65 Yaş Sınırına Göre Sınıflaması

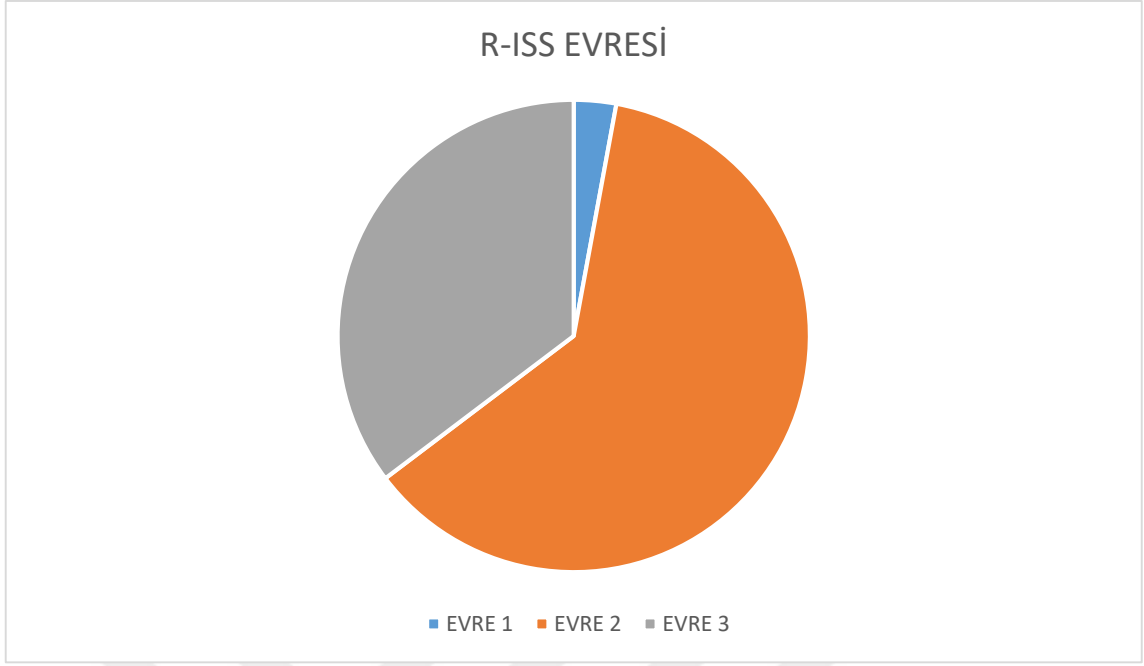


Şekil 5. Hastaların KAPPA-LAMBDA Sınıflama



Şekil 6. Hastaların IG Tiplerine Göre Sınıflama

Hastalarımızın Kappa- Lambda tiplendirmesine göre % 80.9'u KAPPA tip; İmmunglobulin tiplendirmesine göre % 51'inin IGG tip olduğu görülmüştür.

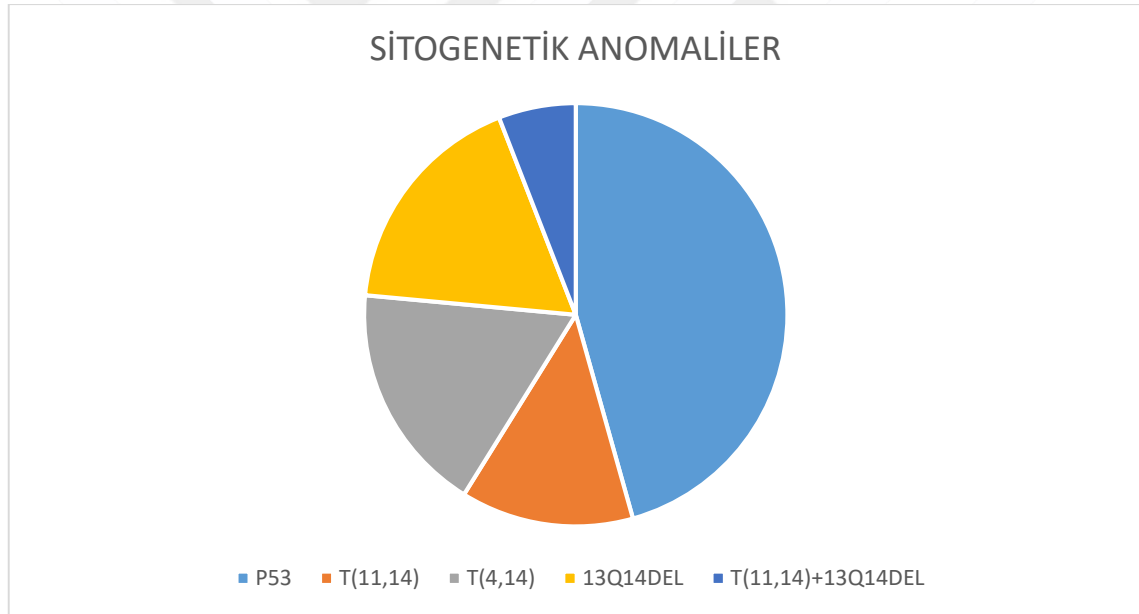


Şekil 7. Hastaların Evrelere Göre Sınıflaması

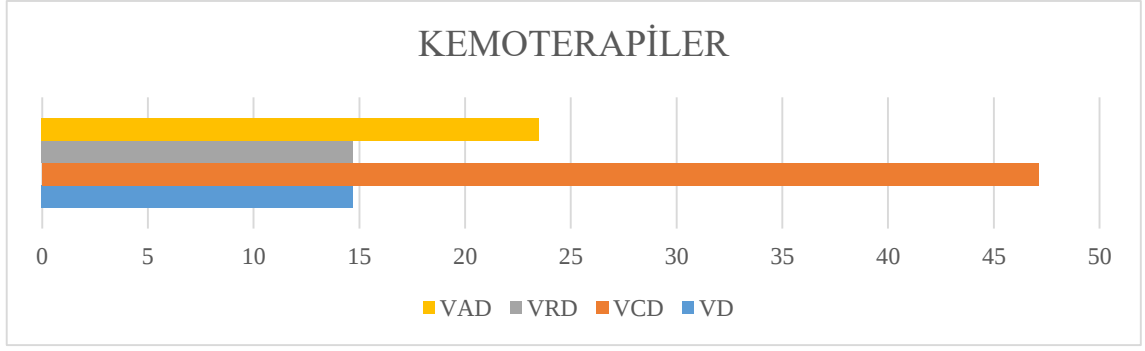
Hastalarımızın Evrelemesinde % 61,8'inin EVRE 2 olduğu görülmüştür.

Tablo 17. Hastaların Sitogenetik Anomali, Kemoterapiler, Yanıt ve Ex-Yaşam Durumları

		N:68	%
SİTOGENETİK ANOMALİ	P53	31	(45.6)
	T(4,14)	9	(13.2)
	T(11,14)	12	(17.6)
	13q14 del	12	(17.6)
	T(11,14)+13q14 del	4	(5.9)
Başlanan KT	VD	10	(14.7)
	VCD	32	(47.1)
	VRD	10	(14.7)
	VAD	16	(23.5)
Yanıt Durumu	Yok	41	(60.3)
	Var	27	(39.7)
Ex Durumu	Yaşıyor	24	(35.3)
	Ex	44	(64.7)

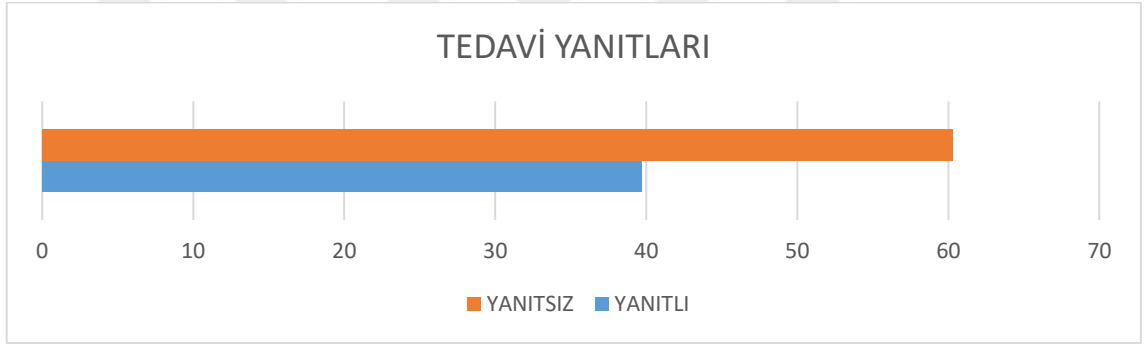
**Şekil 8. Hastalarımızın Sitogenetik Anomalilere Göre Sınıflaması**

Hastalarımızda sitogenetik anomali türleri arasında p53 mutasyonu % 45,6 ile en sık oranda görülmüştür. Hastalarımızın translokasyonları arasında ise en sık T(11,14) görülmüştür.



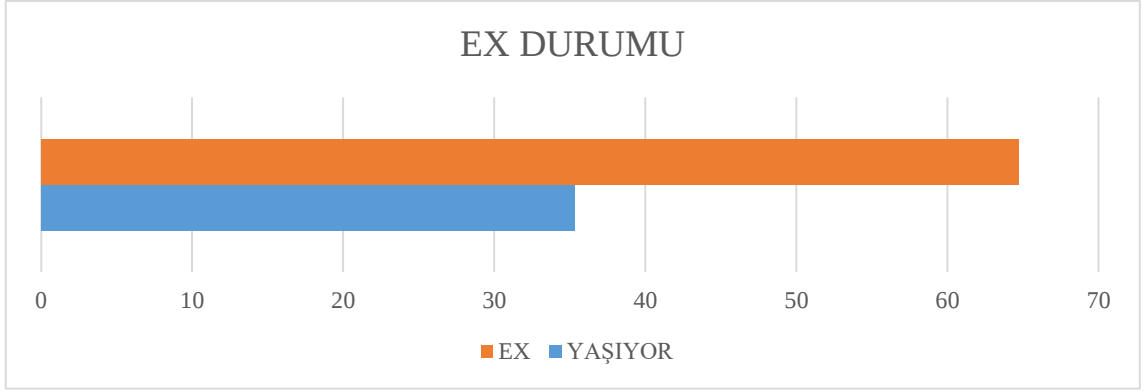
Şekil 9. Hastalarımıza Uygulanan Kemoterapi Protokolleri

Hastalara hastanemizde % 47,1 ile en sık VCD Kemoterapisi verilmiştir



Şekil 10. Hastalarımızın Tedaviye Yanıt Durumları

Verilen tedaviler sonucu % 60,3 hastamızdan tedavilere yanıt alınamamıştır.



Şekil 11. Hastaların yaşam-ex durumları

Sitogenetik anomalili hastalarımızın %64,7 'si 1 Haziran 2023 tarihi baz alındığında bu tarih veya öncesinde ex olmuştur.

Tablo 18.Tedavilere Yanıt Değerlendirmesi

		TEDAVİ Yanıtı Var n:27 (%)	TEDAVİ Yanıtı Yok n:41(%)	P
Cinsiyet	Kadın	8 (29.6)	17 (41.5)	0.322
	Erkek	19(70.4)	24 (58.5)	
Hafif Zincir Durumu	Kappa	21(77.8)	34 (82.9) 7 (17.1)	0.597
	Lambda	6 (22.2)		
IG Tipi	IgA	5 (18.5)	8 (19.5)	0.072
	IgG	18 (66.7)	17 (41.5)	
	Negatif	4 (14.8)	16 (39.0)	
Tanı Anı Yaş Altgrup	<65 yaş	18 (66.7)	28 (68.3)	0.88
	>65 yaş	9 (33.3)	13 (31.7)	
ISS Evre	Evre 1	1 (3.7)	1 (2.4)	0.407*
	Evre 2	19 (70.4)	23 (56.1)	
	Evre 3	7 (25.9)	17 (41.5)	
Sitogenetik Anomali	p53	15 (55.6)	16 (39.0)	0.322*
	t(4,14)	3 (11.1)	6 (14.6)	
	t(11,14)	2 (7.4)	10 (24.4)	
	13q14del	6 (22.2)	6 (14.6)	
	t(11,14)+13q14del	1 (3.7)	3 (7.3)	
Başlanan Tedavi	VD	5 (18.5)	5 (12.2)	0.729*
	VCD	11(40.7)	21(51.2)	
	VRD	5 (18.5)	5 (12.2)	
	VAD	6 (22.2)	10 (24.4)	
OS		78,5 AY	51,6 AY	0,046

*:Fisher exact test, x:independent sample t testi

Hastalarımızın kadın ve erkek cinsiyet farkına göre tedavi yanıtının anlamlı farkının olmadığı görülmüştür (p:0,322).

Hastalarımızın kappa lambda tiplendirmesine göre tedavi yanıt farkının anlamlı olmadığı görülmüştür (p:0,597).

Hastalarımızın İmmunglobulin tiplendirmesine göre tedav yanıtında anlamlı farkının olmadığı görülmüştür (p:0,072).

Hastalarımızın 65 yaş sınırlamasına göre sınıflandırılmasının tedavi yanıtında anlamlı farkının olmadığı görülmüştür (p:0,88).

Hastalarımızın Evrelere göre sınıflandırılmasında tedavi yanıtında anlamlı farkının olmadığı görülmüştür (p:0,407).

Hastalarımızın p53DEL, t(4,14), t(11,14), 13q14DEL, t(11,14)+13q14DEL sitogenetik anomali gruplamasına göre, sitogenetik anomalili hastalarımız arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür (p:0,322).

Hastalarımızın VD, VCD, VRD, VAD kemoterapilere göre gruplandırılması ile yapılan analizde bu kemoterapilerin yanıt açısından anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür (p:0,729).

Hastalarımızın sitogenetik anomalilerini, tedavilere yanıt oranlarını kendi arasında karşılaştırdığımızda 13q14 delesyonu mevcut hastalarda % 50 oranında tedavilere yanıt alınmıştır.

Hastaların tedavi yanıtlarının ortalama sağ kalım analizi üzerinden değerlendirilmesinde, tedavi yanıtı hastalarla yanıtı olmayan hastalar arasında ortalama sağ kalım açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (p:0,046).

Tablo 19. Hastaların Yaşam ve Ex Durumlarını Karşılaştırma

		YAŞAYAN(n:24)	EX(n:44)	P
Yaş alt grup	65 yaş altı	7	15	0,886
	65 yaş üstü	17	29	
Cinsiyet	Kadın	9	16	0,998
	Erkek	15	28	
Hafif zincir alt tipi	Kappa	19	36	0,996
	Lambda	5	8	
IG Tipi	Ig A	5	8	0,787
	Ig G	11	24	
	Negatif	8	12	
ISS Evresi	Evre 1	1	1	0,995
	Evre 2	15	27	
	Evre 3	8	16	
Sitogenetik Anomali	P53	12	19	0,637
	T(4,14)	4	5	
	T(11,14)	5	7	
	13q14 del	2	10	
	T(11,14)+13q14 del	1	3	
Başlanan KT	VD	3	7	0,014
	VCD	10	22	
	VRD	8	2	
	VAD	24	44	
Tedavi Yanıtı	Yanıtlı	13	14	0,123
	Yanıtsız	11	30	

Kİ-kare/Fisher exact test uygulanmıştır. $P < 0,05$ istatiksel anlamda anlamlıdır.

Yaşayan ve ex olan hasta oranlarının 65 yaş sınırı arasındaki farkının istatiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p:0,886).

Yaşayan ve ex olan hasta oranlarının cinsiyetler arasındaki farkının istatiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p:0,998).

Yaşayan ve ex olan hasta oranlarının Kappa-lambda arasındaki farkının istatiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p:0,996).

Yaşayan ve ex olan hasta oranlarının IGA, IGG ve IGneg arasındaki farkının istatiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p:0,787).

Yaşayan ve ex olan hasta oranlarının R-ISS evre arasındaki farkının istatiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p:0,995).

Yaşayan ve ex olan hasta oranlarının p53del, t(4,14), t(11,14), 13q14del ve t(11,14)+13q14del farkının istatiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p:0,637).

Yaşayan ve ex olan hasta oranlarının tedavilere yanıtındaki farkının istatiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p:0,123).

Hastaların yaşam durumlarının, başlangıçta verilen kemoterapiler üzerinden değerlendirilmesinde; yaşayan ve ex olan hasta oranlarının ilk aşamada uygulanan VD, VCD, VRD ve KRD kemoterapi farkının ilerleyen yıllardaki ex-yaşam durumu arasındaki farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü(p:0,014)



Tablo 20. Hasta Özelliklerine Göre Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması(ay)

		Median(ortanca) ± standart sapma	Mean(ortalama) ± standart sapma	P
Yaş Alt Grup	65 yaş altı	70.5±14.0	71.4±7.7	0.253
	65 yaş üstü	34.7±15.2	52.7±11.6	
Cinsiyet	Kadın	44.6±12.6	57.6±10.7	0.543
	Erkek	74.3±18.0	69.8±8.4	
Hafif zincir alt tipi	Kappa	53.0±18.8	65.2±7.4	0.755
	Lambda	71.3±27.4	66.6±13.2	
IG Tipi	Ig A	100.9±32.8	80.4±14.6	0.633
	Ig G	63.8±15.0	62.1±8.1	
	Negatif	33.3±7.9	59.5±14.0	
ISS Evresi	Evre 1-2	53.0±16.8	65.1±7.9	0.989
	Evre 3	52.9±32.6	65.2±11.6	
Sitogenetik Anomali	P53	69.1±15.8	74.4±9.9	0.616
	T(4,14)	34.7±15.7	58.4±18.0	
	T(11,14)	89.0±34.9	58.0±12.5	
	13q14 del	23.9±26.9	50.9±12.7	
	T(11,14)+13q14 del	10.3±24.0	40.3±20.8	
Başlanan KT	VD	69.1±50.3	68.1±17.5	0.319
	VCD	63.8±16.3	68.5±8.9	
	VRD	-	59.0±7.3	
	VAD	22.8±4.9	45.9±12.7	

Kaplan-Meier sağkalım analizi uygulandı ve $p < 0,05$ istatistiksel anlamda anlamlıdır.

Hastaların median sağ kalım sürelerinin 65 yaş sınırından bağımsız olduğu görülmüştür (p:0,253).

Hastaların median sağ kalım sürelerinin cinsiyetten bağımsız olduğu görülmüştür (p:0,543).

Hastaların median sağ kalım sürelerinin kappa-lambdaya göre karşılaştırılmasından bağımsız olduğu görülmüştür (p:0,755).

Hastaların median sağ kalım sürelerinin immunglobuline göre karşılaştırılmasından bağımsız olduğu görülmüştür (p:0,633).

Hastaların median sağ kalım sürelerinin R-ISS evresinden bağımsız olduğu görülmüştür (p:0,989).

Hastaların sitogenetik anomalilerinin median sağ kalım süreleri açısından anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür (p:0,616).

Hastaların aldığı kemoterapilerin median sağ kalım açısından anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür (p:0,319).



Elde edilen verilerin analizi sonucu, hastaların spesifik sitogenetik anomalilerinin ve verilen spesifik kemoterapilerin tedavi yanıtında ve hastaların ortalama sağ kalımında anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür. Bu sebeple hangi sitogenetik anomalide hangi tedavi seçeneğinin daha anlamlı olacağına ve ortalama sağ kalımda etkili olacağına yönelik alt grup analizi yapılamamıştır. Bunun üzerine sitogenetik anomaliler yüksek ve düşük riskli; kemoterapiler ise revlimid bazlı, siklofosfamid bazlı, bortezomib bazlı olarak sınıflandırılıp tedavi yanıtları, ex durumları üzerine etkisi ve genel sağ kalımlar üzerine etkileri karşılaştırılmıştır.

Bundan sonraki karşılaştırmalarda cinsiyet durumu, 65 yaş sınırı, kappa-lambda tipi, immunglobulin tipi, evresi tablolara dahil edilmemiştir. Bu verilerin daha önceki tablolarda tedavi yanıtı, ex durumu ve ortalama sağ kalım analizleri yapılmış olup anlamlı sonuç elde edilmemesi ve bu verilerin sade sınıflandırma yapılamaması nedeni analizleri yapılamamıştır.

Tablo 21. Sitogenetik Anomalilerin ve Kemoterapilerin Birleştirilmiş Verileri

		N:68	%
Sitogenetik anomali	Yüksek riskli	40	(58,83)
	Düşük riskli	28	(41,17)
Başlanan KT	Bortezomibli	52	(76,47)
	Bortezomibsiz	16	(23,53)
Başlanan KT	Siklofosfamidli	32	(47)
	Siklofosfamidsiz	36	(53)
Başlanan KT	Revlimidli	10	(14,7)
	Revlimidsiz	58	(52,3)
Yanıt durumu	Yanıt var	27	(39,7)
	Yanıt yok	41	(60,3)
Ex durumu	Yaşıyor	24	(35,3)
	Ex	44	(64,7)

Bu tablomuza göre yüksek riskli sitogenetik anomalili 40, düşük riskli sitogenetik anomalili 28 hastamız mevcuttur.

Bortezomib bazlı kemoterapi alan 52 hastamız mevcutken, bortezomibsiz 16 hastamız mevcuttur.

Siklofosfamid bazlı kemoterapi alan 32 hastamız, siklofosfamidsiz 36 hastamız mevcuttur

Lenalidomid bazlı kemoterapi alan 10, revlimidsiz 58 hastamız mevcuttur.

Tedavilere yanıtı 27 hastamız mevcutken, tedavilere yanıtı 41 hastamız mevcuttur.

Tablo 22. Birleştirilmiş Sitogenetik Anomalilerin ve Kemoterapilerin Yanıt Değerlendirilmesi

		Tedaviye Yanıtı(n)	Tedaviye Yanıtsız(n)	P
Sitogenetik Anomali	Yüksek riskli	18	22	0,415
	Düşük riskli	9	19	
Başlanan KT	Bortezomibli	21	31	0,994
	Bortezomibsiz	6	10	
Başlanan KT	Siklofosfamidli	11	21	0,549
	siklofosfamidsiz	16	20	
Başlanan KT	Lenalidomidli	5	5	0,502
	Lenalidomidsiz	22	36	

Kİ-kare/Fisher exact test uygulanmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel anlamda anlamlıdır

Bu sınıflandırılan tabloya göre sitogenetik anomalilerin yüksek ve düşük riskli grup açısından tedaviye yanıtta anlamlı farkı olmadığı görüldü ($p:0,415$).

Tabloya göre bortezomibli kemoterapilerin bortezomibsiz kemoterapilere göre tedavi yanıtında anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür ($p:0,994$).

Tabloya göre siklofosfamidli kemoterapilerin siklofosfamidsiz kemoterapilere göre tedavi yanıtında anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür ($p:0,549$).

Tabloya göre lenalidomid bazlı kemoterapilerin revlimidsiz kemoterapilere göre tedavi yanıtında anlamlı fark oluşturmamıştır ($p:0,502$).

Bu sonuçlardan anlaşılabileceği üzere tedavi yanıtında sitogenetik anomalilerin ve kemoterapilerin gruplandırılması sonucu da anlamlı bir fark oluşturulmamıştır. Bu gruplamalar sonucu da yine hangi yüksek ve düşük riskli sitogenetik anomalide hangi tedavi seçeneğinin daha önemli olacağına yönelik alt analiz yapılamamıştır.

Tablo 23. Birleştirilmiş Sitogenetik Anomalilerin ve Kemoterapilerin Yaşam-Ex Durum Karşılaştırılması

		YAŞAYAN(n:24)	EX(n:44)	P
Sitogenetik Anomali	Yüksek riskli	16	24	0,476
	Düşük riskli	8	20	
Başlanan KT	Bortezomibli	21	31	0,199
	Bortezomibsiz	3	13	
Başlanan KT	Siklofosfamidli	10	22	0,686
	siklofosfamidsiz	14	22	
Başlanan KT	Lenalidomidli	8	2	0,003
	Lenalidomidsiz	16	42	

Kİ-kare/Fisher exact test uygulanmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel anlamda anlamlıdır

Hastalarımızın yüksek riskli ve standart riskli+risksiz grup ile yaşam durumu karşılaştırmasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (p:0,476).

Hastaların ilk tanısı sırasında başlanan tedavilerinde bortezomib bazlı tedaviler ile bortezomibsiz tedavilerle arasında ölüm oranları bakımından yaşam durumu arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (p:0,199).

Hastaların ilk tanısı sırasında başlanan tedavilerinde siklofosfamid bazlı tedaviler ile siklofosfamidsiz tedavilerle arasında ölüm oranları bakımından anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (p:0,686).

Hastaların ilk tanısı sırasında başlanan lenalidomid bazlı tedavilerle lenalidomidsiz tedaviler arasında ölüm oranları bakımından anlamlı bir sonuç farkı bulunmuştur (p:0,003).

Lenalidomidli bazlı tedavilerle yaşam oranı %80; lenalidomidsiz tedavilerle yaşam oranı %27,58 olarak bulunmuştur.

Bu anlamlı değer üzerine lenalidomid bazlı tedavilerin yüksek riskli ve standart riskli+risksiz gruplar arasında yaşam-ex durumunun anlamlı bir fark oluşturabilme durumu açısından analizi yapılmıştır.

Tablo 24. Risk Durumunun Lenalidomid Bazlı Tedavilere Göre Yaşam Karşılaştırması

	YAşAYAN(N)	EX(N)	P
YÜKSEK RİSKLİ+LENALİDOMİD TEDAVİLİ	3	1	0,999
DÜşÜK RİSKLİ+LENALİDOMİD TEDAVİLİ	5	1	

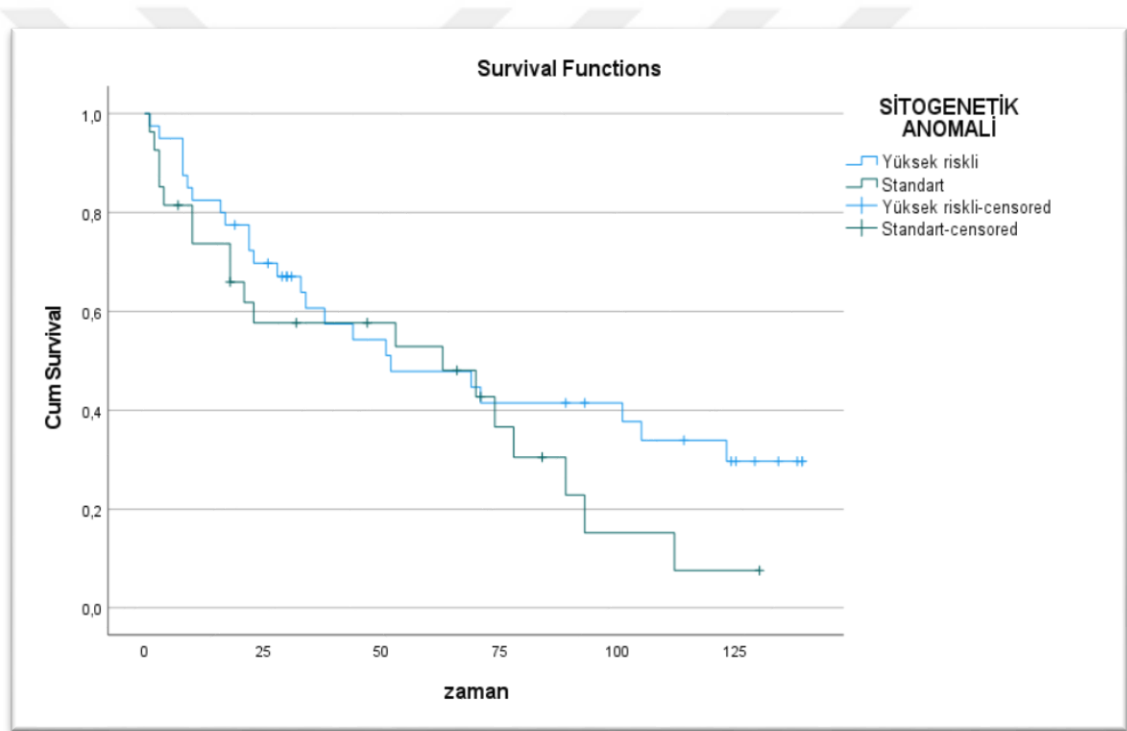
Kİ-kare/Fisher exact test uygulanmıştır. $P<0,05$ istatıksel anlamda anlamlıdır

Yaşayan ve ex olan hasta oranlarının yüksek riskli sitogenetik anomalili+lenadomid tedavi ile düşük riskli sitogenetik anomali+ lenalidomid tedavili hastalar arasındaki farkının istatıksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p:0,999).

Tablo 25. Yüksek ve Düşük Riskli Sitogenetik Anomalilerin Sağ Kalmaya Etkisi

Means and Medians for Survival Time									Log RAN K P değeri
	Mean				Median				
	TAHMİNİ	Standart hata	%95 GA		TAHMİNİ	Standart hata	%95 GA		
			ALT BANDA	ÜST BANDA			ALT BANDA	ÜST BANDA	
YÜKSEK RİSKLİ	71,314	8,970	53,732	88,896	52,000	20,648	11,530	92,470	0,199
DÜŞÜK RİSKLİ	55,442	8,726	38,340	72,544	63,000	32,124	,036	125,964	

Kaplan-Meier sağkalım analizi uygulandı ve $p < 0,05$ istatistiksel anlamda anlamlıdır. GA:GÜVEN ARALIĞI



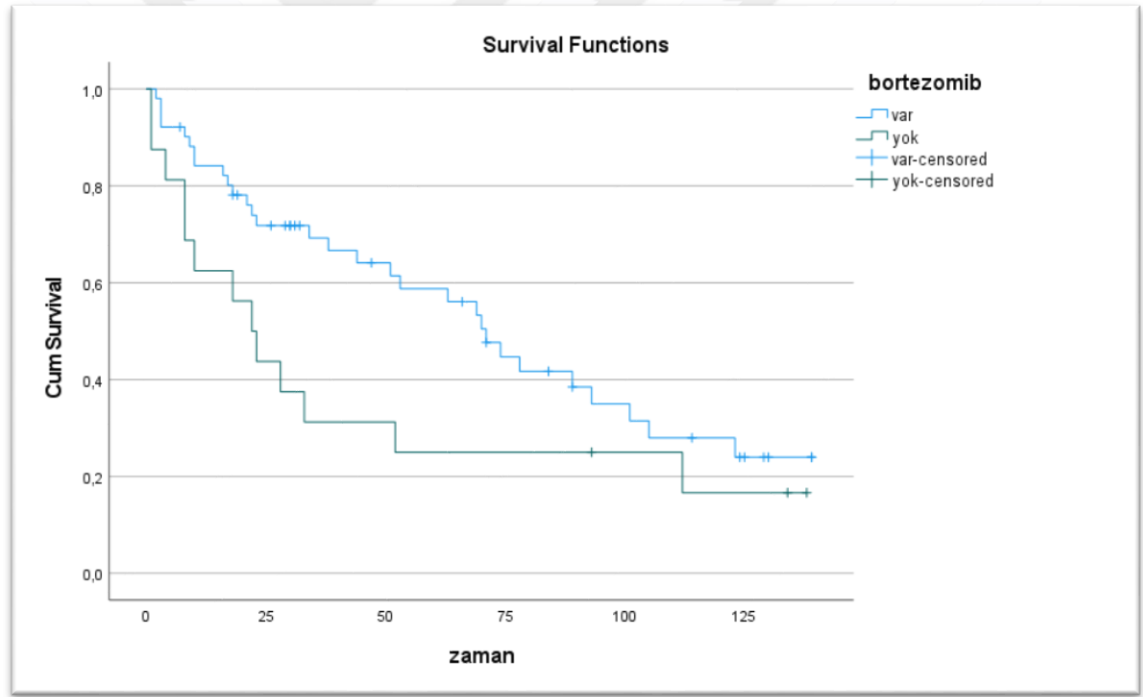
Şekil 12. Genel Sağkalım Süresine YÜKSEK RİSKLİ-DÜŞÜK RİSKLİ Sitogenetik Anomalilerin Etkisi

Tablo ve grafiklere göre Sitogenetik anomalilerin genel sağkalım üzerine etkisi anlamsızdır ($p:0,199$).

Tablo 26. Bortezomib Bazlı Tedavilerin Genel Sağ Kalma Etkisi

Means and Medians for Survival Time									Log RAN K P değer i
	Mean				Median				
	TAHİMİ Nİ	Stand art hata	%95 GA		TAHİMİ Nİ	Stand art hata	%95 GA		
			ALT BAN D	ÜST BAN D			ALT BAN D	ÜST BAN D	
BORTEZOMİB Lİ	72,840	7,512	58,11 7	87,56 2	71,000	7,566	56,17 1	85,82 9	0,098
BORTEZOMİB SİZ	45,333	12,653	20,53 3	70,13 4	22,000	5,000	12,20 0	31,80 0	

Kaplan-Meier sağkalım analizi uygulandı ve $p < 0,05$ istatistiksel anlamda anlamlıdır. GA:GÜVEN ARALIĞI



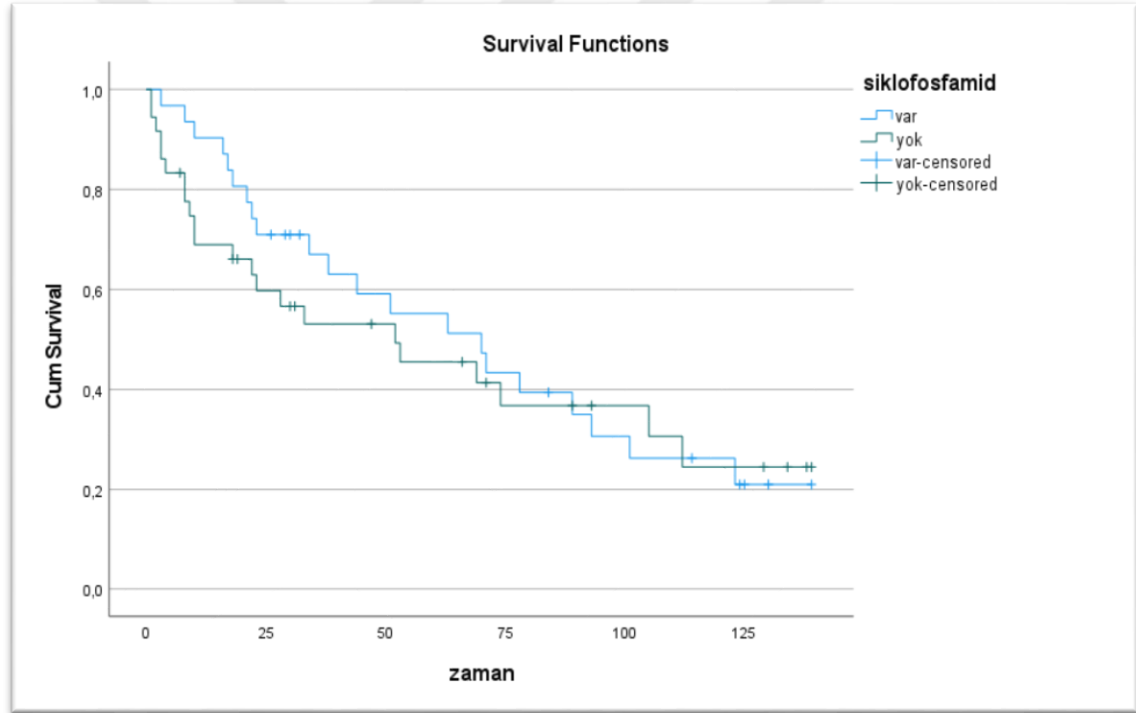
Şekil 13. Genel Sağkalım Süresine BORTEZOMİB Bazlı Tedavilerin Etkisi

Tablo ve grafiklere göre bortezomib bazlı tedavilerin genel sağ kalım üzerine etkisi anlamsızdır ($p:0,098$).

Tablo 27. Siklofosfamid Bazlı Tedavilerin Genel Sağ Kalıma Etkisi

Means and Medians for Survival Time									Log RAN K P değeri
	Mean				Median				
	TAHMi Ni	Stand art hata	%95 GA		TAHMi Ni	Stand art hata	%95 GA		
			ALT BAN D	ÜST BAN D			ALT BAN D	ÜST BAN D	
SİKLOFOSFAMİ Dİ	70,246	8,970	52,665	87,827	70,000	16,194	38,260	101,740	0,652
SİKLOFOSFAMİ DSİZ	63,299	9,765	44,160	82,438	52,000	23,748	5,454	98,546	

Kaplan-Meier sağkalım analizi uygulandı ve $p < 0,05$ istatistiksel anlamda anlamlıdır. GA:GÜVEN ARALIĞI



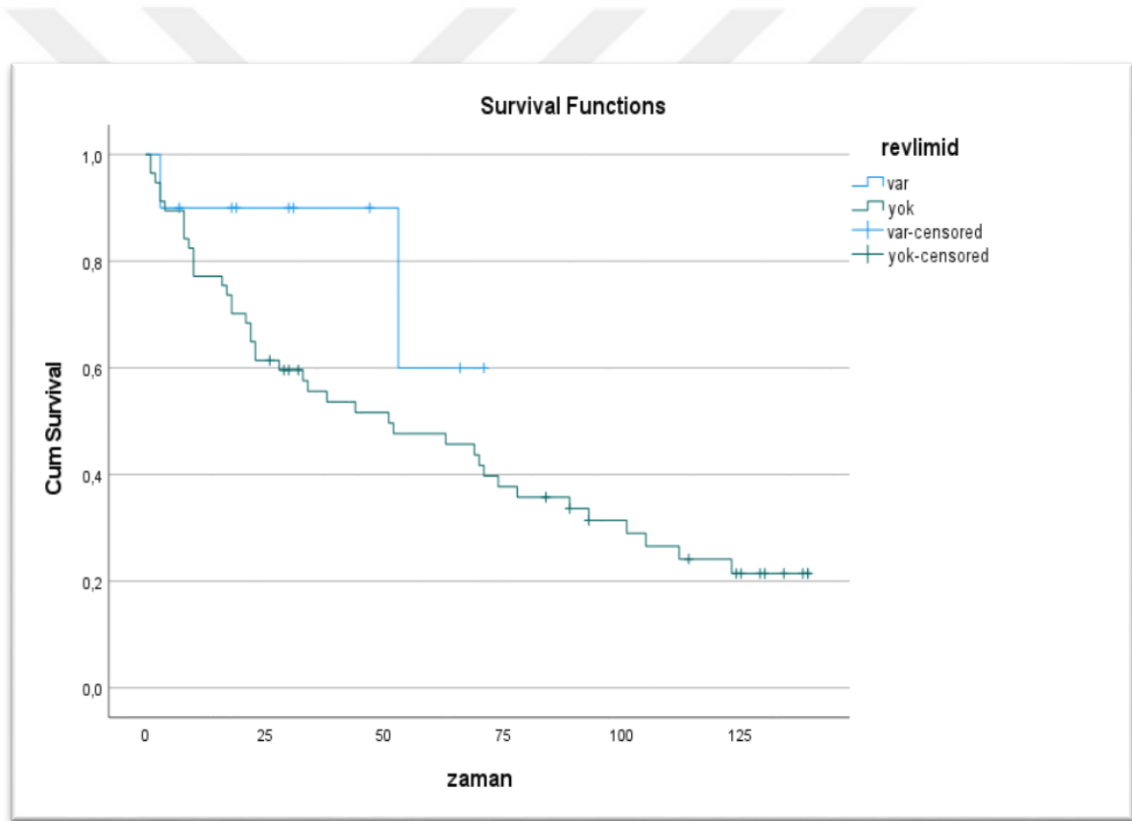
Şekil 14. Genel Sağkalım Süresine SİKLOFOSFAMİD Bazlı Tedavilerin Etkisi

Tablo ve grafiklere göre siklofosfamid bazlı tedavilerin genel sağ kalım üzerine etkisi anlamsızdır ($p:0,652$).

Tablo 28. Lenalidomid Bazlı Tedavilerin Genel Sağ Kalma Etkisi

Means and Medians for Survival Time									Log RAN K P değeri
	Mean				Median				
	TAHMİ Nİ	Stand art hata	%95 GA		TAHMİ Nİ	Stand art hata	%95 GA		
			ALT BAN D	ÜST BAN D			ALT BAN D	ÜST BAN D	
LENALİDOMİ DLİ	58,800	7,351	44,39 2	73,20 8	.	.	.	.	
LENALİDOMİ DSİZ	63,262	6,978	49,58 6	76,93 9	51,000	19,881	12,03 3	89,96 7	

Kaplan-Meier sağkalım analizi uygulandı ve $p < 0,05$ istatistiksel anlamda anlamlıdır. GA:GÜVEN ARALIĞI



Şekil 15. Genel Sağ kalım Süresine LENALİDOMİD Bazlı Tedavilerin Etkisi

Tablo ve grafiklere göre lenalidomid bazlı tedavilerin genel sağ kalım üzerine etkisi anlamsızdır ($p:0,652$).

Hastaların genel sağ kalım analizlerinde yüksek riskli-düşük riskli sitogenetik anomalilerin ve bortezomibli, lenalidomidli, siklofosfamidli kemoterapilerin genel sağ kalıma etkisi üzerine farkı görülmemiştir. Bunun üzerine yüksek riskli-düşük riskli sitogenetik anomalilerin hangisinde hangi kemoterapinin sağ kalım üzerine etkisinin karşılaştırılmalı analizi yapılamamıştır.

Hastalarımızın genel sağ kalım üzerine kaplan meier sağ kalım analizlerinin anlamlı çıkmaması üzerine karşılaştırmalı logistic regresiyon analizi yapılmıştır.

Tablo 29. Logistic Regresiyon Analizi Yapılan Kategoriler

DEĞİŞKEN KATEGORİLER		
		N
SİTOGENETİK ANOMALİ	Yüksek riskli	40
	Düşük riskli	28
R-ISS EVRESİ	1-2	44
	3	24
BORTEZOMİB	BORTEZOMİBLİ	52
	BORTEZOMİBSİZ	16
SİKLOFOSFAMİD	SİKLOFOSFAMİDLİ	32
	SİKLOFOSFAMİDSİZ	36
LENALİDOMİD	LENALİDOMİDLİ	10
	LENALİDOMİDSİZ	58
TEDAVİYE YANIT DURUMU	YANITLI	27
	YANITSIZ	41
CİNSİYET	ERKEK	43
	KADIN	25
EX DURUMU	YAŞIYOR	24
	EX	44

Tablo 30. Tüm Değişkenlerin Logistic Regresyon Analizi

MORTALİTEYE GÖRE KARŞILAŞTIRMA(SONUÇ)								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
CİNSİYET	0,232	0,627	0,137	1	0,711	1,261	0,369	4,310
R-ISS EVRESİ	-,203	0,711	0,082	1	0,775	0,816	0,203	3,285
Bortezomib	0,829	1,069	0,602	1	0,438	2,292	0,282	18,621
Siklofosfamid	0,183	0,933	0,039	1	0,844	1,201	0,193	7,472
Lenalidomid	2,668	1,197	4,972	1	0,026	14,417	1,381	150,496
TEDAVİYE YANIT	,927	0,627	2,190	1	0,139	2,528	0,740	8,633
SİTOGENETİK ANOMALİ	1,015	0,713	2,028	1	0,154	2,758	0,683	11,145
Constant	0,669	1,584	,178	1	0,673	1,952		

Hastalarımızın cinsiyete göre ayrımında genel sağ kalım oranları açısından anlamlı farkı olmadığı görülmüştür (p:0,711). Evrelere göre sınıflandırılmasında genel sağ kalım oranları açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p:0,775). Bortezomib bazlı kemoterapilere göre sınıflandırılmasında, başlangıç tedavisinde bazlı kemoterapilere başlamanın genel sağ kalım açısından anlamlı farkın olmadığı görülmüştür (p:0,438). Siklofosfamid bazlı kemoterapilere göre sınıflandırılmasında, başlangıç tedavisinde siklofosfamid bazlı kemoterapilere başlamanın genel sağ kalım açısından anlamlı farkın olmadığı görülmüştür (p:0,844). Tedaviye yanıt durumunun uzun vadede sağ kalım açısından anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür (p:0,139). sitogenetik anomalilerinin yüksek ve düşük riske göre sınıflandırılmasında, uzun vadede sağ kalım açısından anlamlı farkın olmadığı görülmüştür (p:0,15).

Hastalarımızın lenalidomid bazlı kemoterapilere göre sınıflandırılmasında, başlangıç tedavisinde lenalidomid bazlı kemoterapilere başlamanın uzun vadede sağ kalım açısından anlamlı fark oluşturduğu görülmüştür (p:0,026).

Hastalarımızın revlimid bazlı kemoterapilerle tedaviye başlananlar ile revlimidsiz kemoterapi alanlar arasında uzun vadede 14 kat fark sağ kalım farkı görülmektedir.

5.TARTIŞMA

Multipl Myelom (MM) kemik iliğinde plazma hücrelerin aşırı çoğalması ve bunlara bağlı hiperviskozite ile karakterize bir plazma hücre diskrazisidir. Multipl miyelom tüm kanserler içinde %1 oranında, hematolojik kanserler içinde ise %10 civarında tespit edilmektedir¹.

MM günümüz tedavi yaklaşımları ile halen kürabl bir hastalık değildir. Ancak özellikle sitogenetik anomalilere yönelik yapılan risk değerlendirmeleri sonucu beklenen yaşam süreleri değişkenlik göstermektedir. Ancak tanımlanan sitogenetik anomalilerin prediktif değeri tam anlaşılamamıştır ve araştırma düzeyindedir.

Bizim çalışmamızda 98 adet sitogenetik anomalili hasta dosyası incelenmeye çalışılmış; ancak 68 hastanın tam analizi için yeterli verisine ulaşılabilmektedir. Bu durum analizde karşılaşılan en mutlak kısıtlılık olarak yer almaktadır.

MM hastalığı genelde ileri yaşta görülmektedir. Tanı alma yaşı 60'ın üzerindedir. MM erkeklerde daha sık görülmektedir⁷⁸.

Kollu ve ark.'nın 2018'de 121 hastalık bir çalışmasında da ortalama yaş 61, hastaların %67,8'i erkek, %32,2'i kadın olarak saptanmıştır⁷⁹. Bizim hastalarımızda ortalama tanı yaşı 59,0 olarak görülmüş olup literatürle benzer olmakla birlikte ortalama tanı yaşı 60'ın altında kalmıştır. Hastanemizde tanı alan MM Hastalarının %63,2'si erkek olup literatürle uyumludur.

Chakraborty ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %31'i yüksek riskli sitogenetik özellik olarak değerlendirilmiş. Standart riskli sitogenetik olarak değerlendirilen hasta oranı %63 olarak belirtilmiştir⁸⁰.

Bizim çalışmamızda tanı almış MM hastalarımızın %58,8'i yüksek riskli, %41,2 si standart riskli sitogenetik anomalileri mevcut olup literatürle farklıdır. Yüksek riskli sitogenetik anomalilerin tüm sitogenetik anomaliler arasında oranı karşılaştırıldığında p53del %45,6, t(4,14) %13,2 oranında görülmüştür. Bizim çalışmamızda tanı almış MM

hastalarımızın %58,8'i yüksek riskli, %41,2 si standart riskli sitogenetik anomalileri mevcut olup literatürle farklıdır⁸¹.

Sitogenetik anomaliler arasında karşımıza en sık olarak trizomiler çıkmaktadır . Translokasyonlar içinde ise en sık görülen t(11;14) iken ikinci olarak en sık t(4;14) görülür⁵. Bizim çalışmamızda ise translokasyonlar arasında en sık %17,6 oranla t(11,14), ikinci en sık %13,2 oranla t(4,14) görülmüş olup literatürle uyumludur.

Kromozom 17 delesyonlarının çoğunluğu hemizigottur ve tüm p kolunda, yeni miyelom vakalarının yaklaşık % 10'unda gözlenen bir genetik olaydır ve bu sıklık daha sonraki hastalık evrelerinde artar⁸². Bizim çalışmamızda ise p53del sitogenetik anomaliler içerişimde % 45,6 görülmüştür.

IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olmak üzere toplam 5 çeşit Ig bulunmaktadır. Ig'ler plazma hücrelerinden ayrı ayrı sentezlenen iki ağır iki hafif toplam 4 polipeptid zincirinden oluşurlar. Hafif zincirler kappa (κ) ve lambda (λ) olmak üzere iki tiptir ve ağır zincirlere Ig meydana getirmek üzere kovalent bağlarla bağlanırlar⁸³.

Kayle ve ark. 'nın 1027 yeni tanı MM hastanın özelliklerinin incelendiği çalışmada IgG kappa % 34, IgG lambda % 18, IgA kappa % 13, IgA lambda % 8, IgM ve D toplam % 2,5, hafif zincir kappa %9, ve lambda %7, biklonal % 2, negatif ise % 7 hastada tespit edilmiştir⁸⁴.

Bizim çalışmamızda MM tanısı almış hastalarımızın immunglobulin tiplendirmesine göre %51,5 IGG, Kappa-lambda tiplendirmesine göre % 80,9'u kappa tip MM oluş literatürle uyumludur.

Literatüre göre MM hastalarda R-ISS I % 28, R-ISS II % 62 ve R-ISS III % 10 oranında görülmektedir⁸⁵.

Bizim çalışmamızda tanı almış MM Hastalarının R-ISS evreleme sisteminde kullanılan β 2 mikroglobülin, albümin, LDH ve sitogenetik anomalilere göre ilk tanı anındaki evreleri belirlendi. Bizim çalışmamızda da tanı almış MM hastalarının %61,8'i R-ISS evre II olup literatürle uyumludur

Alonso ve arkadaşlarının çalışmasında indüksiyon tedavileri sırasıyla % 43,2 VRD, % 24,5 VCD/VD, % 16,5 VTD, % 15,8 diğer rejimler olarak belirtilmiştir⁸⁶.

Bizim çalışmamızda ise sitogenetik anomalili hastalara verilen kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında % 47,1 ile VCD en sık verilen kemoterapi olmuştur. % 23,5 VAD, % 14,7 VD, % 14,7 VRD kemoterapileri uygulanmıştır. Bunun sebebinin Türkiye’deki geri ödeme politikaları sebebiyle olduğu düşünülmektedir.

Hastalarımızın tedaviye yanıt durumları karşılaştırılmasında kadın ve erkek arasında anlamlı fark oluşmadığı görülmüştür (p:0,322). Hastalarımızın tedaviye yanıt karşılaştırılmasında KAPPA-LAMBDA VE IMMUNGLOBULİN sınıflandırılmasında anlamlı fark oluşmadığı görülmüştür (p:0,597) ve (p:0,072). Hastalarımızın tedaviye yanıt karşılaştırılmasında Evreler arası anlamlı fark oluşmadığı görülmüştür (p:0,407). Hastalarımızın tedaviye yanıt karşılaştırılmasında p53del, t(4,14), t(11,14), 13q14del ve t(11,14)+13q14del arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p:0,322). Fakat sitogenetikleri kendi arasında kıyasladığımızda 13q14 del mutasyonunun tedavilere diğer mutasyonlardan daha fazla yanıt verdiği görülmüştür. Bizim hastalarımızın mutasyonlar arası anlamlı tedavi farkının görülmemesinin nedeninin, hasta sayımızın az olmasından ve grupların homojen olmamasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Hastalarımızın VD, VCD, VRD, VAD arası tedaviye yanıtları anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür (p:0,729). **Tedaviye yanıtlı hastalarımızın OS Karşılaştırılmasında anlamlı bir fark görülmüştür (p:0,046). Verilen tedavilere yanıtlı hastalarımızın ortalama sağ kalımları 78,5 ay iken, tedavilere yanıtızsız hastalarımızın ortalama sağ kalımları 51,6 ay olarak görülmüştür.**

Hastalarımızın median sağ kalımlarının cinsiyete göre karşılaştırılmasında anlamlı fark görülmemiştir (p:0,253). Hastalarımızın median sağ kalımlarının KAPPA-LAMBDA VE IMMUNGLOBULİN gruplarına göre karşılaştırılmasında anlamlı fark görülmemiştir (p:0,755) ve (p:0,633). IMWG tarafından 2015 yılında yayınlanan rapora göre 5 yıllık genel sağkalım oranları R-ISS I’de % 82, R-ISS II’de % 62 ve R-ISS III ‘de % 40’dır. Bunun yanında yine aynı rapora göre 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları R-ISS I’de % 55, R-ISS II’de % 36 ve R-ISS III’de % 24’dür⁸⁷. Chakraborty ve arkadaşlarının çalışmasında 4 yıllık genel sağkalım oranları ISS I/II grubunda %85, ISS III grubunda % 73 olarak bulunmuştur⁸⁸. Bizim çalışmamızda tanı alan hastalarımızın median sağ kalımlarının EVRE’ye göre sınıflandırılmasında anlamlı fark görülmemiştir (p:0,989). R-ISS evresine göre median sağ kalımları EVRE 1-2 de 53,0 ay; EVRE 3’te 52,9 ay olarak gelmiş olup literatürle farklı bulunmuştur. R-ISS III hastaları içinde

bakıldığında ise del(17p) olan ve olmayanlar arasında OS ve PFS'nin farklı olmadığı görülmüştür⁸⁹. Bizim hastalarımızda evreye göre ortalama sağ kalım karşılaştırılması anlamsız geldiğinden sitogenetik anomalilere göre alt analiz yapılamamıştır. Bu sebeple daha fazla hasta sayısı ve homojen dağılım gereksinimi mevcuttur. P53 sitogenetik anomalisi kötü prognozla, nüks ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile ilişkili olup daha kısa OS ve PFS ile ilişkilidir⁹⁰. Bizim hastalarımızın sitogenetik anomalileri arasında en az sağ kalıma t(11,14)+13q14 del sitogenetik anomaliye sahip olanlarda görmeliyiz. Fakat hastalarımızın p53del, t(4,14), t(11,14), 13q14del ve t(11,14)+13q14del grupları arasında median sağ kalımları anlamlı fark göstermemiştir (p:0,616). Sitogenetik anomalilerin median sağ kalımlarını kendi aralarında kıyasladığımızda en az median sağ kalımın 10,3 ay ile t(11,14)+13q14 del grubunda olduğu görmekteyiz. Bu da bize ikili mutasyonu olan kişilerin ortalama sağ kalımlarının azalacağını düşündürmektedir.

Hastalarımızın median sağ kalımlarının başlangıçta verilen VD, VCD, VRD ve VAD kemoterapi gruplarına göre sınıflandırılmasında OS açısından anlamlı fark görülmemiştir (p:0,319). Kemoterapileri kendi arasında kıyasladığımızda VAD kemoterapisini ile tedavilere başlanan hastaların OS 22,8 ay görülmüş olup; VAD kemoterapisi ile tedavilere başlanan hastaların ortalama sağ kalımı en az görülmüştür. OS'nin ya da diğer karşılaştırmaların tedavi ilişkili anlamsız olması, Türkiye'deki geri ödeme politikaları nedeniyle ve tedavi algoritmalarındaki farklılık nedeniyle görülmektedir. İdeal analiz için prospektif çalışma analizlerine ihtiyaç vardır.

Hastalarımızın sitogenetik anomalileri yüksek-düşük risk; kemoterapilerin bortezomibli-bortezomibsiz, siklofosfamidli-siklofosfamidsiz, lenalidomidli-lenalidomidsiz gruplara ayrıldıktan sonra tedavi yanıtlarına etkisi, ölüm-yaşam durumlarına etkisi ve genel sağ kalıma etkilerinin analizleri yapılmıştır. Hastalarımızın yüksek-standart+risksiz gruplarının tedaviye yanıt oranları açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunamıştır (p:0,415). Avet-Loiseau ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir araştırmada yalnızca bortezomib alan hastalarda t(4,14) mutasyonunda kısmi iyileşme rapor edilmiştir⁸⁸. Bizim araştırmamızda ise hastalarımızın bortezomibli-bortezomibsiz kemoterapi gruplarının tedaviye yanıt oranları açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,994). Bu sebeple bortezomib bazlı tedavilerin hangi sitogenetik anomalide daha anlamlı olacağı alt analizi yapılamamıştır. Hastalarımızın siklofosfamidli-siklofosfamidsiz kemoterapi

gruplarının tedaviye yanıt oranları açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunamıştır (p:0,549). Hastalarımızın lenalidomidli-lenalidomidsiz kemoterapi gruplarının tedaviye yanıt oranları açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunamıştır (p:0,502).

Hastalarımızın yüksek ve düşük riskli sitogenetik anomalileri arasında anlamlı ölüm oranı farkı anlamlı bulunmamıştır (p:0,476). Hastaların ilk tanısı sırasında başlanan bortezomib bazlı tedavilerle bortezomibsiz tedaviler arasında ölüm oranları bakımından anlamlı bir sonuç farkı bulunmamıştır (p:0,199). Hastaların ilk tanısı sırasında başlanan siklofosfamid bazlı tedavilerle siklofosfamidsiz tedaviler arasında ölüm oranları bakımından anlamlı bir sonuç farkı bulunmamıştır (p:0,686). **Hastaların ilk tanısı sırasında başlanan lenalidomid bazlı tedavilerle lenalidomidsiz tedaviler arasında ölüm oranları bakımından anlamlı bir sonuç farkı bulunmuştur (p:0,003) lenalidomid bazlı tedavilere başlayan hastalarda ölüm oranı % 20 iken, lenalidomidsiz tedavilere başlayanların ölüm oranları % 72,4 olarak bulunmuştur.**

Morgan, G. J ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada immünmodülatör bir ilaç(talidomid, lenalidomid gibi) kullanımının özellikle düşük riskli hasta gruplarında daha etkili olduğu ve daha uzun OS oranları sağladığını gösterilmiştir^{91,92}. Bizim hastalarımızın tedavi başlangıcında lenalidomid bazlı tedavilerle lenalidomidsiz tedavilere başlamanın median sağ kalım oranları bakımından anlamlı sonucu bulunamamıştır (p:0,197). Durie BG ve arkadaşlarının yaptığı bir faz 3 çalışma sonucunda bortezomib , lenalidomid ve deksametazon (VRd) ile başlangıç tedavisinin, lenalidomid artı deksametazon (Rd) ile karşılaştırıldığında VRd ile daha üstün OS elde edildiğini gösterilmiştir⁹³. Bizim hastalarımızın tedavi başlangıcında bortezomibli-bortezomibsiz tedavilere başlamanın median sağ kalım oranları bakımından anlamlı sonuç farkı bulunamıştır (p:0,098).

IMWG'e göre Standart riskli hastalarda OS 50,5 ay iken yüksek riskli hastalarda OS ortalama 24,5 aydır⁸⁷. Hastanemizde tanı almış MM hastalarının yüksek riskli sitogenetik grupta median sağ kalım 52 ay, standart riskli grupta 63 ay olarak görülmüş olup literatürle farklıdır. Yüksek riskli ve standart riskli+risksiz grupla karşılaştırılmasında OS anlamlı fark göstermemiştir (p:0,199). ChakrabortyR ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Del(17p) veya ≥ 2 sitogenetik anormalliliği mevcut

hastalarda, katı tam yanıt ve MRD negatifliği üstün bir PFS veya OS anlamına gelmemiştir⁹⁴.

Hastalarımızın siklofosfamid bazlı tedavilerle siklofosfamidsiz tedavilere başlamanın median sağ kalım oranları bakımından anlamlı sonuç farkı bulunamamıştır (p:0,652).

Hastalarımızın tüm değerlerinin karşılatırmalı logistik progresyon analizinde tedavi başlangıcında lenalidomid bazlı tedavilerin lenalidomidsiz tedavilere göre anlamlı farkının olduğu görülmüş olup, 14 kat daha uzun sağ kalım sonucu vermiştir (p:0,026). Bazı kliniklerde yapılan faz 3 randomize kontrollü çalışmalar, Lenalidomid idame tedavisinin, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde olumlu etki yaptığını göstermiştir^{95,96}.

San MiguelJF ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada proteazom inhibitörü kullanımının p53 ve t(4,14)'e sahip yüksek sitogenetik anomalili hastalarda tedavilere daha anlamlı yanıt verdiğı görülmüştür⁹⁷. Yine bir klinik çalışma ve metaanalizde bortezomib bazlı indüksiyonun, bortezomib bazlı olmayan indüksiyona kıyasla daha iyi sonuçlar sağladığını ancak sitogenetik anomalilerin olumsuz prognostik etkisinin tam olarak üstesinden gelmediğini doğruladı^{98,99}.

Biz çalışmamızı sitogenetik anomalili hastalar üzerinde yaptık. Hastanemizde düzensiz arşiv tutulmasının zorluğu, takip ve tedavide yetersizlikler nedeniyle 98 sitogenetik anomali hastanın 68'inin verilerine ulaşılmıştır. Çalışmamızda sitogenetik anomalilerin tedavi yanıtında kemoterapi farklarının anlamlı olmadığı saptanmış ve hangi sitogenetik anomalide spesifik kemoterapi uygulanması gerektiği ile ilgili alt analizleri yapılmamıştır. Bu duruma hastanemizdeki sitogenetik anomalisi mevcut 98 hastadan 68'inin verilerine ulaşılmasından, kemoterapi ve sitogenetik tür gruplarının analiz yapılacak sayıya ulaşamamasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Yine lenalidomid sitogenetik anomalili hastalarda lenalidomid bazlı tedavilerle tedaviye başlamanın yaşam durumuna etki edeceği saptanmıştır. Yapılan analizlerde sonuçlarında lenalidomid bazlı tedavilerin sitogenetik anomalili hastalarda median sağ kalıma 14 kat daha uzun etki ettiği saptanmıştır.

Çalışmamızın retrospektif olması, grupların randomize ve homojen olmaması, yeterli sayıda hasta olmaması nedeniyle çalışmamızda kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamızdaki kısıtlılıklara rağmen elde edilen veriler ışığında MM'da sitogenetik anomalisi mevcut hastalara lenalidomid bazlı tedaviler uygulanması gerektiği saptanmıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

MM ileri yaşlarda görülen ve erkeklerde sık görülen bir hastalıktır. Tedavideki ilerlemelere rağmen halen kür sağlanabilen bir hastalık değildir. Bu nedenle tedavide sitogenetik anomalilerin tedavi yanıtında etkinliği araştırılması bir gerekliliktir. Biz yaptığımız çalışmada 13 yıl içerisinde hastanemizde tanı almış MM hastalarının sitogenetik anomali türlerini ve bu sitogenetik anomalilerin yaşam sürelerini inceledik. Sitogenetik anomalilerde alınan tedavilere yanıt oranlarına baktık. Hangi sitogenetik anomalide hangi tedavinin tedaviye yanıtta daha üstün olduğuna araştırdık ve tedavi başlangıcında verilen tedavilerin genel sağ kalıma etkisini inceledik.

1. Çalışmamızda MM tanısı almış sitogenetik anomalili hastaların ortalama tanı yaşı 59'dur. En küçük 29, en büyük 84 yaşındadır. % 67,6'sı ise 65 yaş üzerindedir
2. Çalışmamızda MM tanısı almış sitogenetik anomalili hastalar erkeklerde daha sık görülmektedir.
3. MM tanısı almış hastaların literatürle uyumlu olarak daha çok evre 2 de karşımıza çıkmaktadır.
4. MM tanılı hastalarımızın çoğunluğu KAPPA-IGG tip olarak görülmüştür.
5. MM tanılı sitogenetik hastalarımız arasında en sık p53 del görülmüştür. Translokasyonlar arasında ise t(11,14) görülmüş olup literatürle uyumludur.
6. MM tanılı hastalarımızın sitogenetik anomalilere göre tedavi yanıtında anlamlı fark bulunmamasına rağmen 13q14del sahip hastalarımız verilen tedavilere daha yüksek oranda yanıt vermiştir.
7. MM hastalarımızın tedaviye yanıt alınanlarda OS, tedaviye yanıtsızlarla kıyaslandığında anlamlı fark görülmüş olup; yanıtli hastalarımızın ortalama sağ kalımları daha uzun (OS:78) ay bulunmuştur.
8. MM tanılı sitogenetik anomalili hastalarımızın spesifik kemoterapilere göre yanıt ve OS kıyaslamalarında anlamlı fark bulunamamıştır.

9. MM hastalarımız yüksek riskli-düşük riskli sitogenetik anomalili, bortezomibli-bortezomibsiz kemoterapi, siklofosfamidli-siklofosfamidsiz kemoterapi, lenalidomidli-lenalidomidsiz kemoterapi olarak gruplandırılıp tedavi yanıtı ve OS oranları değerlendirilmiş; fakar gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır.
10. MM hastalarının yüksek riskli-standart riskli+risksiz sitogenetik anomalilere göre yaşam kıyaslamasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
11. MM hastalarının başlangıç tedavilerinin yaşam durumlarına göre kıyaslanmasında lenalidomid bazlı kemoterapilerle, lenalidomidsiz kemoterapiler arasında anlamlı fark bulunmuş olup ($p:0,003$); lenalidomid bazlı tedavilerle tedaviye başlamayan hastalar daha uzun yaşam oranlarına sahiptir.
12. Tüm verilerin karşılaştırıldığı analizde ise lenalidomid bazlı tedavilerle tedaviye başlamanın lenalidomidsiz tedavilere göre 14 kat daha uzun ortalama sağ kalım farkı görülmüştür.
13. BRAF inhibitörü vemurafenib ve MEK inhibitörü trametenib gibi spesifik ilaçlar hariç; spesifik mutasyonları hedef alan tek ajanlar MM için halen klinik araştırma aşamasındadır.
14. MM halen kürabl bir hastalık olmamakla beraber; CAR T-Cell ve immünoterapi tedavi yöntemlerinin ilk sırada uygulanabilirliğini araştırın ve özellikle mikroçevrenin de hedeflendiği tedavi yöntemleri gelecekte de etkin olabilir. Sitogenetik anomalilerin bu tedavilerdeki prognostik ve prediktif özellikleri araştırılmalıdır.
15. Bizim çalışmamızda da spesifik mutasyonlara yönelik spesifik tedavi ajanı bulunamamıştır. Bunun sebebi sitogenetik mutasyonu olan hastaların verilerine ulaşma zorluğu, spesifik kemoterapi araştırması yapacak kadar hasta sayısının olmaması olduğunu düşünmekteyiz. Buna rağmen sitogenetik anomalili hastaları karşılaştırdığımız çalışmamızda, lenalidomid bazlı kemoterapilerin uzun vadede sağ kalımı artıracağını göstermektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Heider, M., et al., Multiple myeloma: molecular pathogenesis and disease evolution. *Oncology Research and Treatment*, 2021. 44(12): p. 672-681
2. Goldschmidt, H., Klinisches Update–Multiples Myelom. *Der Radiologe*, 2021: p. 1-18
3. Rodriguez-Otero, P., B. Paiva, and J.F. San-Miguel, Roadmap to cure multiple myeloma. *Cancer treatment reviews*, 2021. 100: p. 102284.
4. Fonseca R, Drach J, Morgan G. ve diğ. Myeloma molecular pathways and cytogenetics. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9(2): 6-11.
5. Rajkumar, S.V., Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*, 2020. 95(5): p. 548-567.
6. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869.
7. Legartova S, Harnicarova-Horakova A, Bartova E, Hajek R, Pour L, Kozubek S. Expression of RAN, ZHX-2, and CHC1L genes in multiple myeloma patients and in myeloma cell lines treated with HDAC and Dnmts inhibitors. *Neoplasma*. 2010;57(5):482.
8. Dmoszyńska A, Chocholska S. Molecular biology methods in the diagnosis of multiple myeloma. *Molecular Aspects of Hematologic Malignancies*: Springer; 2012. p. 443-9.
9. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel J, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2019;23(2):215.
10. Türk Hematoloji Derneği Myelom çalışma Grubu, Türk Hematoloji Derneği Tanı ve Tedavi Klavuzu, MART 2020;s1
11. Firth, J., Haematology: multiple myeloma. *Clinical Medicine*, 2019. 19(1): p. 58- 60.)
12. Dhodapkar, M.V., MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. *Blood*, 2016. 128(23): p. 2599-2606.
13. Kyle, R. and S. Rajkumar, Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 2014. 28(4): p. 980-981.
14. Michels, T.C. and K.E. Petersen, Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *American family physician*, 2017. 95(6): p. 373-383
15. Boyle EM, Davies FE, Leleu X, Morgan GJ. Understanding the multiple biological aspects leading to myeloma. *Haematologica* [İnternet]. Nisan 2014 [a.yer 01 Şubat 2023];99(4):605-12).
16. Smoldering (Aseptomatik) Multipl Miyelomun Klinik Seyri ve Prognozu | NEJM [İnternet]. [a.yer 03 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa070389>
17. Matsui, W., Q. Wang, J.P. Barber, S. Brennan, B.D. Smith, I. Borrello, et al., Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer Res*, 2008. 68(1): p. 190-7.
18. Tricot, G., New insights into role of microenvironment in multiple myeloma. *Lancet*, 2000. 355(9200): p. 248-50.
19. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine, Vol:2 No: 2 Year:2017 page 66

20. Bianchi G and Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3049–3058. 9.
21. Jelinek T, Kryukov F, Rihova L. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *Eur J Haematol* 2015; 95: 16–26
22. Zandecki, M., J.L. Lai, and T. Facon, Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Haematol*, 1996. 94(2): p. 217-27.)
23. Walker, B.A., K. Mavrommatis, C.P. Wardell, T.C. Ashby, M. Bauer, F.E. Davies, et al., Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood*, 2018. 132(6): p. 587-597)
24. Fonseca, R., R.J. Bailey, G.J. Ahmann, S.V. Rajkumar, J.D. Hoyer, J.A. Lust, et al., Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 2002. 100(4): p. 1417-24
25. Rajkumar, S.V., MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005: p. 340-5.
26. Kuehl, W.M. and P.L. Bergsagel, Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*, 2002. 2(3): p. 175-87.
27. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood*, 2005, vol.106 1(pg. 296-303)
28. Dispenzieri, A. and R.A. Kyle, Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best practice & research Clinical haematology*, 2005. 18(4): p. 553-568).
29. Cline, M.J. and N.I. Berlin, Studies of the anemia of multiple myeloma. *Am J Med*, 1962. 33: p. 510-25.
30. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV et al. Smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3069-3075.
31. Oyajobi BO. et al. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S4.
32. Angelova, E.A., S. Li, W. Wang, C. Bueso-Ramos, G. Tang, L.J. Medeiros, et al., IgM plasma cell myeloma in the era of novel therapy: a clinicopathological study of 17 cases. *Hum Pathol*, 2019. 84: p. 321-334)
33. Türk Hematoloji Derneği Myelom çalışma Grubu, Türk Hematoloji Derneği Tanı ve Tedavi Klavuzu, MART 2020;s30
34. Backhaus E, Berg S, Andersson R, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis* 2016; 16:367.
35. Frassanito MA, Cusmai A, Dammacco F. Deregulated cytokine network and defective Th1 immune response in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol* 2001; 125:190.
36. Campbell JD, Cook G, Robertson SE, et al. Suppression of IL-2-induced T cell proliferation and phosphorylation of STAT3 and STAT5 by tumor-derived TGF beta is reversed by IL-15. *J Immunol* 2001; 167:553.
37. Gerecke, C., et al., The diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2016. 113(27-28): p. 470.
38. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019; 20:e302.
39. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 2015; 33:657.)

40. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc 1975; 50:29.
41. Türk Hematoloji Derneği Myelom çalışma Grubu, Türk Hematoloji Derneği Tanı ve Tedavi Klavuzu, MART 2020;s18
42. Türk Hematoloji Derneği Myelom çalışma Grubu, Türk Hematoloji Derneği Tanı ve Tedavi Klavuzu, MART 2020;s3
43. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 1980;302(24):1347-1349.
44. Buske C, Leblond V. et al. How to manage Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia. 2013;27:762-772)
45. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2012;367(9):826-833.)
46. San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E, Mateo G, Sánchez-Guijo F, Sánchez ML, vd. Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinemia. Seminars in Oncology [Internet]. 01 Nisan 2003 [a.yer 08 Şubat 2023];30(2):187-95)
47. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat Rev Cancer. 2002;2(8):584-593.)
48. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Et al. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. Cancer. 1998;82(8):1501-1505.
49. Caers, J., et al., Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. Journal of hematology & oncology, 2018. 11(1): p. 1-10.
50. Türk Hematoloji Derneği Myelom çalışma Grubu, Türk Hematoloji Derneği Tanı ve Tedavi Klavuzu, MART 2020;s4
51. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. Leukemia 2014; 28:269.
52. Türk Hematoloji Derneği Myelom çalışma Grubu, Türk Hematoloji Derneği Tanı ve Tedavi Klavuzu, MART 2020;s6
53. Rajkumar, S.V., Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of hematology, 2016. 91(7): p. 719-734
54. Türk Hematoloji Derneği Myelom çalışma Grubu, Türk Hematoloji Derneği Tanı ve Tedavi Klavuzu, MART 2020;s7
55. Mina, R. and S. Lonial, Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma? Cancer, 2019. 125(15): p. 2534-2543.
56. Al Hamed, R., et al., Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Blood cancer journal, 2019. 9(4): p. 1-10.
57. Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. Blood 2011;118:3205-11.
58. Kim, H.J., et al., Sequential vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) followed by bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTD) as induction, followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplant and consolidation therapy with bortezomib for newly diagnosed multiple myeloma: results of a phase II trial. Annals of hematology, 2012. 91(2): p. 249-256.
59. Rajkumar, S.V., Multiple myeloma: Every year a new standard? Hematological oncology, 2019. 37: p. 62-65

60. Jasiulec, J.K., et al., Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone plus transplant in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2020. 136(22): p. 2513- 2523.
61. Palumbo A, Cavallo F, Gay F. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):895-905
62. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *The New England journal of medicine* 2014;371:906-17.
63. Attal M, Palumbo A, Holstein SA. Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): A meta-analysis (MA) of overall survival (OS). *J Clin Oncol* 2016;34 (suppl):A8001
64. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:57-73.).
65. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia* 2014;28:690-3.
66. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1544-1557
67. Vallet S, Filzmoser JM, Pecherstorfer M. Myeloma bone disease: update on pathogenesis and novel treatment strategies. *Pharmaceutics* 2018; 10: 202.
68. Rajkumar VS and Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 101–119
69. Xiang E. Anticoagulation prescribing patterns in patients with cancer. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Jan;45(1):89-98.)
70. National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management (NICE guidelines [NG35]), 2016,).
71. Augustson BM, Begum G, Dunn JA. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002: Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9219–9226.)
72. Terpos E. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 20;31(18):2347-57).
73. Raje N. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):370-381.)
74. Richardson PG. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *J Clin Oncol*. 2019 Jul 20;27(21):3518-25)
75. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2018;379:1811-22.
76. Rajkumar, S.V., J.L. Harousseau, B. Durie, K.C. Anderson, M. Dimopoulos, R. Kyle, et al., Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 2011. 117(18): p. 4691-5.
77. Dimopoulos, M.A., E. Terpos, A. Chanan-Khan, N. Leung, H. Ludwig, S. Jagannath, et al., Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*, 2010. 28(33): p. 4976-84

78. Curado, M.P., et al., Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer medicine*, 2018. 7(5): p. 2101-2108.)
79. Kollu V. C-Reactive Protein Monitoring Predicts Neutropenic Fever Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Cureus*, 2018; 10.)
80. Chakraborty, R., et al., Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, 2018. 32(3): p. 712-718.
81. Jagannath, S., et al., Impact of post-ASCT maintenance therapy on outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma in Connect MM. *Blood Advances*, 2018. 2(13): p. 1608-1615.
82. Fonseca R, Blood E, Rue M, ve diğerleri. Miyelomda tekrarlayan genomik anormalliklerin klinik ve biyolojik etkileri. *Kan* . 2003; 101 (11):4569–4575.)
83. Kang SY, Suh JT, Lee HJ, Yoon HJ, Lee WI. Clinical Usefulness of free light chain concentration as a tumor marker in multiple myeloma. *Ann Hematol* 2005; 84: 588-93
84. Kyle RA. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78
85. Rajkumar, S.V. and S. Kumar. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2016. Elsevier
86. Alonso, R., et al., Prolonged lenalidomide maintenance therapy improves the depth of response in multiple myeloma. *Blood Adv*, 2020. 4(10): p. 2163- 2171.
87. Palumbo, A., et al., Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology*, 2015. 33(26): p. 2863-].
88. Chawla, S.S., et al., Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 2015. 95(1): p. 57-64)
89. Robiou-Du-Pont, S., et al., Genomics of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(9): p. 963-967.
90. Lakshman, A., et al., Natural history of multiple myeloma with de novo del (17p). *Blood cancer journal*, 2019. 9(3): p. 1-11.).
91. Morgan, G. J. et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 118, 1231–1238 (2011)
92. Morgan, G. J. et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 119, 7–15 (2012)
93. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389:519.)
94. ChakrabortyR, MuchtarE, KumarSK, et al. Impact of post-transplant response and minimal residual disease on survival in myeloma with high-risk cytogenetics. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:598-605.)
95. McCarthy, P.L., et al., Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(19): p. 1770-1781.
96. Attal, M., et al., Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(19): p. 1782-1791
97. San MiguelJF, SchlagR, KhuagevaNK, et al; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-917.

98. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4630-4634.

99. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3279-3287.

