



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**MULTİPLE MYELOM VE BÖBREK YETMEZLİĞİ
BULUNAN HASTALARIN, SİSTEMİK TEDAVİ SONRASI BÖBREK
YETMEZLİĞİ EVRELERİNE GÖRE REVERZİBİLİTE VE SAĞKALIM
ORANI**

DR. DİLAN DELİBALTA
UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPLE MYELOM VE BÖBREK YETMEZLİĞİ
BULUNAN HASTALARIN, SİSTEMİK TEDAVİ SONRASI BÖBREK
YETMEZLİĞİ EVRELERİNE GÖRE REVERZİBİLİTE VE SAĞKALIM
ORANI**

DR. DİLAN DELİBALTA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. G. HAYRİ ÖZSAN

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 MULTİPLE MYELOM	3
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.2 ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.3 PATOGENEZ	5
2.4 MULTİPL MYELOMDA KLİNİK, LABORATUAR BULGULARI VE GÖRÜNTÜLEME.....	6
2.4.1 Klinik.....	6
2.4.2 Laboratuvar:.....	9
2.4.3 Görüntüleme:	9
2.5 MULTİPLE MYELOMDA TANI ,EVRELEME,RİSK SINIFLANDIRMASI VE PROGNOZ	10
2.5.1 Tanı.....	10
2.5.2 Evreleme	15
2.5.3 Risk Sınıflandırması ve Prognoz	16
2.6 MULTİPL MYELOMDA TEDAVİ YAKLAŞIMI.....	18
2.6.1 OKHN Uygun Hastalarda Tedavi Yaklaşımı	21
2.6.2 OKHN Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi Yaklaşımı	22
2.6.3 Relaps Refrakter Multipl Myeloma'da Tedavi Yaklaşımı	23
2.6.4 Multipl Myelomda Tedavi Sıra Sayısının Belirlenmesi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1 ETİK KURUL ONAYI	30
3.2 ÇALIŞMA GRUBU.....	30
3.3 ÇALIŞMA PLANI.....	30
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ:.....	60
7. KAYNAKÇA	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Tanı Kriterleri)

Tablo 2. SMM (Smoldering Multipl Myelom) Tanı Kriterleri

Tablo 3. Multipl Myelom Tanı Kriterleri

Tablo 4. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MTO)

Tablo 5. Soliter Plazmositom ve Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri

Tablo 6. Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları

Tablo 7. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

Tablo 8. Multipl Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler

Tablo 9. Multipl Myelomda Prognostik Sitogenetik Anomaliler

Tablo 10. Multipl Myelomda Tedavide Kullanılan Ajanlar

Tablo 11. MM tedavisinde kullanılan bazı kombinasyon rejimlerinin kısaltmaları

Tablo 12. Multipl Myelomda Tedavi Sıra Sayısının Belirlenmesi

Tablo 13. Hastaların Temel Demografik ve Temel Klinik Özellikleri

Tablo 14. MM Tipine Göre Tanı Anı Evreleri

Tablo 15. Hastaların Aldıkları Tedaviler ve Nüks ile Litik Lezyon Oranları

Tablo 16. Hastaların Tanı Anı, 6.Ay ve 1.Yıl Laboratuvar Değerleri

Tablo 17. GFR Grupları Arası Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 18. GFR Grupları Arası Tanı Anı, 6.Ay ve 1.Yıl Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 19. OKIT Grupları Arası Demografik ve Klinik Verilerin Karşılaştırılması

Tablo 20. OKIT Grupları Arası Tanı Anı, 6.Ay ve 1.Yıl Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 21. KBH Evresindeki Değişim Gruplarına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırması

Tablo 22. Diyalizden Kurtulan ve Diyalize Devam Eden Hastaların Verilerinin Karşılaştırması

Tablo 23. GFR Grupları Arası Laboratuvar Parametrelerinin Zamana Göre Değişimleri ANOVA Verileri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Multipl Myelom Tiplerinin Dağılımı

Şekil 2 Mortalite Oranlarının Bar Grafiği

Şekil 3 Diyalizden Kurtulma Oranlarının Bar Grafiği

Şekil 4 Hiperkalsemi Oranlarının Tanı Anı, 6.Ay ve 1.Yılda Oranlarının Bar Grafiği

Şekil 5 Kreatinin Düzeyinin GFR Gruplarına Göre Zaman İçerisindeki Değişim Grafiği

Şekil 6 IgG Düzeyinin GFR Gruplarına Göre Zaman İçerisindeki Değişim Grafiği



KISALTMALAR

ABH:	Akut Böbrek Hastalığı
ACEİ:	Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
ALP:	Alkalen fosfataz
ARB:	Anjiotensin Reseptör Blokörü
B2:	Beta 2 mikroglobin
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BUN:	Kan Üre Azotu
Ca:	Kalsiyum
CRP:	C-Reaktif Protein
ESA:	Eritropoezi Uyarıcı Ajanlar
FISH:	Fluorescence In Situ Hybridisation
FLC:	Serum Serbest Hafif Zinciri
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hg:	Hemoglobin
Ig:	İmmünglobulin
IL-1:	İnterlökin-1
IL -1β:	İnterlökin-1 beta
IL-6:	İnterlökin- 6
İFE:	İmmünfiksasyon Elektroforezi
IMWG:	Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
ISS:	Uluslararası Evreleme sistemi
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
KT:	Kemoterapi
LAP:	Lenfadenopati
LDH:	Laktat Dehidrojenaz
LMWH:	Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin
MDRD:	The Modification of Diet in Renal Disease
MGUS:	Önemi Belirsiz Monoklonal Gammopati
MM:	Multiple Myelom
MP:	Melfalan-Prednizolon

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTP: Mikrototal protein oranı

OKHN-OKİT: Ototolog Kök Hücre Nakli

ORT: Ortalama

OS: Genel sağkalım

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PLT: Trombosit

R-ISS: Revize Uluslararası Evreleme sistemi

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SM: Splenomegali

SMM: Sessiz Multiple Myelom

THD: Türk Hematoloji Derneği

VAD: Vinkristin-Adriamisin-Deksametazon

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

WBC: Beyaz kan hücresi (Lökosit)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm hocalarıma,

Tıbbi Hematoloji Bilim Dalında görev aldığım süre boyunca ve tez çalışma sürecinde hem akademik bilgi birikimiyle, hem iletişim becerileriyle, hem de sunum teknikleri konularında tecrübelerini aktaran, anlayışlılığını ve desteğini gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Güner Hayri ÖZSAN hocama,

Birlikte çalıştığım bu zorlu asistanlık sürecini beraber yaşadığımız birçok anı ve dostluk biriktirdiğim araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve özellikle canım eşkıdemime

Öğrencilik ve hekim olma sürecinde her zaman yanımda olan her daim nazımı çeken desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili annem, babam ve birlikte büyüdüğüm canım kardeşim Deniz Delibalta'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Dilan DELİBALTA
İZMİR 2023

MULTİPLE MYELOM VE BÖBREK YETMEZLİĞİ BULUNAN HASTALARIN, SİSTEMİK TEDAVİ SONRASI BÖBREK YETMEZLİĞİ EVRELERİNE GÖRE REVERZİBİLİTE VE SAĞKALIM ORANI

ÖZET

Giriş ve Amaç: Böbrek yetmezliği, MM hastalarda önemli morbiditeye neden olan sık görülen bir komplikasyondur. Başvuru sırasında böbrek yetmezliği olan hastaların, myelom tedavisi sırasında böbrek fonksiyon testlerinde düzelme olması, artmış tedavi yanıtıyla ilişkili olup bu hastalarda böbrek fonksiyon testleri düzelmeyenlere göre sağ kalım süresinin uzadığı görülmüştür. Literatürde bu konu ile ilgili çalışmaların az olması nedeni ile bu belirteçlerin tedaviye yanıt ve yaşam süresine etkisini literatüre katkı sağlamak amaçlı araştırmayı planladık.

Yöntem ve Gereç: Retrospektif çalışmamızda hastanemizin elektronik bilgi yönetim sisteminden geriye dönük olarak 2015 - 2023 yılları arasında hastanemize başvuran 111 MM hastasının; yaş, cinsiyet, doğum tarihi, tanı tarihi, tanı anında böbrek yetmezliği olup olmadığı, diyalize girip girmediği, kemik iliği nakli olup olmadığı, yaşamına devam edip etmediği, ex olmuşsa ölüm tarihi, ISS evrelemesi,, beta2 mikroglobulin, immünglobulinler, hemoglobin, kan üre azotu, kreatinin, GFR hızı, böbrek yetmezliği evresi, laktat dehidrogenaz değerleri incelendi ve sonuçları değerlendirildi .GFR >40 ml/dk ve GFR<40 ml/dk ,OKİT var /yok,böbrek yetmezliği gerileyen ve gerilemeyen olmak üzere gruplara ayrıldı.

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, %25-%75 percentile (Q1-Q3) değerleri ile sunulmuştur. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. GFR grupları arasında laboratuvar parametrelerinin zamana göre (tanı anı, 6.ay, 1.yıl) değişimleri between subjects repeated measures ANOVA testi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 23.0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışma toplam 111 MM hastası ile gerçekleştirildi. Hastaların 56'sı (%50,5) kadın, ortalama yaş 68±11,1 yıldır. Hastaların 40'ında (%36) IgG kappa tipi, 20'sinde (%18) IgG lambda tipi, 16'sında (%14,4) IgA kappa tipi, 5'inde (%4,5) IgA lambda tipi, 29'unda (%26,1) hafif zincir, 1 hastada ise ağır zincir (%0,9) tipi MM görüldü. Toplam 56 (%50,5) hastada mortalite görüldü. Sağkalım süresi 941±691 gün olarak saptandı. En sık seçilen kemoterapi türü VCD idi. OKİT 42 (%37,8) hastada uygulandı. MM ilişkili HD 12 (%10,8) hastada görülürken, diyalize giren hastaların 6'sı (%33,3) diyalizden kurtuldu. Tanı anı,6.ay ve 12.ay kreatinin, GFR ve Ig

değerleri karşılaştırıldı, kt ile beraber doğru orantılı olarak gerileme görüldü. OKIT uygulanmayan grupta mortalite anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p=0,015$). Sağkalım süresi de OKIT uygulanmayan grupta anlamlı olarak daha kısaydı ($p=0,001$). GFR 1. Yıl değeri OKIT uygulanan grupta anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,013$). KBH evresinde gerileme olan grupta mortalite 32 (%60,4) hastada, KBH evresinde gerileme olmayan grupta ise 23 (%40,4) hastada görüldü. KBH evresinde gerileme olmayan grupta mortalite anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0,036$). MM tiplerinden hafif zincir; KBH evresinde gerileme olan grupta anlamlı düzeyde daha fazla görüldü ($p=0,010$). Tanı anında hiperkalsemi KBH evresinde gerileme olan grupta anlamlı düzeyde daha sık görüldü ($p=0,010$). GFR grupları arasında zamana göre kreatinin ve IgG düzeylerindeki seyirler arasında anlamlı fark saptandı. $GFR \leq 40$ grubunda kreatininin tanı anı ve 6.ay arasındaki düşüşü $GFR > 40$ grubundan anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p=0,002$). IgG düzeyinin ise $GFR > 40$ grubunda tanı anı ve 6.ay arasında $GFR \leq 40$ grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla gerilediği saptandı ($p=0,007$)

Tartışma ve Sonuç: Tanı anında renal yetmezlik evresinin ileri bulunmasının sağ kalım ve mortaliteyi etkilediği düşünülmektedir. Hastaların tedavi yanıtı olarak kreatinin değerlerinde düşme, GFR değerlerinde yükselme görülmüştür ve aynı zamanda immunglobulin değerlerinde doğru orantılı olarak kantitatif düşme görülmüştür. Böbrek yetmezliği evresinin gerilemesi tedaviye yanıt ile ilişkili bulunmuştur. KBH evresi gerilemeyen grup ile gerileme olan grup arasında sağkalım süresi fark etmemiş olup KBH evresi kötüleşen grupta mortalite literatürün tersi olarak sonuçlanmıştır ancak bu durum hasta sayımızın az olması, tek merkezli klinik çalışma yürütmemiz aynı zamanda hastaların çoğunda komorbiditelerin mevcut olması ve hastaların ölüm nedenlerinin tam olarak bilinmemesi nedenine bağlanmış olup daha çok kişi sayısının olduğu, ölüm nedenlerinin net olarak bilindiği ayrıntılı klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, toplam sağkalım, otolog kök hücre nakli, böbrek yetmezliği

REVERSIBILITY AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AND RENAL FAILURE ACCORDING TO THE STAGES OF RENAL FAILURE AFTER SYSTEMIC TREATMENT

SUMMARY

Introduction and Objective:

Renal failure is a common complication that causes significant morbidity in MM patients. Improvement in renal function tests during myeloma treatment in patients with renal failure at the time of admission was associated with increased treatment response, and it was observed that survival time was prolonged in these patients compared to those whose kidney function tests did not improve. Since there are few studies on this subject in the literature, we planned to investigate the effect of these markers on response to treatment and survival to the literature

Methods and Materials: In our retrospective study, 111 MM patients who applied to our hospital between 2015 and 2023 retrospectively from the electronic information management system of our hospital; Age, gender, date of birth, date of diagnosis, whether there was kidney failure at the time of diagnosis, whether he was on dialysis, whether he had a bone marrow transplant, whether he continued to live, date of death, ISS staging, beta2 microglobulin, immunoglobulins, hemoglobin, blood urea nitrogen, creatinine, GFR rate, renal failure stage, lactate dehydrogenase values of <40 ml/dkmin, lactate dehydrogenase >40 ml/dCmin, lactate dehydrogenase values were evaluated and the results were evaluated. /none, renal failure was divided into groups as regressed and nonregressed.

Descriptive statistics are presented with frequency, percentage, mean, standard deviation, median, minimum, maximum, 25%-75% percentile (Q1-Q3) values. In the analysis of the difference between the numerical data of the two groups, the Independent Samples t-test was used when the data conformed to the normal distribution, and the Mann-Whitney U-Test was used when it did not. Changes of laboratory parameters between GFR groups according to time (diagnosis, 6th month, 1st year) between subjects repeated measures ANOVA test was used. SPSS 23.0 Windows version package program was used in the analysis. $P<0.05$ was considered significant.

Results: Results: The study was conducted with a total of 111 MM patients. 56 of the patients (50.5%) were female, mean age was 68 ± 11.1 years. IgG kappa type in 40 (36%) patients, IgG lambda type in 20 (18%) patients, IgA kappa type in 16 (14.4%) patients,

IgA lambda type in 5 (4.5%) patients, light chain type in 29 (26.1%) patients, and heavy chain type MM in 1 patient (0.9%). . Mortality was seen in a total of 56 (50.5%) patients. The survival time was found to be 941 ± 691 days. The most frequently chosen type of chemotherapy was VCD. OKIT was performed in 42 (37.8%) patients. While MM-related HD was seen in 12 (10.8%) patients, 6 (33.3%) of the patients who underwent dialysis survived dialysis. The creatinine, GFR and Ig values at the time of diagnosis, at the 6th and 12th months were compared. Mortality was significantly higher in the group that did not undergo OCT ($p=0.015$). Survival time was also significantly shorter in the group without OKIT ($p=0.001$). The GFR 1st Year value was significantly higher in the OKIT group ($p=0.013$). Mortality was observed in 32 (60.4%) patients in the group with regression in CKD stage, and in 23 (40.4%) patients in the group without regression in CKD stage. Mortality was significantly lower in the group without regression in CKD stage ($p=0.036$). light chain from MM types; It was seen significantly more in the group with regression in CKD stage ($p=0.010$). Hypercalcemia at the time of diagnosis was significantly more common in the group with regression in CKD stage ($p=0.010$). There was a significant difference in the course of creatinine and IgG levels over time between the GFR groups. The decrease in creatinine between the time of diagnosis and the 6th month was significantly higher in the $GFR \leq 40$ ml/dk group than in the $GFR > 40$ ml/dk group ($p=0.002$) On the other hand, it was determined that the IgG level decreased significantly more in the $GFR > 40$ group between the time of diagnosis and the 6th month compared to the $GFR \leq 40$ group ($p=0.007$)

Discussion and Conclusion: It is thought that the advanced stage of renal failure at the time of diagnosis affects survival and mortality. Decrease in creatinine values and increase in GFR values were observed as a response to treatment. At the same time, quantitative decrease was observed in immunoglobulin values in direct proportion. Decrease in renal failure stage was found to be associated with response to treatment. This is due to the fact that we have a single-center clinical study, comorbidities are present in most of the patients and the causes of death of the patients are not known exactly. There is a need for a detailed clinical study in which the number of people is higher and the causes of death are clearly known.

Keywords: Multiple myeloma, overall survival, autologous stem cell transplantation, renal failure

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM) tipik olarak bir monoklonal immünoglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. MM tanısından genellikle rutin iskelet filmlerinde veya diğer görüntüleme yöntemlerinde saptanan litik lezyonlarla, artmış toplam serum protein konsantrasyonu, semptomatik veya tesadüfen saptanan hiperkalsemi, akut böbrek yetmezliği durumlarından bir veya birkaçının varlığıyla şüphelenilir.(1)

Böbrek yetmezliği, multipl myelomlu (MM) hastalarda önemli morbiditeye neden olan sık görülen bir komplikasyondur. Vakaların çoğunda böbrek yetmezliği, distal tübüllerde silendirler oluşturan hafif zincirlerin birikmesi ve çökmesinden kaynaklanır ve bu da böbrek tübüllerinde tıkanıklığına neden olur. Ek olarak, miyelom hafif zincirleri ayrıca proksimal renal tübüller üzerinde doğrudan toksik olup böbrek fonksiyon bozukluğunu daha da artırır. Yeterli hidrasyon ile hiperkalsemi ve hiperürisemi düzeltilmeli ve aynı zamanda antimiyeleom tedavisi derhal başlanmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği ve büyük miktarda proteinüri, daha düşük renal iyileşme olasılığı ile ilişkilidir.(2)

Böbrek yetmezliği tanımına bağlı olarak MM'li yeni tanı almış hastaların %20-40'ında görülür.(3)Böbrek yetmezliğini tanımlamak için 2 mg/dl' den daha yüksek bir serum kreatinin düzeyi kullanıldığında, yaklaşık MM'li hastaların %20'sinde tanı sırasında böbrek yetmezliği vardır. Böbrek yetmezliği derecesi genellikle orta düzeyde olmasına ve serum kreatinin seviyeleri 100 ml başına 4 mg'den düşük olmasına rağmen, üçüncü basamak hastanelerden alınan serilerde yeni teşhis edilmiş MM'li hastaların tanı anında %10'a varan oranlarda diyaliz ile böbrek replasmanı gerektirecek kadar şiddetli böbrek yetmezliği vardır.(4,5)

Nefrotoksik hafif zincirleri olmayan ve böbrek yetmezliği göstermeyen hastalarda, hastalıklarının ilerleyen dönemlerinde böbrek yetmezliği gelişme olasılığı daha düşüktür. Geç böbrek yetmezliği olan vakalarda yetmezliğin nedeni ise miyelom kemik tutulumunu tedavi etmek için bifosfonatların kullanılmasıyla çok daha seyrek hale gelen hiperkalsemidir.

Böbrek yetmezliğini tanımlamak için serum kreatinin seviyeleri kullanılmış olmasına rağmen, böbrek yetmezliğinin tanımı basit değildir. Çoğu çalışmada, yeni teşhis edilmiş miyelom hastalarında böbrek yetmezliği varlığını tanımlamak için 100 ml başına 2 mg serum kreatinin sınırı kullanılır. Kreatinin, özellikle hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonunun hassas bir belirteci değildir. Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) hesaplanması daha doğrudur ve GFR hesaplaması için matematiksel formüller, böbrek fonksiyonunun yeterli tahminlerini vermek için yaygın olarak kullanılmıştır. Diğer, daha kesin yöntemler karmaşıktır, yüksek maliyetlidir ve nadiren kullanılır.

Birkaç seride, MM ve böbrek yetmezliği olan hastaların medyan sağkalımı daha az olmuştur. Ancak bu rakamın yeni ajanların dahil edilmesiyle artması muhtemeldir. Bazı serilerde, böbrek fonksiyonlarını geri kazanan hastalarda iyileşmeyenlere kıyasla daha iyi bir prognoz vardır ve böbrek fonksiyonlarını geri kazanan hastalarda tanı anında böbrek yetmezliği olmayan hastalara benzer sonuçlanmıştır. Akut böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda erken ölüm oranı artmıştır ve bu, sonraki dönemde %30'a ulaşmaktadır. Ayrıca böbrek yetmezliği miyelom hastalarının akıbetini çeşitli şekillerde olumsuz etkileyebilir. İlaç dozlaması karmaşık hale gelmiş olup nefrotoksisite yapması nedeniyle potent etkili birçok ilaç ertelenir. Herhangi bir nedenle böbrek yetmezliği olan hastalar ayrıca enfeksiyonlara, elektrolit dengesizliği komplikasyonlarına karşı daha hassastır ve hastaların yaşam kalitelerini ciddi şekilde azaltan uzun süreli hastane yatış ihtimalleri daha yüksektir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonunun geri kazanılması çok önemlidir(6–8)

Başvuru sırasında böbrek yetmezliği olan hastaların, myelom tedavisi sırasında böbrek fonksiyon testlerinde düzelme olması, artmış tedavi yanıtıyla ilişkili olup bu hastalarda böbrek fonksiyon testleri düzelmeyenlere göre sağ kalım süresinin uzadığı görülmüştür. Literatürde bu konu ile ilgili çalışmaların az olması nedeni ile bu belirteçlerin tedaviye yanıt ve yaşam süresine etkisini literatüre katkı sağlamak amaçlı araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MULTİPLE MYELOM

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Multipl miyelom, osteolitik kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği ile karakterize bir malign monoklonal plazma hücre bozukluğudur. Yaşa göre düzeltilmiş insidansı yaklaşık 100.000'de dördttür ve tüm hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur.(9)(10)(11)

Diğer birçok malignitenin aksine, multipl miyelom tanısı histopatolojik değildir, ancak belirli klinik özellikler gerektirir; multipl miyelom bir "klinikopatolojik" antiteyi temsil eder. Teşhis, klonal bir plazma hücre bozukluğunun kanıtını (yani, kemik iliği incelemesinde %10 veya daha fazla plazma hücresi veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmositoma) ve uç organ hasarının (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonları) kanıtını içerir. (9)(12)

Multipl Myelom tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturur. Dünyada yılda yaklaşık 86.000 (47.000 erkek ve 39.000 kadın) kişinin myelom tanısı aldığı ve oran olarak ise yeni kanser vakalarının yaklaşık %0,8'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık 63 bin myelom vakasının hastalıktan öldüğü bildirilmektedir, bu da tüm kanser ölümlerinin %0.9'unu oluşturmaktadır.(13) Hematolojik maligniteler arasında multipl miyelomun oranı %15-20 arasında değişmektedir. Coğrafi olarak, sıklık dünyada çok düzensiz bir şekilde dağılmıştır ve en yüksek insidans Avustralya/Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'nın sanayileşmiş bölgelerindedir.(14)

Amerika'da her yıl yaklaşık 30.000 kişi multipl miyelom tanısı almakta ve 12.000 kişi ise hastalık nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Ne yazık ki ülkemiz verileri güvenilir bir şekilde elde edilemediğinden özellikle Amerika verilerinden yola çıkarak Türk Hematoloji Derneği verilerine göre her sene ülkemizde yaklaşık 7.500 hastanın myelom tanısı alacağını ve her sene 3.000 kişinin hastalık nedeni ile hayatını kaybedeceğini öngörebiliriz. Hastalık insidansı 100.000'de 5 ile 7 arasında değişmektedir.

Ortanca tanı yaşı 66-70 olup hastaların %37'si 65 yaş altında; yalnızca %2'si 40 yaş altında tanı almaktadır. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık gözlenmektedir. Genetik

kalıtsal bir hastalık olmamakla birlikte nadir ailesel olgular bildirilmektedir. Özellikle siyah ırkta diğer ırklara oranla daha fazla görülmektedir Ancak bütün bu gelişmelere rağmen MM'da halen kür elde edilememekte ve maalesef her yıl binlerce hasta kaybedilmektedir. Multipl Myelom patogenezinin aydınlatılması ve daha yeni tedavi protokolleri açısından çalışmalar sürdürülmektedir.(15)

2.1.2 ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Multipl Myelomun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Malignitelerin genelinde etiyolojisinde rol alan beslenme alışkanlıkları, zararlı madde kullanımı, radyasyon, çevresel ve genetik etmenler olduğuna dair bilgiler var ise de MM'da direkt bağlantılı etiyolojik bir etken tespit edilememiştir. II. Dünya savaşından ortalama 20 yıl sonra MM vakalarında artış görülmesi etiyolojide atom bombasına bağlı radyasyonu işaret etmektedir.(16)

Multipl Myelom; nükleer endüstri, metal tabaka endüstrisi ve deri tabaklama endüstrisi içinde çalışanlarda, çiftçilik yapanlarda ve aynı zamanda formaldehit, benzen, saç boyası, spreyci boyaya uzun süre maruz kalanlar kişilerde beklenenden daha fazla oranda görülmektedir. Ayrıca MM'lu hastaların birinci derece akrabalarında myeloma yakalanma riskinin 3,7 kat artmış olması etiyolojide genetik faktörlerinde etkili olduğunu göstermektedir.(16)

MM'nin gelişiminde rol aldığı düşünülen çeşitli kromozomal değişiklikler ve çoklu genomik olaylar mevcut olup henüz tam aydınlatılamamakla birlikte bu karmaşık, heterojen ve çoklu genomik olayların hastalığın gelişimine ve ilerlemesine yol açtığı düşünülmektedir.(17) MM da 17p13 delesyonu ve 11 q kromozomal anormallikleri ön plandadır, en sık olan translokasyonlar t(11;14) (q13;q32) ve t(4;14)(p16;q32)'dir. Bazı olgularda Myc veya ras genlerinin aşırı ekspresyonu olduğu belirtilmiştir. p53 ve Rb-1 mutasyonları da tanımlanmıştır, ancak ortak moleküler patogeneze henüz ortaya konulamamıştır (18)

MM'li hastaların büyük bir çoğunluğunun MM gelişmeden önce asemptomatik premalign bir süreç olan MGUS'tan geçtiği düşünülmektedir.(19)MGUS, Batı ülkelerinde görülen yaygın premalign hastalıklarından biridir ve 50 yaş üzerindeki beyaz ırkta prevelansı yaklaşık olarak %3 ile %3,5 arasındadır(20)MGUS hastalarına ait uzun

dönem takip verileri sonuçlarıyla değerlendirildiğinde, MGUS'un MM gelişimi açısından yüksek risk gösterdiği görülmüştür.(19,20) Ancak bu durum her MGUS'un ilerde MM'ye dönüşeceği anlamına gelmemektedir; MGUS'a sahip bir bireyin yaşam süresince MM'ye progrese olma riski yaklaşık olarak %10'dur .(19,20)

SMM ise MGUS ile MM arasında son organ hasarı bulgularının olmadığı bir ara klinik aşamadır. SMM, teşhisten bir sonraki ilk 5 yıl boyunca yaklaşık %10, gelecek 5 yıl boyunca yılda %3 ve daha sonra yılda %1,5 oranında MM'ye ilerler (21)

2.1.3 PATOGENEZ

Multiple myelom post-germinal merkez B hücrelerinden köken alan tek bir plazma hücre klonunun çoğalması sonucu gelişen hematolojik bir malignitedir.(22)

Çok basamaklı genetik ve mikroçevre değişiklikleri bu hücrelerin malign transformasyonuna neden olur. Multipl myelomda plazma hücrelerinin %85- 90'ında sitogenetik anormallikler tespit edilir ve birçok faktörün rol aldığı bu genetik değişiklikler bazı kişilerde MGUS' un MM'a ilerlemesine neden olur ve MM'un en çok MGUS zemininden geliştiği düşünülmektedir. MGUS, önce asemptomatik (uç organ hasarının olmadığı), daha sonra semptomatik myeloma dönüşür.(23) Bu etkiler kemik iliği stromal hücre, IL-6, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve stromal hücre kökenli büyüme faktörü-1'i kapsayan çeşitli sitokinlerin indüksiyonuna bağlıdır.

Bu indüksiyon sonucunda plazma hücreleri tarafından sentezlenen monoklonal protein normal olmayan bir immünoglobulin (IgG, IgM veya IgA çok nadiren ise IgE veya IgD) veya hafif zincir proteinleri olabilir (kappa veya lambda).

Üretilen bu anormal proteinler uç organ hasarına ve bazı semptomlara yol açar. Uç organ hasarları ise osteolitik kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi ile bozulmuş renal fonksiyondur. Kemik lezyonları, artmış kemik yıkımı ve azalmış osteoblastik aktivite ile ilişkilidir. Solid tümörlerin yaptığı kemik metastazı genellikle osteoblastik aktivite içermektedir ve radyonükleotid kemik taramalarında sonuç vermektedir, ancak farklı olarak MM osteolitik lezyonlara neden olarak düz radyografilerde daha iyi görüntülenir. RANKL/OPG oranındaki artma osteolitik aktivite lehine artıştan sorumlu olup, osteoblast aktivitesinin baskılanmasında IL-3 (interlökin-3), IL-7 (interlökin-7) ve dickkopf 1 (DKK1) aracı olmaktadır.(24)

Renal fonksiyonların bozulmasından başlıca monoklonal immunglobulin hafif zincir artışı sorumlu tutulsa da nadirde olsa ağır zincirlerin de sorumlu olduğu görülmektedir. Anemiden ise klonal hücrelerin kemik iliğinin infiltrasyonu sorumlu olmayıp, temel olarak mikroçevrenin değişmesine bağlı olarak hematopoetik ve progenitör hücrelerin azalması sorumludur.(25)

2.2 MULTİPL MYELOMDA KLİNİK, LABORATUAR BULGULARI VE GÖRÜNTÜLEME

2.2.1 Klinik

MM'li çoğu hasta, plazma hücrelerinin kemiği ve diğer organları infiltre etmesi veya immünoglobulin birikiminden kaynaklanan böbrek hasarı ile ilgili belirti veya semptomlar gösterir. Klinik prezentasyon genellikle subakut olmakla birlikte, hastaların küçük bir yüzdesi hızlı bir şekilde ve müdahale gerektiren bulgularla (örneğin, omurilik basısı, böbrek yetmezliği, hiperviskozite) akut olarak ortaya çıkar.(26)

CRAB kısaltması MM tanısında kullanılan miyelomu tanımlayan terimler için kullanılır: Hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemikte litik lezyonlardır.

Tek bir merkezde MM tanısı konan ardışık 1027 hastanın retrospektif bir analizinde başvuru sırasında %73 ünde kansızlık, %58 inde kemik ağrısı, %48 inde kreatinin yüksekliği, %32 sinde halsizlik, %28 inde hiperkalsemi ve kilo kaybı gibi semptom ve bulgular vardır.(27)

Daha nadir oranda görülen semptom ve bulgular şunlardır: parestezi, hepatomegali splenomegali, lenfadenopati ve ateştir. Plazma hücre infiltrasyonuna bağlı plevral efüzyon ve diffüz pulmoner tutulum nadirdir ve genellikle ilerlemiş hastalıkta ortaya çıkar. Rutin kan tetkiklerinin kullanımı daha yaygın hale geldikçe, hastalara daha erken teşhis konulmaktadır.

Bazen MM'den, çoğunlukla MM'yi düşündüren diğer semptom veya bulgularla bağlantılı olarak, artan toplam serum protein düzeyine dayalı olarak şüphelenilir. Ancak MM'li hastalarda total serum protein düzeyi normal olabilir; serbest hafif zincirler (FLC) nadiren toplam proteini etkileyen bir seviyeye yükseldiğinden hafif zincir myelomlarda çok fazla miktarda total protein oranı etkilenmez.

Ekstramedüller plazmositomlar (EP), tanı anında MM'li hastaların yaklaşık %7'sinde görülür ve en iyi şekilde pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/CT) taraması ile saptanır; Tanı anında EP'nin varlığı, daha düşük sağkalım ile ilişkilidir. (26)

1-Anemi:

Normositik, normokrom anemi (hemoglobin ≤ 12 g/dL) tanı anında ve hastalığın seyri sırasında görülebilir. Etyolojide plazma hücrelerinin kemik iliğini invaze etmesi, böbrek hasarı nedeniyle rölatif eritropoietin eksikliği, büyük bir M proteini olması nedeniyle dilüsyon vardır. Nadir de olsa makrositer anemi eşlik eder ve bu daha çok B12 vitamin eksikliğine bağlı olarak görülür böyle hastalar aynı zamanda pernisiyöz anemi açısından tetkik edilmelidir.(28)

Anemi genellikle fizik muayenede görülen yorgunluk ve solgunluk şikayetlerine neden olur.(29)

2-Kemik Ağrısı:

Osteolitik kemik lezyonları, hastaların tanı anında yaklaşık %20-25'inde vardır ve bu lezyonlar patolojik kırıklara yol açabilecek kadar ciddi bir klinik tablo oluşturmaktadır. Kemik ağrısı ise hastaların tanı anında %60 oranında görülmekte olup ağrının karakteri genellikle hareketle indüklenir ve dinlenme ile azalacak şekilde olup geceleri uyku sırasında daha az görülür, ancak pozisyon değişikliği ile ortaya çıkabilir.(27,30)

Kemik bulguları en sık olarak kafa kemikleri, vertebra, kaburga kemikleri, sternum, proksimal humerus ve femurda yer alır.

3-Böbrek Yetmezliği:

Hastalar yeni ortaya çıkan böbrek yetmezliği ile tanı alabilir. Tanı anındaki hastaların yaklaşık %25'inde kreatinin değeri >2 mg/dL'nin üzerinde olup tanı anında böbrek yetersizliğinin eşlik etmesi tanı ve prognostik değer taşıyan bir bulgudur. MM'li hastalarda böbrek yetmezliğinin iki ana nedeni, hafif zincir kast nefropatisi (aynı zamanda miyelom böbreği olarak da adlandırılır) ve hiperkalsemidir. MM'li bir hastada böbrek

yetmezliğinin diğer nedenleri arasında eşzamanlı hafif zincir (AL) amiloidozu, hafif zincir depozisyon hastalığı ve ilaca bağlı böbrek hasarı yer alır. Myelomlu olgularda görülen böbrek histopatolojisi en sık olarak tübüler atrofi ve fibrozisdir. Tedavi ile MM'li hastaların yarısından çoğunda böbrek hastalıklarında geri dönüşüm sağlanabilir (31)Tedavi ile böbrek hastalığında gerileme olan hastaların yaşam süresinin daha uzun olduğu görölmüşür.(27,32)

4-Hiperkalsemi

MM kaynaklı kemik demineralizasyonunun bir sonucu olarak MM'de hiperkalsemi oluşabilir. MM'li bir hasta serisinin yüzde 28'inde tanı anında hiperkalsemi vardı.(27) Hastada yüksek serum kalsiyum düzeyi varsa ancak hiperkalsemi semptomları yoksa iyonize kalsiyum ölçülmelidir, M proteininin kalsiyum ile bağlanması nedeniyle serum kalsiyum konsantrasyonunda yükselme meydana gelebilir.(33)

5-Nörolojik Bulgular

Nörolojik bulgular nadir olarak görölmekle birlikte spinal kord basısı ve hiperviskozite nedeniyle acil değerlendirme ve müdehale gerektirebilir.

Plazmasitoma veya vertebral kemik kırılmasına bağlı omurilik kompresyonu hastaların yaklaşık yüzde 5'inde meydana gelir; alt ekstremitelerde güçsüzlük veya parestezi veya mesane veya barsak disfonksiyonu veya inkontinansı ile birlikte şiddetli sırt ağrısı semptomlarına neden olur. Bu belirtiler dizisi tıbbi bir acil durum oluşturur; kalıcı paraplejiden kaçınmak için kemoterapi, radyoterapi veya beyin cerrahisi ile uygun takip tedavisi ile birlikte tüm omurganın manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya bilgisayarlı tomografik myelografisi hemen yapılmalıdır.(34,35)

Hiperviskozite genellikle immünoglobulin M (IgM) MM ile bağlantılı olarak nadir görülen bir durumdur.(36)Bu sendrom oronazal kanama, bulanık görme, nörolojik semptomlar, konfüzyon ve/veya kalp yetmezliği ile karakterizedir. Ancak semptomatik hiperviskozite acil tıbbi müdehale gerektirir Terapötik plazma değişimi, semptomları derhal giderir ve hastada hiperviskozite ile ilişkili olduğu inanan semptomlar varsa, viskozite seviyesinden bağımsız olarak yapılmalıdır.(37)

Radikülopati, genellikle torasik veya lumbosakral bölgede, MM'nin en yaygın nörolojik komplikasyonudur. Bir paravertebral plazmositom tarafından sinirin sıkışmasından veya vertebral gövde kompresyon kırığı durumunda çökmüş kemiğin kendisinden kaynaklanabilir.

6-Enfeksiyon

MM'li hastalar, bağışıklık disfonksiyonu ve fiziksel faktörlerin bir kombinasyonu nedeniyle enfeksiyon için riski altındadır. İmmün disfonksiyon, bozulmuş lenfosit fonksiyonundan, normal plazma hücre fonksiyonunun baskılanmasından ve hipogamaglobulinemiden kaynaklanır. (38,39)Fiziksel faktörler, patolojik kırıklara sekonder hipoventilasyonu ve göğüs kafesi ve omurgayı içeren ağrıyı içerir.

2.2.2 Laboratuvar:

MM ön tanısı olan hastada istenmesi gereken laboratuvar tetkikleri, serum biyokimyasında böbrek fonksiyonları için kreatinin, elektrolitler, total protein, sedimentasyon, albümin, LDH, CRP, tam kan sayımı, periferik yayma, immunoglobulin kantitatif değerleri, hafif zincir ve oranları, serum immunfiksasyon elektroforezidir.

İdrardan ise; 24 saatlik idrarda hafif zincir değerlendirmesi, elektroforezi, idrar immunfiksasyon, idrarda total protein ve albümin ölçümü yapılmalıdır.

Kemik iliği değerlendirmesinde; kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, kemik iliği sitoloji, sitogenetik değerlendirmelidir. [Kromozom analizi ve FISH (Floresan İnsitu Hibridizasyon)].(40,41)

2.2.3 Görüntüleme:

MM şüphesi için değerlendirilen hastalarda kemik tutulumunun saptanması için düz radyografilere göre kesitsel görüntüleme tercih edilir çünkü MM'deki çoğu iskelet lezyonunun tespiti için düz radyografilerden daha hassastır ve üç modaliteden biri kullanılabilir:(42)

- Kontrastsız tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT)
- Tüm vücut kombine flor-18 etiketli florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (18F-FDG PET/CT)

- Tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme (MRI) (veya en azından omurga ve pelvisin MRG'sinde)

Tüm vücut düşük doz BT hızlı, kullanışlı, nispeten hassas ve uygun maliyetli olması nedeniyle kemik tutulumunun temel değerlendirmesinde diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha çok tercih edilir. Smoldering multiple myelomdan şüphelenen hastalar içinse tüm vücut MRI'sı veya omurganın ve pelvisin MRI'sı, özellikle kemik lezyonlarının olmadığını doğrulamak için kullanılır ;MRG, focal kemik iliği lezyonları için CT ve PET/CT'den daha duyarlıdır ve radyasyon içermez. Şüpheli ekstramedüller hastalık – Omurga dışında ekstramedüller hastalıktan şüphelenilen hastalar için tüm vücut PET/CT, ekstramedüller hastalığın saptanmasında daha hassastır ancak daha fazla radyasyon maruziyeti içerir ve daha maliyetlidir. Spinal tutulumu olan ve kord basısı endişesi olan hastalarda MRG tercih edilir.Sonuç olarak soliter plazmositom veya SMM tanısı konmadan önce rutin olarak MRI veya PET/CT taraması yapılmalıdır.Semptomatik ilerlemeye MRG kemik tutulumu için en duyarlı modalite iken, ekstramedüller tutulum için PET/CT daha duyarlı olabilir. Düşük duyarlılığına rağmen BT, rahatlığı ve nispeten düşük maliyeti nedeniyle sıklıkla tercih edilir. (43–45)

2.3 MULTİPLE MYELOMDA TANI, EVRELEME, RİSK SINIFLANDIRMASI VE PROGNOZ

2.3.1 Tanı

Multiple myelom tanısı için semptomlar müphem olup, açıklanamayan anemi gibi maligniteyi düşündürecek konstitüsyonel bulguları olan, yaygın kemik ağrısı olan ve grafilerinde litik lezyon saptanan kişilerde, kan tetkikinde toplam serum protein konsantrasyonunda artış ve/veya serumda veya idrarda bir monoklonal (M) proteinin varlığı olan, semptomatik veya tesadüfen keşfedilen hiperkalsemisi olan, akut böbrek yetmezliği ve nadiren eş zamanlı primer amiloidoza bağlı nefrotik sendrom tablosunda olan kişilerde MM akılda bulundurulmalı ve bu açıdan tetkik edilmelidir.(46)

Hastaların neredeyse tamamında, multiple miyelom (MM) tanısı öncesinde tanımlanamayan önemsiz monoklonal gamopati (Monoclonal gammopathy of undetermined significance=MGUS) adı verilen asemptomatik bir evrenin varlığı kabul

edilmektedir.(47,48)MM, klinik açıdan farklılık gösteren bir hastalıktır ve genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz myelom (Smoldering Multiple Myeloma-SMM) ve tedavi gerektiren aktif MM şeklinde sınıflandırılabilir.(49,50)

2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından yapılan bir güncelleme ile Multiple Myelom tanı kriterleri yeniden düzenlenmiştir. Bu güncelleme, belli göstergelere sahip olan SMM hastalarının yaklaşık olarak %80'inin 2 yıl içinde tedavi gerektiren myeloma dönüştüğünü gözlemlemiş ve IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmiştir. Bu güncellemeyle birlikte, önceden tedavi gerektiren myelomu tanımlayan CRAB (Hiperkalsemi, Böbrek Yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı) belirtilerine üç yeni gösterge eklenmiştir: SLiM (kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücresi varlığı), FLC oranının (serbest hafif zincir oranı) 100'den fazla olması ve tüm vücut MRG'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odak lezyonlarının varlığı. Bu yeni göstergeler, tedavi gerektiren myelomu tanımlayan bir bulgu grubuna Myeloma Tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events-MDE) adı verilmiştir.(15)

Tablo 1. MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Tanı Kriterleri)

IgM dışı MGUS (IgG & IgA) [Bütün Kriterler Karşılanmalı]

- Serum M (Monoklonal) Proteini <3 g/dL
- Kemik iliği Klonal Plazma Hücre Oranı <%10*
- İdrar M proteini <500 mg/24 saat

IgM MGUS [Bütün Kriterler Karşılanmalı]

- Serum M proteini IgM <3 g/dL
- Kemik İliği Lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <%10*
- Lenfoplazmositik sürece bağlı B semptomları, anemi, hiperviskosite, organomegali, lenfadenopati olmaması

Hafif Zincir MGUS

- 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 $<0,26$) (son dönem böbrek yetmezliğinde referans değerler 0,37-3,1 olarak kullanılması uygun olacaktır)
- İmmüfiksasyonda immunglobin ağır zincir karşılığının bulunmaması (IgD ve IgE tipinin de ayırt edilmesi uygundur.)
- Kemik iliği 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

*Klonalite, akış sitometri, immünhistokimya veya immünfloresan yöntemleri kullanılarak kappa veya lambda kısıtlılığının tespit edilmesiyle belirlenebilir. Kemik iliği plazma hücre oranı, aspirasyon veya biyopsi ile değerlendirilebilir ve eğer iki değer arasında uyumsuzluk varsa yüksek değer kullanılmalıdır. SLiM ve CRAB (Altta yatan plazma hücre proliferasyonu ile ilişkilendirilebilen organ hasarı kanıtı) birlikte Myelom Tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events-MDE) olarak adlandırılmaktadır.

Tablo 2. SMM (Smoldering Multipl Myelom) Tanı Kriterleri

- Serum M proteini >3 g/dL veya idrar M proteini ≥ 500 mg/24 saat
Ve/veya
- Kemik iliği Klonal Plazma Hücre Oranı $\%10-60$
Ve
- Amiloidozun eşlik etmemesi
Ve
- Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması

Tablo 3. Multipl Myelom Tanı Kriterleri

- Kemik iliği Plazma Hücre oranı $\geq \%10$ veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmositom
Ve

- Myelom Tanımlayıcı Olay varlığı: En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması (Tablo 4) veya en az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması (Tablo 4)

Tablo 4. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MTO)

SLiM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
- (S) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı $\geq 60\%$, - (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı $\geq 100^*$, - (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.	- (C) Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması, - (R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması, - (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/ dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması, - •(B) Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon. PET 'de artmış FDG (18F-Florodeoksiglukoz) tutulumu olması gerekmez).

*Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır. Eğer tek bir Myelom Tanımlayıcı Olay (MDE) olarak serbest hafif zincir oranı bozukluğu bulunuyorsa, özellikle etkilenen hafif zincirin idrar atılımının da olduğu gösterilmeli ve bu doğrultuda klinik değerlendirme yapılması önemlidir.

Tablo 5. Soliter Plazmositom ve Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri

Soliter Plazmositom Tanı Kriterleri (Bütün Kriterler Karşılanmalı)
- Kemik veya yumuşak doku kökenli biyopsi ile kanıtlanmış tek plazmasitom - Kemik taramalarında ve görüntüleme tetkiklerinde birincil lezyon dışında ek tutulumun olmaması (Tüm vücut BT, vertebral kuşak ve pelvik MR veya PET-BT) - Uç organ hasarının olmaması - Kemik iliğinde klonal plazma hücre artışının olmaması
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

Tablo 6. Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları

Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları	Serum M Protein g/dL	İdrar M Proteini (mg/gün)	sFLC (sSHO)	Tutulu Hafif Zincir (mg/dL)
Oligosekretuar Myelom	<1	<200	Normal/Anormal	<10
Gerçek Non Sekretuar Myelom	IF negatif	IF negatif	Normal	Normal

IMWG Ölçülebilir Hastalık Tanımı: Serum M proteinin ≥ 1 g/dL olması veya 24 saat idrar M proteinin ≥ 200 mg olması veya serum tutulu serbest hafif zincir düzeyinin ≥ 10 mg/dL olması (Serbest hafif zincir oranının bozuk olması şartı ile)

2.3.2 Evreleme

Multipl miyelom için risk değerlendirmesi için birçok evreleme sistemi geliştirilmiştir. İlk olarak 1975 yılında tanımlanan Durie-Salmon evrelemesi, prognostik faktörleri bir araya getirerek sınıflandırmıştır.(51) Ancak Durie-Salmon evrelemesinde litik lezyon sayısı önemli bir belirteç olmasına rağmen, bu durum araştırmacıya bağlı bir değerlendirme gerektirmesi nedeniyle objektif bir skorlama sistemi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve Uluslararası Myelom Çalışma Grubu'nun (IMWG) 2014 yılında geliştirdiği evreleme sistemi bunlardan biridir. Ancak en yaygın kabul gören evreleme sistemi, ISS evrelemesinin güncellenmiş bir versiyonu olan R-ISS (Revize Uluslararası Evreleme Sistemi) olarak bilinmektedir. R-ISS, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi ve sitogenetik faktörleri içermektedir. (52–54)

Tablo 7. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)1	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)2
I. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi $< 3,5$ mg/L ve Serum Albumin Düzeyi $\geq 3,5$ g/dL	ISS evre gruplarına ek olarak İnterfaz FISH ile kromozomal anomaliler
II. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması	Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı
III. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi $\geq 5,5$ mg/L	Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu

	LDH Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi Yeni risk modellemesi (R-ISS) R-ISS evresi I.ISS evre I ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması III. ISS evre III'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı
ISS'ye göre ortanca genel sağkalım ISS evre I: 62 ay ISS evre II: 44 ay ISS evre III: 29 ay	R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalım R-ISS evre I: Ortanca sağkalıma erişilememiş R-ISS evre II: 83 ay R-ISS evre III: 43 ay

2.3.3 Risk Sınıflandırması ve Prognoz

Multipl myelomun heterojen yapısı nedeniyle, semptomlar bazı hastalarda hızla kötüleşirken, diğer hasta gruplarında daha yavaş bir klinik seyir görülebilmektedir. Son dönemlerde, yeni tedavi yöntemlerinin kullanıma girmesi ve tedavi başarılarına rağmen, yeni teşhis edilen hastaların yaklaşık %25'inin sağkalım süresi 3 yıldan daha kısadır. Multipl miyelomda hayatta kalma süreleri verilerin kaynağına göre değişir. Modern tedavinin kullanıldığı randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, multipl miyelomda medyan sağkalımın yaklaşık 6 yıl olduğunu göstermektedir. ASCT için uygun olan hasta alt grubunda, 4 yıllık sağkalım oranları %80'den fazladır; bu hastalar arasında medyan genel sağkalım (OS) yaklaşık 8 yıldır, Yaşlı hastalarda (>75 yaş), medyan ortalama sağ kalım daha düşüktür ve yaklaşık 5 yıldır.(55–57) Ancak bu çalışmada iyi performans durumundaki yeni teşhis edilmiş miyelom hastaları alındığı için daha uzun sağkalım görünmektedir.(52) Hastalığın ilerlemesi veya multipl myelom öncül durumlarının izlenmesi sonucunda ilerleme riskini öngörmek için belirli faktörler tanımlanmıştır.(58) Diğer kanserlerde olduğu gibi multipl miyelomda ortalama konakçı özelliklerinden, tümör yükünden, sitogenetik anormallikler ve tedaviye yanıtın

etkilenir.(59,60) Bu faktörler, hastaya özgü ve hastalığa özgü faktörler olmak üzere iki grupta sınıflandırılmıştır ve Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Multipl Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler

Hastaya Özgü Faktörler	Hastalığa Özgü Faktörler
• Yaş • Komorbiditeler (Kardiyak Hastalıklar, Diabetes Mellitus gibi) • Düşük performans durumu • Böbrek hastalığı	• ISS evresi – R-ISS evresi • Kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı • Yüksek LDH, Plazmablastik hücre morfolojisi • Artmış plazma hücre proliferasyon hızı • Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu • Yüksek sayıda (>400 hücre / mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı • İlik dışı hastalık (Ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi) • Yanıtsızlık durumu (Optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler) • Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler) • İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt

Myelom hastaları arasında, tanı anında yapılan sitogenetik incelemeler sonucunda elde edilen DNA dizileme verileri büyük heterojenlik göstermektedir. (61) Bazı sitogenetik anomaliler, diğerlerine kıyasla standart tedaviyle ilişkilendirildiğinde daha kısa sağkalım süresiyle ilişkilidir. (62,63)Kötü prognostik ilişkili ve standart risk ilişkili olan sitogenetik anormallikler Tablo 9'da gösterilmektedir.(15)

Tablo 9. Multipl Myelomda Prognostik Sitogenetik Anomaliler

Kötü Prognostik Sitogenetik Anomaliler	Kötü Prognostik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (Standart risk veya nötral etki)
• Kompleks karyotipik anomali • t(4;14)*, t(14;16)*, t(14;20)* • del 17p* (heterozigot TP53 mutasyonuna neden olur) • 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)* • Yüksek Riskli Gen Ekspresyon Profili • 1p delesyonları • Hipodiploidi * Bu genetik anomalilerin herhangi ikisinin birlikte varlığı Double Hit, üçünün birlikte varlığı Triple Hit Myelom olarak adlandırılmaktadır.	• Trizomiler (Tek sayılı kromozomların trizomileri) (1,13,21 hariç) • t(6;14) • t(11;14)* • Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir) *Plazma hücreli lösemi veya AL amiloidoz ile ilişkili olabilir. Not: daha önce del13q da kötü risk grubundaydı ancak neredeyse çoğu myelom hastasında saptandığından dolayı risk gruplandırmasından çıkarılmıştır.

LDH, B2 mikroglobulin, albumin, C reaktif protein (CRP), kreatinin gibi biyokimyasal belirteçler, prognostik değerlendirmede kullanılan bazı faktörlerdir. Durie-Salmon evrelemesinde, kreatinin, hastalığı üç evreye ayırmada yüksek ve düşük risk ayırımında kullanılmıştır 1980'li yıllarda, serum B2 mikroglobulinin (S β 2M) keşfiyle birlikte, S β 2M, tek başına güçlü ve güvenilir bir prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir Daha sonra, C-reaktif protein (CRP) ve albümin prognostik faktörler olarak tanıtılmıştır ve bu faktörlerin S β 2M ile birleştirilmesinin, tek başına B2-mikroglobuline göre daha iyi prognostik göstergeler sağlamadığı gösterilmiştir LDH seviyeleri, yeni tanı konulan multipl myelom hastalarının yaklaşık %10'unda yüksek seyrederek .Yeni tedavi ajanlarının kullanılmaya başlanmasıyla, yüksek LDH değerinin bu tedavilerle tedavi edilen hastalardaki prognostik değerini anlamak için çalışmalar yapılmıştır ve hemen hemen tüm çalışmalarda artan LDH değerinin azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür. LDH düzeyindeki artışın altında yatan patofizyoloji, ekstraosseöz hastalık veya yüksek tümör yükü gibi faktörlerin varlığını düşündürülebilir.(64–66)

2.4 MULTİPL MYELOMDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

Multiple miyelom (MM) tanısı alan hastaların tedavi seçimi öncesi klinik değerlendirme, risk sınıflandırması ve otolog kök hücre nakli (OKHN) uygunluğu değerlendirmesi yapılması gerekmektedir. Bu değerlendirme, uygun tedavi rejiminin seçilmesi açısından büyük öneme sahiptir. MM hastalarında OKHN uygunluğu ise ülkeler ve kurumlar arasında farklılık göstermektedir. Türkiye'de, Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi (THD MM BAK) tarafından önerilen yaklaşım, hastaların yaş, performans durumu, kardiyak, renal ve pulmoner fonksiyonlar gibi bir bütün olarak değerlendirilmesidir. Kesin sınırlar belirtilmemekle birlikte, uzman merkezlere karar verme yetkisinin uygun olduğu düşünülmektedir.(15)

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birçok merkezde, aşağıdaki özelliklere sahip olan hastalar genellikle miyelomda OKHN için uygun kabul edilmez:

77 yaşından büyük olma

Karaciğer sirozu tanısı

ECOG performans durumu 3 veya 4 (performans seviyesinde belirgin kısıtlamalar olan hastalar)

New York Kalp Derneği (NYHA) kalp yetmezliği işlevsel durum sınıfı III veya IV (belirgin kalp fonksiyon bozukluğuna sahip olan hastalar)(67)

Risk sınıflandırması ve OKHN uygunluğu değerlendirmesinden sonra, indüksiyon rejimi planlaması yapılmalıdır. Ancak, indüksiyon rejimi seçimi konusunda genel bir uzlaşma bulunmamakta ve farklı merkezlerin bu konuda farklı deneyimleri mevcuttur. Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre, 3'lü indüksiyon rejimlerinin kullanımı, artmış yanıt oranları, yanıt derinliği, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi (THD MM BAK), otolog kök hücre nakline uygun hastalarda proteozom inhibitörü, immünmodulator ilaç ve steroid kombinasyonlarının kullanımını önermektedir.(15)

OKHN uygun standart riskli hastalarda, VRD (bortezomib + lenalidomid + deksametazon) kombinasyonunun Rd (lenalidomid + deksametazon) tedavisine göre genel sağkalım açısından üstünlüğünü gösteren faz 3 çalışmaları dikkate alındığında, VRD'nin önerildiği görülmektedir.(68,69)

Yüksek riskli hasta gruplarında, karfilzomib temelli rejimlerin tercih edilmesi önerilmektedir.(15) Ayrıca, yüksek riskli genetik belirteçlere sahip hastalarda daratumumab bazlı tedavilerin kullanılabileceğini gösteren sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur.(57,70) İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaç grupları, ilaç isimleri ve tedavi kombinasyonları Tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Multipl Myelomda Tedavide Kullanılan Ajanlar

İmmünmodulator Ajanlar (İMİD) - Talidomid - Lenalidomid - Pomalidomid
Proteozom İnhibitörleri - Bortezomib - Karfilzomib - Ixazomib
Monoklonal Antikorlar

- Daratumumab - Elotuzumab - Isatuximab - Panabinostat
Diğer Tedaviler - Alkile edici ajanlar (siklofosamid, melfalan) - Doksorubisin - Lipozomal doksorubisin - Bendamustin
Kortikosteroid

Tablo 11. MM tedavisinde kullanılan bazı kombinasyon rejimlerinin kısaltmaları

Üçlü Rejimler - VRD (bortezomib + lenalidomid + deksametazon) - KRD (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon) - VCD ya da CyBorD (bortezomib + siklofosamid + deksametazon) - VTD (bortezomib + talidomid + deksametazon) - CTD (siklofosamid + telidomid + deksametazon) - PAD (bortezomib + doksorubisin + deksametazon) - DRD (Daratumumab + lenalidomid + deksametazon) - IRD (Ixazomib + lenalidomid + deksametazon) - MPV (melfalan + prednizolon + bortezomib) - (V)AD (vinkristin) (doksorubisin + deksametazon)
Dörtlü Rejimler - Dara VTD (daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon) - Dara VRD (daratumumab + bortezomib + lenalidomid + deksametazon) - BEAM (karmustin + etoposid + ARA-C + Melfalan)
İkili Rejimler - Vd (bortezomib + deksametazon) - Rd (lenalidomid + deksametazon) - Pd (Pomalidomid + deksametazon)

VCD kombinasyonunun sadece ağır böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda proteozom inhibitörü imid deksametazon kombinasyonuna geçiş amacı ile kısa süreli kullanımını uygun görmektedir. Ancak ülkemizde tedavi geri ödeme koşullarında karfilzomib bazlı tedavilerin ilk sıra tedavide geri ödemesi mevcut değildir. Bu nedenle hasta özelinde değerlendirmeler yapılmakta, çoğunlukla VCD veya VRD tedavisi kullanılmaktadır.

2.4.1 OKHN Uygun Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

İndüksiyon tedavisi sonrası OKHN uygun hastalarda, OKHN erken veya gecikmiş olarak uygulanabilir. Erken OKHN, kök hücre toplandıktan hemen sonra yapılan nakli ifade ederken, geç OKHN ise indüksiyon tedavisine devam edildikten sonra ilk relapsa kadar beklenip relaps ile birlikte OKHN uygulanmasını ifade eder. İndüksiyon tedavisinin OKHN ile tamamlanması, tek başına kemoterapiye kıyasla artmış genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.(71–73) Aynı şekilde, indüksiyon sonrası kemoterapi ile OKHN konsolidasyonunun tamamlandığı çalışmalarda da OKHN'nin progresyonsuz sağkalım (PFS) süresinde anlamlı bir uzama sağladığı gözlemlenmiştir.(74)

Bu nedenle, Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi (THD MM BAK), uygun hastalarda 4-6 siklus indüksiyon tedavisi sonrası otolog kök hücre naklini standart tedavi yaklaşımı olarak kabul etmektedir.(15) Standart riskli MM hastaları için erken veya gecikmiş OKHN arasında farklılık olmasa da her iki seçenek de mantıklıdır ve karar hasta tercihine ve tedavi merkezinin değerlendirmesine göre bireyselleştirilir. Yüksek riskli MM hastalarında ise, uzun vadeli sağkalım verilerine dayanarak erken OKHN'nin faydalı olduğu ve genel sağkalıma olumlu etkisi olduğu gözlemlenmektedir.(75)

Hastalara 3-4 kür indüksiyon tedavisi planlandıktan sonra, uygun zamanda periferik hematopoetik kök hücreler toplanır. Multipl myelomda OKHN tek nakil veya planlanmış peşi sıra iki nakil şeklinde (tandem nakil olarak adlandırılır) uygulanabilir. Otolog kök hücre nakli sonrası konsolidasyon tedavisi, OKHN sonrası elde edilen yanıt, indüksiyon tedavisi ve idame tedavisi uygulanabilirlik durumuyla ilişkilidir ve THD MM BAK tarafından belirli durumlarda uygulanabileceği görüşü belirtilmiştir.(15) Lenalidomid ile yapılan idame tedavisi çalışmalarında, idame tedavisinin progresyonsuz sağkalımı uzattığı görülmüş ancak yüksek riskli gruplarda genel sağkalım avantajı

saptanmamıştır.(76) Bortezomib ile yapılan çalışmalarda da yüksek riskli hasta gruplarında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım avantajı gösterilmiştir (75). THD MM BAK, OKHN sonrası standart riskli hastalarda progresyona kadar lenalidomid idamesini rutin tedavi olarak önerirken, yüksek riskli hasta gruplarında idame tedavisinde proteozom inhibitörleri temelli yaklaşımların tercih edilmesini önermektedir.(15)

2.4.2 OKHN Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

OKHN uygun olmayan hastalarda, tedavi yoğunluğu hastanın yaşına, komorbiditelerine, fonksiyonel durumuna ve tedaviden beklentilerine göre belirlenmelidir. SWOG S0777 çalışmasında, VRD (bortezomib + lenalidomid + deksametazon) kombinasyonunun etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından bu hasta grubunda gösterildiği belirtilmiştir. Bu çalışma, OKHN uygun olmayan hastalar için VRD'nin bir seçenek olduğunu göstermektedir.(77)

THD MM BAK, OKHN uygun olmayan sağlıklı hasta gruplarında VRD ve VRD lite tedavisi olarak adlandırılan hafifletilmiş dozlu VRD tedavisini remisyon indüksiyonu olarak önermektedir. Ayrıca, OKHN'ye uygun olmayan hasta gruplarında bortezomib bazlı üç farklı indüksiyon tedavisini karşılaştıran UPFRONT çalışmasında, VTD ve VMP rejimlerinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından VRD'ye üstün olmadığı gösterilmiştir.(78)

THD MM BAK, OKHN uygun olmayan kırılğan hasta gruplarında Vd rejimini remisyon indüksiyon tedavi seçeneği olarak uygun bulmaktadır. OKHN uygun olmayan hasta gruplarında indüksiyon sonrası idame tedavisine yönelik yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. MM-015 çalışmasında, lenalidomid idame tedavisinin OKHN uygun olmayan hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı uzattığı gösterilmiştir.(79) Bu veriler doğrultusunda THD MM BAK, lenalidomid idamesinin bu hasta grubunda bir seçenek olduğunu belirtmektedir.(15)

Lenalidomid idamesine glukokortikoid tedavisinin eklenmesinin net bir faydasının gösterilemediği bazı çalışmalarla bildirilmiştir. Bu nedenle, glukokortikoid tedavisinin eklenmesi konusunda dikkatli olunmalı ve uzun süreli glukokortikoid kullanımının bilinen yan etkileri akılda tutulmalıdır. Hastaların genel durumu, toleransı ve tedavi hedeflerine bağlı olarak glukokortikoid kullanımının bireyselleştirilmesi önemlidir. Bu

konuda tedavi kararını vermek için hastaların doktorlarıyla detaylı bir şekilde görüşmeleri önemlidir.(78,79)

2.4.3 Relaps Refrakter Multipl Myeloma'da Tedavi Yaklaşımı

Relaps ve refrakter hastalık terimleri, multipl miyelomda karşılaşılan farklı durumları tanımlayan terimlerdir. Relaps hastalık, daha önce tedavi ile minör veya daha iyi bir yanıt elde edilen hastalarda, tedavisiz bir dönem sonrasında tekrar tedavi gereksinimi oluştuğunda kullanılır. Yani hastalık önceki tedaviye yanıt vermiş olsa da, daha sonra tekrar ortaya çıkmıştır.

Refrakter hastalık ise, tedavi sırasında beklenen yanıtı vermeyen veya son tedaviden sonra 60 gün içinde progresyon gösteren hastalığı tanımlar. Yani hastalık tedaviye yanıt vermemiş veya tedavi sonrasında hızla ilerlemiştir.(80,81)

Primer refrakter hastalık, daha önce hiçbir tedaviye yanıt alınamayan refrakter hastalık olarak tanımlanır. Bu hastalarda tedavi seçenekleri dikkatlice değerlendirilmeli ve hastaların yaşları, önceki tedavileri, performans durumları, böbrek fonksiyonları ve kemik iliği rezervleri gibi faktörler dikkate alınmalıdır.(82)

Klinik olarak relaps belirtileri (CRAB bulguları) olan hastalarda tedaviye hemen başlanmalıdır. Ancak sadece biyokimyasal relaps durumlarında, tedaviye hemen başlanmayabilir. Bu durumlarda hastaların 2 aylık takiplerinde M protein artış oranı ve IMWG yanıt değerlendirmesi gibi faktörler göz önünde bulundurularak ilerleyici hastalığı olan hastaların yakın takibi yapılır.

Hastaların daha önce kullanılan ilaçlara verdikleri yanıt ve yan etkileri göz önünde bulundurularak, aynı ilaçların tekrar kullanılması düşünülebilir. Ancak kombinasyon tedavisi ve hasta bazlı değerlendirme yapılması önerilir.

OKHN, birinci sıra tedavi döneminde yapılmamış ve relaps anında nakle uygun olan hastalar için önemli bir seçenektir. Ancak daha önce OKHN geçirmiş hastalarda, relaps süresi önemli bir faktördür. OKHN sonrası idame tedavisi almamış hastalarda 18 ay sonra relaps gelişmişse ikinci OKHN düşünülebilir. Ancak OKHN sonrası idame tedavisi almamış hastalarda 12 aydan önce meydana gelen relapslarda ikinci OKHN düşünülmemelidir.(15)

2.5 TEDAVİYE YANIT DEĞERLENDİRME

2.5.1 IMWG MRD (Minimal Rezidüel Hastalık) Kriterleri

Tedavi yanıtı değerlendirmek için IMWG'nin yanıt değerlendirme ve minimal rezidüel hastalık kriterleri kullanılmaktadır. MRD (Minimal Rezidüel Hastalık) ve standart yanıt kriterleri aşağıda sıralı şekilde verilmiştir.(83)

Kalıcı MRD Negatifliği:

MRD negatifliğinin devam ettiği hem kemik iliğinde hem de görüntülemelerde en az 1 yıl arayla yapılan 2 farklı değerlendirmeyle teyit edilmiştir. Bu durum, daha uzun süreli ve kalıcı MRD negatifliğinin ilerleyen dönemlerde de değerlendirilebileceğini göstermektedir. Örneğin, 5. yılda yapılan MRD değerlendirmesinde negatiflik görülebilir. Kemik iliği incelemesi, NGF (next generation flow) ve/veya NGS (next generation sequencing) yöntemleriyle gerçekleştirilmelidir.

Flow ile MRD Negatifliği:

Kemik iliği aspirasyonundan en az 10^5 hücrede 1 hassasiyetle multipl myelom için Euroflow MRD tespit standart işlem metodu (veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metot) kullanılarak yapılan NGF'de kemik iliği aspirasyonunda fenotipik olarak aberan klonal plazma hücrelerinin gösterilememesidir.

Sekanslama ile MRD Negatifliği:

Kemik iliği aspirasyonundan en az 10^5 hücrede 1 hassasiyetle ClonoSeq platformu (veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metot) kullanarak kemik iliği aspirasyonunda klon varlığının DNA sekanslaması sonrası ikiden az örtüşen sekans okuması şeklinde tanımlanması durumunda NGS ile klonal plazma hücrelerinin yokluğu.

Görüntüleme ile MRD Negatifliği:

NGF veya NGS ile MRD negatifliğine ek olarak baz alınan PET/CT’de artmış SUV tutulumu gösteren tüm bölgelerde tutulumun yok olması veya tutulumun mediastinal kan havuzu SUV’u veya etraf normal doku düzeyinin altına inmesi.

2.5.2 Standart IMWG Yanıt Kriterleri

Standart IMWG yanıtları da sıralı şekilde aşağıda verilmiştir.

Mükemmel tam yanıt (mTY-stringent CR):

Tam yanıt kriterlerine ek olarak; hafif zincir oranının normal aralıklarda olması ve kemik iliğinde immünohistokimyasal olarak klonal plazma hücrelerin yokluğunu gösterilmesi (immünohistokimya için; en az 100 plazma hücresinde κ/λ oranının, κ tutulumu olan hastalar için $\leq 4:1$, λ tutulumu olan hastalar için $\geq 1:2$ olması)

Tam yanıt (TY-CR):

Serumda ve idrarda immünfiksasyon elektroforezinin negatif bulunması

Kemik iliğinde plazma hücreleri %5’in altında ölçülmesi

Yumuşak doku plazmositomlarının tamamen yok olması

Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY-VGPR):

Serum ve idrar M proteininin elektroforezde saptanmaması fakat immünofiksasyon elektroforezinde saptanabiliyor olması veya

Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalmaya ek olarak idrar M proteinin <100 mg/24 saat olması

Kısmi yanıt (KY-PR):

Eğer serum veya idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerini karşılıyorsa, tedavi yanıtını değerlendirmek için serum M proteininde %50 veya daha fazla azalma ve 24 saatlik idrar M proteininde %90 veya daha fazla azalma veya 200 mg/24 saat altına inme kriterleri kullanılır. Serum veya idrar M proteinleri ölçülebilir hastalık kriterlerini karşılamıyorsa, M proteini yerine tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincir arasındaki farkın %50 ve üzerinde azalması gösterilir. Ayrıca, serum veya idrar M proteinleri ile hafif zincir ölçümleri de ölçülebilir hastalık kriterlerini karşılamıyorsa, M protein yerine plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma ve en az %30 bazal kemik iliği plazma hücresi oranı ile birlikte yumuşak doku plazmositomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında %50 veya daha fazla azalma gerekmektedir.

Minimal Yanıt (MR):

Serum M proteininde $\geq\%25$ - $\leq\%49$ azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde $>\%50$ - $<\%90$ azalma olması ve başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmositomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriter ile gereklidir.

Durağan (stabil) hastalık (DH-SD):

Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık

İlerleyici (Progresif) Hastalık (PD):

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:

Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 veya üzerinde artış varlığı:

- Serum M-komponenti (mutlak artış $\geq 0,5$ g/dL) veya
- Eğer en düşük M protein ≥ 5 g/dL ise serum M proteininde ≥ 1 g/dL artış

- İdrar M-komponenti (mutlak artış ≥ 200 mg/24 saat) veya
- Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark (mutlak artış ≥ 10 mg/dL) veya
- Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış $\geq 10\%$) veya

Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması, 1’den fazla lezyonun SPD en az %50 veya daha fazla artış veya daha önce kısa aksı 1 cm’nin üzerindeki bir lezyonun en uzun çapında %50 veya üzerinde artış veya eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/ μ L olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış.

Klinik Nüks:

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir;

- Yeni yumuşak doku plazmasitoları veya kemik lezyonlarının gelişmesi (osteoporotik kırıkların dışında) veya
 - Var olan plazmasitom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları çarpımında (SPD) en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır veya
 - Hiperkalsemi ($>11,5$ mg/dL) veya
 - Hemoglobinde ≥ 2 g/dL azalma (tedavi veya diğer myelom dışı nedenlere bağlanamayan) veya
 - Serum kreatininde tedaviye başlanan düzeyden 2 mg/dL veya fazla artış (myeloma atfedilebilen) veya
- Serum paraproteinine bağlı hiperviskozite

Tam Yanıtlı Nüks:

Aşağıdakilerden herhangi birisi:

- İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması veya
- Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücresinin saptanması veya

- Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi

MRD Negatifliğinden Nüks:

Aşağıdakilerden herhangi birisi:

- İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması veya
- Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücresinin saptanması veya
- Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi ve MRD negatifliğinin yitilmesi

*Yukarıda kriterlerde bahsedilen IMWG Ölçülebilir Hastalık Tanımı: Serum M proteininin ≥ 1 g/dL olması veya 24 saat idrar M proteininin ≥ 200 mg olması veya serum tutulu serbest hafif zincir düzeyinin ≥ 10 mg/dL olmasıdır (Serbest hafif zincir oranının bozuk olması şartı ile).

2.6 MULTİPL MYELOMDA TEDAVİ SIRA SAYISININ BELİRLENMESİ

Multipl myelom tedavisinde hızla yeni ilaçlar kullanılmakta olup, hastalığın evrelendirmesi için yeni sınıflamalar ve yanıt değerlendirme için standartize edilmiş yanıt kriterleri bulunmaktadır.(80,83,84) Ancak, hastanın daha önce aldığı tedavi sıraları, belirli bir tedaviyle görülen yanıtı etkileyebilir.(82,85)

Birinci sıra tedavi ve yeni sıra tedavi tanımlaması tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Multipl Myelom’da Tedavi Sıra Sayısının Belirlenmesi

1 Sıra Tedavi	→Tek bir ajan ve ya birkaç ilacın kombinasyonundan oluşan rejim veya →Bir rejimden veya çeşitli rejimlerin planlı ardışık tedavisinden oluşur.(86)
Yeni Sıra Tedavi	→Bir tedavi rejiminin kesilerek yeni bir tedavi rejiminin başlatılması* →Mevcut bir rejimde 1 veya daha fazla ilacın plansız şekilde eklenmesi veya çıkartılması →Planlı tandem nakil haricinde yapılan her yeni kök hücre nakli** (allojenik veya otolog olması fark etmez) yeni sıra tedavi kabul edilir.(86)

* Eğer verilen bir rejimdeki tüm ilaçlar durdurulmuşsa, bu durum rejimin kesildiği olarak kabul edilir. Ancak, bazı ilaçlar planlı bir şekilde kesilmişse, rejim durdurulmuş sayılmaz. Öte yandan, aynı ilaçlardan oluşan bir rejime ara verilip tekrar başlanması durumunda, ilaç dozları değişse bile bu yeni bir tedavi sırası olarak kabul edilmemelidir. (86)

**Kök hücre nakli, bir indüksiyon veya tekrar indüksiyon tedavisini takiben planlı bir şekilde uygulanıyorsa ve hatta bu tedavi sonrası idame tedavisi de uygulanıyorsa, tüm bu bloklar birlikte tek bir sıra tedavi olarak kaydedilmelidir. Bu durumda, ilgili tedavi süreci tek bir tedavi sırası olarak değerlendirilmelidir.(15,86)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ETİK KURUL ONAYI

Bu tez çalışması, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Dosya No:8056-GOA /Karar No:2023/15-08(10.05.2023). Etik Kurul onayı sonrası retrospektif olan araştırmamız için herhangi bir bütçe talebinde bulunulmamıştır. Araştırmamız tek merkezlidir. Hastaların klinik bilgilerinin, laboratuvar bilgilerinin ve tüm verilerin çalışma amacına uygun şekilde değerlendirilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinin sırasıyla Hematoloji, Arşiv, Başhekimlik Hastane Veri Kayıt Programı “Probel” sisteminden yazılı olarak izinleri alınmıştır.

3.2 ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmamıza 01.01.2015-01.01.2023 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı’nda takip ve tedavi edilen, GFR<90 ml/dk olan, sistemik tedavi almış, 18 yaş üzeri, verilerine ulaşılabilen 111 multipl myelomlu hasta dahil edildi. Hastaların son izlem tarihi olarak 01.01.2023 tarihi kabul edildi. Multipl myelom tanısı olmayan, böbrek yetmezliği olmayan hastalar MGUS veya SMM tanısı olan, tedavi almayan, dış merkezde tanı ve tedavi alan, yetersiz verisi olan hastalar dahil edilmedi.

3.3 ÇALIŞMA PLANI

Retrospektif çalışmamızda hastanemizin elektronik bilgi yönetim sisteminden geriye dönük olarak 2015 - 2023 yılları arasında hastanemize başvuran multipl myelomlu 111 hastanın; yaş, cinsiyet, doğum tarihi, tanı tarihi, tanı anında böbrek yetmezliği olup olmadığı, diyalize girip girmediği, kemik iliği nakli olup olmadığı, yaşamına devam edip etmediği, ex olmuşsa ölüm tarihi, ISS evrelemesi, beta2 mikroglobulin, immünglobulinler, hemoglobin, kan üre azotu, kreatinin, GFR hızı, böbrek yetmezliği evresi, laktat dehidrogenaz değerleri incelendi ve sonuçları değerlendirildi. Ayrıca Sağlık

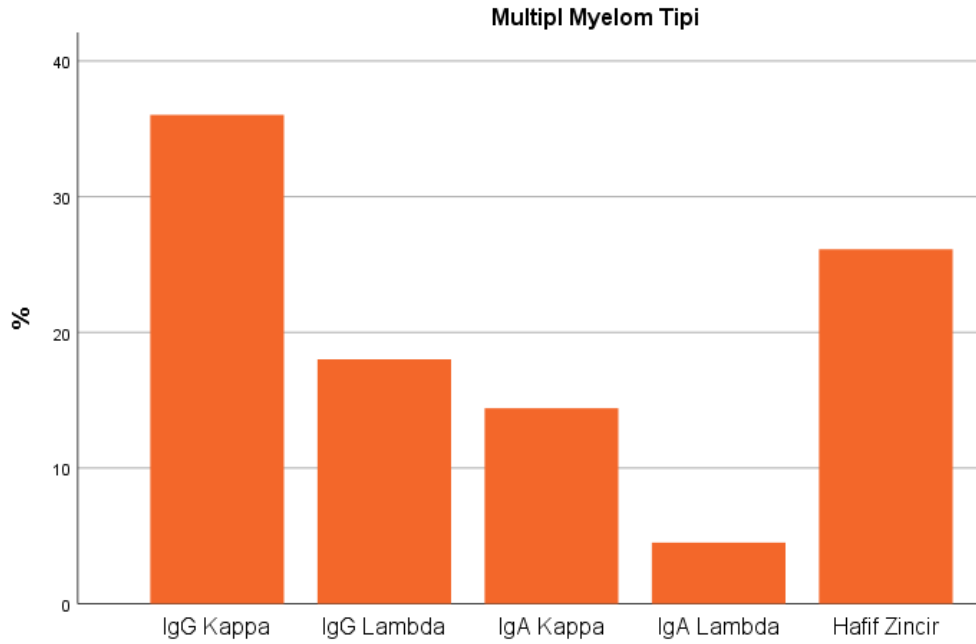
Bakanlığına ait ölüm bildirim sisteminden hastaların ölüm verileri elde edildi. Hastalar böbrek yetmezliği KDIGO evrelerine göre, $GFR > 40$ ml/dk, $GFR < 40$ ml/dk olmak üzere iki gruba ayrıldı ve tanı anı, 6. ay ve 1. yıl GFR laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Yaşam süreleri, tedavi sonrasında böbrek yetmezliğinde gerileme düzeyi açısından değerlendirildi. Aynı zamanda OKİT yapılan ve yapılmayan hastalar iki gruba ayrılarak incelendi. OKİT 'in böbrek yetmezliği üzerine etkisi, sağ kalım süresine etkisi tanı anı, 6.ay ve 1.yıl laboratuvar parametreleri ile değerlendirildi. Aynı zamanda 1 yıl içerisinde böbrek yetmezliği gerileyen ve gerilemeyen hastalar iki gruba ayrıldı tanı anı, 6. ay ve 1. yıl laboratuvar parametreleri ile mortalite, sağ kalım süreleri ve tedaviye yanıt açısından değerlendirildi.

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

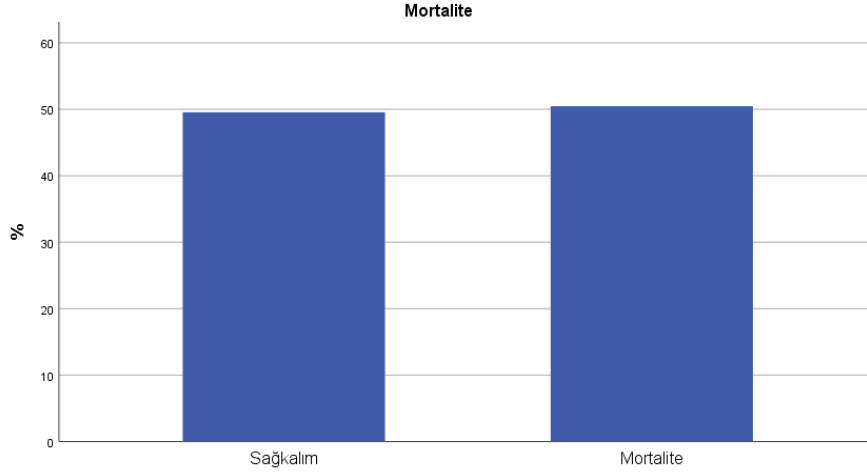
Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, %25-%75 percentile (Q1-Q3) değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile histogram, q-q plot, çarpıklık ve basıklık değerleri incelenerek kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler, beklenen değeri 5'ten küçük hücre oranı %20'den düşük olduğunda Pearson Chi-Square, %20'den büyük olduğunda Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Çok gözlü tablolarda anlamlı çıkan p değerleri görüldüğünde ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmış, anlamlı çıkan yüzdeler farklı harflerle gösterilmiştir. GFR grupları arasında laboratuvar parametrelerinin zamana göre (tanı anı, 6.ay, 1.yıl) değişimleri between subjects repeated measures ANOVA testi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 23.0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma toplam 111 MM hastası ile gerçekleştirildi. Hastaların 56'sı (%50,5) kadındı. Yaş ortalama değeri $68 \pm 11,1$ yıl bulundu. Hastaların 40'ında (%36) IgG kappa tipi, 20'sinde (%18) IgG lambda tipi, 16'sında (%14,4) IgA kappa tipi, 5'inde (%4,5) IgA lambda tipi, 29'unda (%26,1) hafif zincir, 1 hastada ise ağır zincir (%0,9) tipi MM görüldü (Şekil 1). Hafif zincir hastalarının 15'i (%13,5) kappa tipi iken 14'ü (%12,6) lambda tipi idi. Hastalar KBH evrelerine göre gruplandırıldığında; evre 1 hasta yokken, 27 hasta (%24,3) evre 2, 44 hasta (%39,6) evre 3, 20 hasta (%18) evre 4 ve 20 hasta (%18) evre 5 KBH olarak saptandı. Hastalardan 56'sında (%50,5) ilk GFR 40 ve altı iken, 55'inde (%49,5) 40'ın üzeriydi. En sık görülen komorbidite 57 (%51,4) hasta ile HT idi. Toplam 56 (%50,5) hastada mortalite görüldü (Şekil 2). Sağkalım süresi 941 ± 691 gün olarak saptandı. Hastaların temel demografik ve temel klinik özellikleri Tablo 13'de özetlendi.



Şekil 7 Multipl Myelom Tiplerinin Dağılımı



Şekil 8 Mortalite Oranlarının Bar Grafiği

Tablo 13. Hastaların Temel Demografik ve Temel Klinik Özellikleri

Parametre	N (%)
Kadın Cinsiyet	56 (50,5)
Yaş, yıl, ortalama±SD	68±11,1
MM Tipi	
IgG Kappa	40 (36)
IgG Lambda	20 (18)
IgA Kappa	16 (14,4)
IgA Lambda	5 (4,5)
Hafif Zincir	29 (26,1)
Kappa	15 (13,5)
Lambda	14 (12,6)
KBH EVRE	
Evre 1	0 (0)
Evre 2	27 (24,3)
Evre 3	44 (39,6)
Evre 4	20 (18)
Evre 5	20 (18)
GFR Grupları	
≤40	56 (50,5)
>40	55 (49,5)
EK HASTALIK	
DM	33 (29,7)
HT	57 (51,4)
KAH	27 (24,3)
KBY	29 (26,1)
Diğer Hastalık	17 (15,3)

MORTALİTE SAĞKALIM SÜRESİ (Gün)* ortalama±SD	56 (50,5) 941±691
---	----------------------

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı SD: Standart Deviasyon

*Tanı anından ölüm gününe kadar geçen süre

IgG Kappa tipi MM hastalarının tanı anında 3'ü (%7,5) evre 1, 10'u (%25) evre 2 ve 27'si (%67,5) evre 3'tü. IgG lambda tipi MM hastalarının tanı anında 2'si (%10,5) evre 1, 3'ü (%15,8) evre 2, 7'si (%73,7) evre 3'tü. IgA kappa tipi MM hastalarının tanı anında 1'i (%7,1) evre 1, 6'sı (%42,9) evre 2, 7'si (%50) evre 3'tü. IgA lambda tipi MM hastalarının tanı anında 1'i (%20) evre 1, 4'ü ise (%80) evre 3'tü. Hafif zincir MM hastalarının tanı anında 2'si (%6,9) evre 1, 8'i (%27,6) evre 2 ve 19'u (%65,5) evre 3'tü. MM tipine göre tanı anındaki evreleri Tablo 14'de verildi.

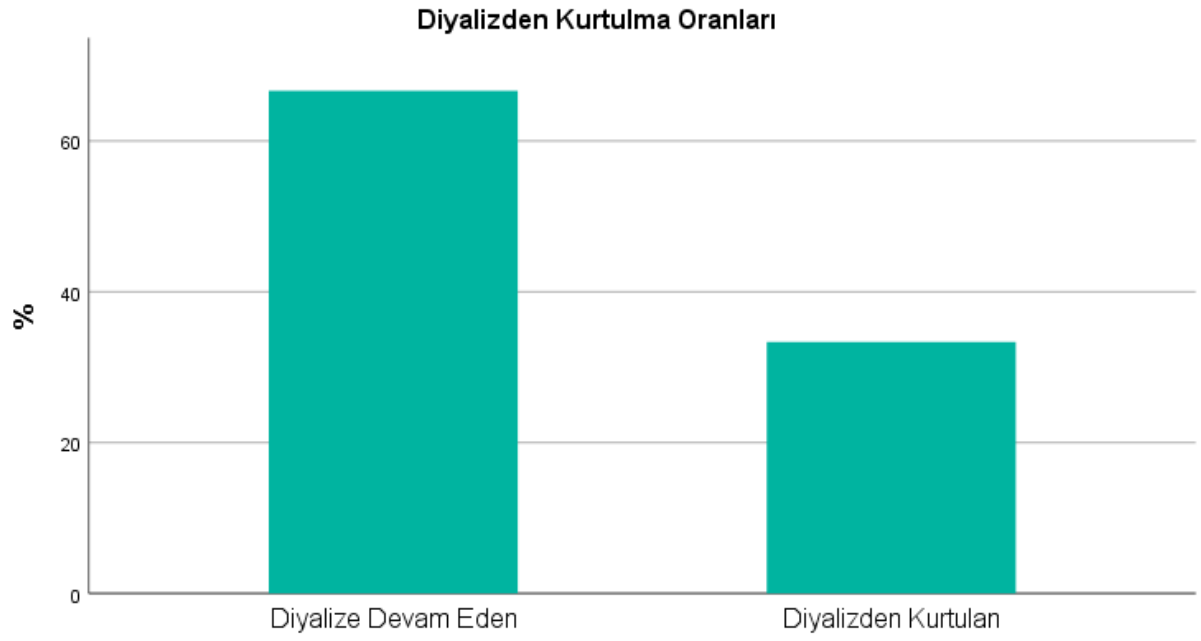
Tablo 14. MM Tipine Göre Tanı Anı Evreleri

MM TİPİ	EVRE 1 N(%)	EVRE 2 N(%)	EVRE 3 N(%)
IgG Kappa	3 (7,5)	10 (25)	27 (67,5)
IgG Lambda	2 (10,5)	3 (15,8)	7 (73,7)
IgA Kappa	1 (7,1)	6 (42,9)	7 (50)
IgA Lambda	1 (20)	0 (0)	4 (80)
Hafif Zincir	2 (6,9)	8 (27,6)	19 (65,5)

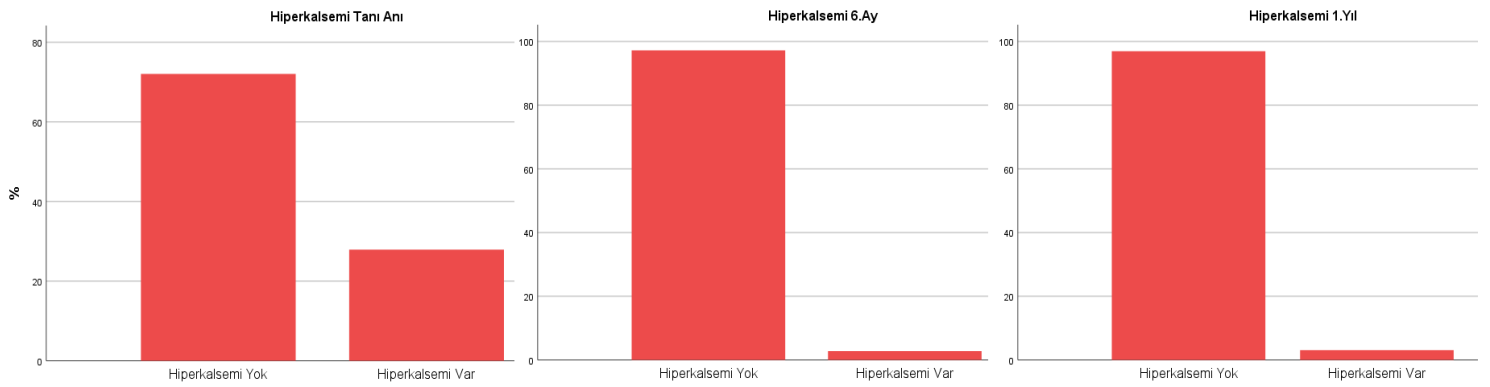
En sık seçilen kemoterapi türü 71 hasta (%64) ile VCD idi. En az seçilen KT türü ise 1 hasta (%0,9) ile LEN idi. Hastaların 38'inde (%34,2) litik lezyon ve nüks saptandı. OKIT 42 (%37,8) hastada uygulandı. MM ilişkili HD 12 (%10,8) hastada görülürken, 7 hastada (%6,3) aynı zamanda KBH ilişkili HD uygulandı. Diyalize giren hastaların 6'sı (%33,3) diyalizden kurtuldu (Şekil 3). Hastaların aldıkları tedaviler ve nüks ile litik lezyon oranları Tablo 15'te verildi.

Tablo 15. Hastaların Aldıkları Tedaviler ve Nüks ile Litik Lezyon Oranları

PARAMETRE	N (%)
KEMOTERAPİ	
VCD	71 (64)
VRD	4 (3,6)
VTD	1 (0,9)
VD	21 (18,9)
LEN	1 (0,9)
VAD	9 (8,1)
AD	2 (1,8)
MPV	2 (1,8)
LİTİK LEZYON	38 (34,2)
NÜKS	38 (34,2)
OKİT	42 (37,8)
MM ilişkili HD	12 (10,8)
KBH HD	7 (6,3)
Diyalizden Kurtulma Oranı	6 (33,3)



Şekil 9 Diyalizden Kurtulma Oranlarının Bar Grafiği



Şekil 10 Hiperkalsemi Oranlarının Tanı Anı, 6.Ay ve 1.Yılda Oranlarının Bar Grafiği

Tablo 16. Hastaların Tanı Anı, 6.Ay ve 1.Yıl Laboratuvar Değerleri

	TANI ANI	N	6. AY	N	1.YIL	N
	Ortalama±SD		Ortalama±SD		Ortalama±SD	
Kreatinin	2,15±1,5	111	1,5±1,1	108	1,5±1,1	98
GFR	41,3±22,3	111	60,8±32	108	57,5±30,8	100
Albümin	3,5±0,7	110	3,8±0,5	108	4,4±4,2	98
LDH	204±92	111	204±57	108	197±69	99
Kalsiyum	10,2±1,8	111	9,9±7,9	108	9,2±0,8	98
Hemoglobin	9,8±2,2	111	11 ±1,9	108	11,4±2,1	98
IgA	616,7±1420,3	111	155,8±410,7	108	131,7±161,2	99
IgM	36,9±51,3	111	43,5±54	108	55,6 ±88,2	98
IgG	2671,9±3727,4	111	1154,7±1444,5	108	1110,7±1044,5	98
Kappa	953,9±1974,9	110	418,1±1790,3	105	109,4±259,9	96
Lambda	1543,7±9830,9	110	130,3±356,7	104	60,2±102,4	96
Kappa/Lambda	42,7±81,4	110	25,2±100,6	104	4,9±12,7	96
Hiperkalsemi Tanı (N,%)	31 (27,9)	111	3 (2,7)	108	3 (2,7)	98

Daha sonra tüm hastaların tanı anı, 6.ay ve 1.yıl laboratuvar değerleri incelendi. Kreatinin tanı anı ortalama değeri 2,15±1,5 mg/dl, 6.ay kreatinin 1,5±1,1 mg/dl, 1.yıl kreatinin 1,5±1,1 bulundu. IgA tanı anı 616,7±1420,3, 6. Ay 155,8±410,7, 1.yıl 131,7±161,2 olarak saptandı. IgM tanı anı 36,9±51,3, 6.ay 43,5±54, 1.yıl 55,6 ±88,2 bulundu. IgG tanı anı 2671,9±3727,4, 6.ay 1154,7±1444,5, 1.yıl 1110,7±1044,5 bulundu. Kappa tanı anı 953,9±1974,9, 6.ay 418,1±1790,3, 1.yıl 109,4±259,9 olarak saptandı. Lambda tanı anı 1543,7±9830,9, 6.ay 130,3±356,7, 1.yıl 60,2±102,4 bulundu. Tanı anı hiperkalsemi 31 (%27,9) hastada, 6.ay hiperkalsemi 3 (%2,7) hastada, 1.yıl hiperkalsemi 3 (%2,7) hastada görüldü (Şekil 4). Hastaların tanı anı, 6.ay ve 1.yıl laboratuvar değerlerinin özeti ve kaç hastada değerlendirildikleri Tablo 16’da belirtildi.

Daha sonra hastalar tanı anındaki GFR değerlerine göre GFR>40 (n=56) ve GFR≤40 (n=55) gruplarına ayrıldı. Yaş ve cinsiyet dağılımı bu iki grup arasında anlamlı fark göstermemekteydi (sırasıyla p=0,178 ve p=0,297). MM tipi hafif zincir ve diğer olarak gruplandırılarak GFR grupları arasında karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p=0,306). KBY GFR>40 grubunda 6 (%10,9) hastada GFR≤40 grubunda 23 (%41,1) hastada mevcuttu (p<0,001). Diğer komorbidite dağılımları GFR grupları arasında anlamlı fark göstermedi. Mortalite GFR>40 grubunda 28 (%50) hastada, GFR≤40 grubunda 28 (%50,9) hastada görüldü ve gruplar arası anlamlı fark yoktu (p=0,815). GFR≤40 grubunda kemoterapi türü olarak VD’nin anlamlı olarak daha fazla tercih edildiği görüldü (p=0,033). Litik lezyon, nöks, HD, OKIT ve hiperkalsemi sıklıkları GFR

grupları arasında anlamlı fark göstermedi. GFR grupları arası demografik ve klinik verilerin karşılaştırması Tablo 17’te verildi.

Tablo 17. GFR Grupları Arası Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

N (%)	GFR>40 N=56	GFR≤40 N=55	P DEĞERİ*
Yaş, yıl, ortalama±SD	66,5±9,5	69,4±12,5	0,178 ^{&}
Kadın Cinsiyet	25 (45,5)	31 (55,4)	0,297
MM Tipi			
Hafif Zincir	12 (21,8)	17 (30,4)	0,306
Diğer MM	43 (78,2)	39 (69,6)	
HAFİF ZİNCİR			
Kappa	6 (50)	9 (52,9)	
Lambda	6 (50)	8 (47,1)	0,876
KOMORBİDİTELER			
DM	18 (32,7)	15 (26,8)	0,494
HT	28 (50,9)	29 (51,8)	0,926
KAH	14 (25,5)	13 (23,2)	0,783
KBY	6 (10,9)	23 (41,1)	<0,001
MORTALİTE	28 (50)	28 (50,9)	0,924
Sağkalım Süre	919±625	995±759	0,815
KEMOTERAPİ			
VCD	37 (67,3)	34 (60,7)	0,472
VRD	4 (7,3)	0 (0)	0,057#
VTD	0 (0)	1 (1,8)	0,505
VD	6 (10,9)	15 (26,8)	0,033
LEN	1 (1,8)	0 (0)	0,495#
VAD	3 (5,5)	6 (10,7)	0,254#
AD	2 (3,6)	0 (0)	0,243#
MPV	2 (3,6)	0 (0)	0,243#
LİTİK LEZYON	34 (61,8)	42 (75)	0,135
NÜKS	20 (66,7)	18 (75)	0,505
OKİT	23 (41,8)	19 (33,9)	0,391
MM ilişkili HD	3 (5,5)	9 (16,1)	0,072
KBH HD	5 (9,1)	2 (3,6)	0,212#
GEÇİCİ HD	0 (0)	6 (8,9)	0,030#
Diyalizden Kurtulma	1 (12,5)	5 (50)	0,120#
HİPERKALSEMİ TANI	12 (21,8)	19 (33,9)	0,155
ANI	0 (0)	3 (5,6)	0,121#
HİPERKALSEMİ 6.AY	2 (3,9)	1 (2,1)	0,531#
HİPERKALSEMİ 1.YIL			

*Aksi belirtilmedikçe Ki Kare testi uygulandı.

#Fisher Exact Test uygulandı.

&Student T testi uygulandı.

Daha sonra GFR grupları arasında tanı anı, 6.ay ve 1.yıl laboratuvar değerleri arasında karşılaştırmalar yapıldı. Tanı anı kreatinin değeri GFR>40 ml/dk grubunda $1,2 \pm 0,28$ mg/dl ve GFR≤40 grubunda $3,1 \pm 1,6$ mg/dl değeri ile GFR>40 ml/dk grubunda anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0,001$). Kreatinin 6.ay ve 1.yıl değerleri de benzer şekilde GFR>40 ml/dk grubunda anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0,001$). BUN tanı anı GFR>40 ml/dk grubunda $24,4 \pm 12,3$, GFR≤40 ml/dk grubunda $41,3 \pm 16,6$ değeri ile GFR≤40 ml/dk grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). BUN 6. Ay ve 1.yıl değerleri de benzer şekilde GFR≤40 grubunda yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0,047$ ve $p = 0,006$). LDH tanı anı GFR>40 grubunda $186,69 \pm 90,54$ U/L ve GFR≤40 ml/dk grubunda $221,1 \pm 91,6$ U/L değerleri ile GFR≤40 ml/dk grubunda anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0,049$) Ancak 6.ay ve 1.yıl LDH değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Hb hem tanı anı hem de 6.ay ve 1.yılda GFR≤40 grubunda anlamlı olarak düşüktü. IgG tanı anında GFR>40 grubunda $3493,1 \pm 4761,5$, GFR≤40 grubunda $1865,3 \pm 2046,9$ değerleri ile GFR>40 ml grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p = 0,022$). B2 mikroglobulin ise GFR>40 ml/dk grubunda $6,5 \pm 3$, GFR≤40 ml/dk grubunda $14,3 \pm 10,4$ değeri ile GFR≤40 grubunda anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$). Diğer laboratuvar parametreleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. GFR grupları arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılma verileri Tablo 18’da sunuldu.

Tablo 18. GFR Grupları Arası Tanı Anı, 6.Ay ve 1.Yıl Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	GFR>40 N=56	GFR≤40 N=55	P DEĞERİ*
Kreatin tanı anı	1,2±0,28	3,1±1,6	<0,001
Kreatin 6.Ay	0,93±0,31	2±1,3	<0,001
Kreatin 1.Yıl	1,03±0,37	2,1±1,4	<0,001
BUN Tanı anı	24,4±12,3	41,3±16,6	<0,001
BUN 6.ay	20,5±11,4	38,4±63,8	0,047
BUN 1.Yıl	19,5±7,5	35,2±36,8	0,006
Albumin Tanı Anı	3,46±0,64	3,6±0,7	0,448
Albumin 6.Ay	3,76±0,46	3,8±0,6	0,589
Albumin 1.Yıl	4,72±5,84	4,1±0,5	0,448
LDH Tanı Anı	186,69±90,54	221,1±91,6	0,049
LDH 6.Ay	200,38±53,23	208,1±61,1	0,483
LDH 1.Yıl	193,94±65,52	200,9±73,5	0,619
Ca Tanı Anı	10,1±1,6	10,4±1,9	0,343
Ca 6.Ay	9,2±0,6	10,7±11,2	0,331
Ca 1.Yıl	9,3±0,8	9,1±0,9	0,470
Hb Tanı Anı	10,3±2,3	9,4±1,9	0,035
Hb 6.Ay	11,7±1,9	10,4±1,8	0,001
Hb 1.Yıl	11,8±2,1	10,9±2,1	0,039
IgA Tanı Anı	591,7±1234,1	641,3±1593,1	0,855
IgA 6.Ay	136,3±237,4	175,3±532,5	0,625
IgA 1.Yıl	114,3±127,5	151,1±191,2	0,259
IgM Tanı Anı	38,1±64,6	35,9±33,9	0,820
IgM 6.Ay	46,1±71,4	40,9±27,9	0,623
IgM 1.Yıl	65,2±120,1	45,1±22,9	0,247
IgG Tanı Anı	3493,1±4761,5	1865,3±2046,9	0,022
IgG 6.Ay	1337,3±1868,7	972,2±807,7	0,192
IgG 1.Yıl	1134,5±1291,7	1084,8±696,8	0,815
Kappa Tanı Anı	624,5±1235,1	1271,6±2459,8	0,083
Kappa 6.Ay	384,5±1080,7	453,6±2329,4	0,845
Kappa 12.Ay	72,3±164,3	147,9±329,2	0,162
Lambda Tanı Anı	519,7±1632,5	2512,7±13612,3	0,292
Lambda 6.Ay	62±146,3	201,2±479,3	0,052
Lambda 12.Ay	47,1±106,7	73,7±96,9	0,204
Kappa/Lambda Tanı Anı	38,9±71,6	46,5±90,3	0,626
Kappa/Lambda 6.Ay	37±127,9	12,7±58,2	0,210
Kappa/Lambda 1.Yıl	6,2±16,7	3,5±6,3	0,280
B2 Mikroglobulin Tanı Anı	6,5±3,1	14,3±10,4	<0,001

*Student T testi uygulandı.

Hastalar OKIT tedavisine göre “OKIT var” ve “OKIT yok” olmak üzere iki gruba ayrılıp veriler tekrar karşılaştırıldı. Yaş OKIT uygulanan grupta anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0,001$). Ancak cinsiyet dağılımı OKIT grupları arasında anlamlı fark göstermedi. MM tipi ve komorbiditelerin dağılımı da gruplar arasında anlamlı fark göstermemektedir. Mortalite OKIT uygulanan grupta 15 (%35,7) hastada görülürken, OKIT uygulanmayan grupta 41 (%59,4) hastada görüldü. OKIT uygulanmayan grupta mortalite anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p=0,015$). Sağkalım süresi de OKIT uygulanmayan grupta 767 ± 557 gün, OKIT uygulanan grupta 1393 ± 779 gün ile OKIT uygulanmayan grupta anlamlı olarak daha kısaydı ($p=0,001$). Seçilen kemoterapi türleri iki grupta anlamlı fark göstermedi. Nüks OKIT uygulanmayan grupta 13 (%50) OKIT uygulanan grupta 25 (%89,3) hasta ile OKIT uygulanan grupta daha fazla görüldü. HD gereksinimleri, litik lezyon ve hiperkalsemi görülme sıklıkları gruplar arasında anlamlı fark göstermemektedir. OKIT grupları arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırma verileri Tablo 19’de verildi.

Tablo 19. OKIT Grupları Arası Demografik ve Klinik Verilerin Karşılaştırılması

	OKIT VAR N=42	OKIT YOK N=69	P DEĞERİ*
Yaş, yıl	62,6±9,2	71,2±11	<0,001^{&}
Kadın Cinsiyet	19 (45,2)	37 (53,6)	0,391
MM Tipi			
Hafif Zincir	15 (35,7)	14 (20,3)	0,073
Diğer MM	27 (64,3)	55 (79,7)	
KOMORBİDİTELER			
DM	14 (33,3)	19 (27,5)	0,517
HT	18 (42,9)	39 (56,5)	0,162
KAH	6 (14,3)	21 (30,4)	0,054
KBY	9 (21,4)	20 (29)	0,379
MORTALİTE	15 (35,7)	41 (59,4)	0,015
Sağkalım Süre (Gün)	1393±779	767±557	0,001
KEMOTERAPİ			
VCD	29 (69)	42 (60,9)	0,384
VRD	2 (4,8)	2 (4,8)	0,488
VTD	0 (0)	1 (1,4)	0,622 [#]
VD	5 (11,9)	16 (23,2)	0,141
LEN	0 (0)	1 (1,4)	0,622 [#]
VAD	6 (14,3)	3 (4,3)	0,069 [#]
AD	0 (0)	2 (2,9)	0,384 [#]
MPV	0 (0)	2 (2,9)	0,384 [#]
LİTİK LEZYON	26 (61,9)	50 (72,5)	0,246
MM ilişkili HD	7 (16,7)	5 (7,2)	0,110 [#]
KBH HD	1 (2,4)	6 (8,7)	0,180 [#]
GEÇİCİ HD	2 (4,8)	3 (4,3)	0,629 [#]
Diyalizden Kurtulma	2 (28,6)	4 (36,4)	0,572 [#]
HAFİF ZİNCİR	8 (53,3)	7 (50)	0,858
Kappa	7 (46,7)	7 (50)	
Lambda			
HİPERKALSEMİ TANI	9 (21,4)	22 (31,9)	0,234
ANI	0 (0)	3 (4,5)	0,224 [#]
HİPERKALSEMİ 6.AY	1 (2,6)	2 (3,4)	0,652 [#]
HİPERKALSEMİ 1.YIL			

*Aksi belirtilmedikçe Ki Kare testi uygulandı.

#Fisher Exact Test uygulandı.

&Student T testi uygulandı.

MM: Multipl Myelom, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, OKIT: Ototolog Kemik İliği Transplantasyonu, HD: Hemodiyaliz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, SD: standart deviasyon

Daha sonra OKIT grupları arasında laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Kreatinin tanı anı değeri gruplar arasında fark göstermezken, kreatinin 6.ay değeri OKIT uygulanan grupta $1,2\pm0,8$ mg/dl, OKIT uygulanmayan grupta $1,64\pm1,23$ mg/dl değeri ile OKIT uygulanmayan grupta anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,038$). OKIT grupları arası GFR tanı anı ve 6.ay değerleri anlamlı fark göstermezken, GFR 1. Yıl değeri OKIT uygulanan grupta $67\pm31,7$, OKIT uygulanmayan grupta $51,34\pm28,75$ değeri ile OKIT uygulanan grupta anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,013$). Albümin tanı anı ve 1.yıl değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermezken, 6.ay değeri OKIT uygulanan grupta $3,9\pm0,5$ OKIT uygulanmayan grupta $3,7\pm0,5$ değeri ile OKIT uygulanan grupta anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,039$). Hb tanı anı değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Ancak Hb 6.ay ve 1.yıl değerleri OKIT uygulanan grupta anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla $p=0,039$ ve $p=0,009$). Diğer laboratuvar parametreleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. OKIT grupları arası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırma verileri Tablo 20’de verildi.

Tablo 20. OKIT Grupları Arası Tanı Anı, 6.Ay ve 1.Yıl Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	OKIT VAR N=42	OKIT YOK N=69	P DEĞERİ*
Kreatin tanı anı	2,1±1,6	2,2±1,45	0,585
Kreatin 6.Ay	1,2±0,8	1,64±1,23	0,038
Kreatin 1.Yıl	1,4±1,1	1,63±1,15	0,305
BUN Tanı anı	30±15,2	34,7±17,7	0,157
BUN 6.ay	19,4±7,4	35,8±58,4	0,073
BUN 1.Yıl	19,9±9,1	31,7±33,5	0,037
GFR tanı anı	46,2±23,4	38,28±21,18	0,068
GFR	74±32,2	52,49±29,18	0,001
GFR	67±31,7	51,34±28,75	0,013
Albumin Tanı Anı	3,6±0,7	3,4±0,7	0,109
Albumin 6.Ay	3,9±0,5	3,7±0,5	0,039
Albumin 1.Yıl	5,2±6,6	3,9±0,6	0,210
LDH Tanı Anı	211,3±95,6	199,7±90,7	0,521
LDH 6.Ay	204±52,4	204,4±60,4	0,969
LDH 1.Yıl	194,5±58,6	199 ±75,7	0,752
Ca Tanı Anı	10,2±1,9	10,2±1,8	0,914
Ca 6.Ay	9,2±0,6	10,4±10,1	0,432
Ca 1.Yıl	9,4±0,7	9,1±0,9	0,154
Hb Tanı Anı	10,3±2	9,5±2,2	0,073
Hb 6.Ay	11,5±1,6	10,7±2,2	0,039
Hb 1.Yıl	12,1±1,7	10,9±2,3	0,009
IgA Tanı Anı	431,7±1460	729,4±1394,2	0,286
IgA 6.Ay	185,9±592,3	136,7±235,5	0,546
IgA 1.Yıl	135,4±196,8	129,4±134,9	0,858
IgM Tanı Anı	33,1±20,9	39,37±63	0,536
IgM 6.Ay	41,8±28,8	44,6±65,4	0,794
IgM 1.Yıl	56,3±60,5	55,1 ±103,1	0,947
IgG Tanı Anı	2564,8±2498,56	2737,1±4324,2	0,814
IgG 6.Ay	1068,5±799,6	1209,6±1738,8	0,623
IgG 1.Yıl	1107,5±716,3	1112,7±1220	0,981
Kappa Tanı Anı	1198,2±2155,9	808,8±1860,3	0,320
Kappa 6.Ay	440,9±1229,6	403,5±2080,9	0,917
Kappa 12.Ay	128,9±351,3	97,1±183,4	0,562
Lambda Tanı Anı	820,2±1554,6	1963 ±12313,7	0,561
Lambda 6.Ay	129,8±256,2	130,6±409,1	0,991
Lamda 12.Ay	44,9±56,1	69,7±122,4	0,180
Kappa/Lambda Tanı Anı	49,6±75,9	38,7±84,7	0,500
	43±146,2	13,8±52,9	0,225
Kappa/Lambda 6.Ay	5,5±12,8	4,5±12,8	0,717
Kappa/Lambda 1.Yıl	9,9±8,6	10,6±8,7	0,677
B2 Mikroglobulin Tanı Anı			

*Student T testi uygulandı.

Daha sonra hastaların 1 yıl boyunca KBH evrelerinde gerileme durumları incelendi ve 2 gruba ayrılarak veriler tekrar karşılaştırıldı. Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0,536$ ve $p=0,057$). Komorbiditeler ve seçilen KT türleri arasında da benzer şekilde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. KBH evresinde gerileme olan grupta mortalite 32 (%60,4) hastada, KBH evresinde gerileme olmayan grupta ise 23 (%40,4) hastada görüldü. KBH evresinde gerileme olmayan grupta mortalite anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0,036$). MM tiplerinden hafif zincir; KBH evresinde gerileme olan grupta 45 (%84,9) hasta, KBH evresinde gerileme olmayan grupta 36 (%63,2) hasta ile KBH evresinde gerileme olan grupta anlamlı düzeyde daha fazla görüldü ($p=0,010$). Tanı anında hiperkalsemi; KBH evresinde gerileme olan grupta 21 (%39,6) hasta, KBH evresinde gerileme olmayan grupta 10 (%17,5) hasta ile KBH evresinde gerileme olan grupta anlamlı düzeyde daha sık görüldü ($p=0,010$). Diğer klinik parametreler gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. KBH evresindeki değişim gruplarına göre demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırma verileri Tablo 21’da verildi.

Tablo 21. KBH Evresindeki Değişim Gruplarına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırması

	KBH EVRESİNDE GERİLEME YOK N=57	KBH EVRESİNDE GERİLEME VAR N=53	P DEĞERİ*
Yaş, yıl	69±12	67±11	0,536 ^{&}
Kadın cinsiyet	34 (59,6)	22 (41,5)	0,057
KOMORBİDİTELER			
DM	20 (35,1)	13 (24,5)	0,227
HT	32 (56,1)	25 (47,2)	0,347
KAH	15 (26,3)	12 (22,6)	0,655
KBY	17 (29,8)	11 (20,8)	0,275
KT TÜRÜ			
VCD	38 (66,7)	32 (60,4)	0,493
VRD	2 (3,5)	2 (3,8)	0,663 [#]
VTD	1 (1,8)	0 (0)	0,518 [#]
VD	11 (19,3)	10 (18,9)	0,954
LEN	1 (1,8)	0 (0)	0,518 [#]
VAD	3 (5,3)	6 (11,3)	0,209 [#]
AD	0 (0)	2 (3,8)	0,230 [#]
MPV	1 (1,8)	1 (1,9)	0,734 [#]
MORTALİTE	23 (40,4)	32 (60,4)	0,036
Sağkalım Süre (Gün)	917±697	982±692	0,737
LİTİK LEZYON	40 (70,2)	35 (66)	0,642
NÜKS DURUMU	21 (72,4)	17 (68)	0,723
OKIT	23 (40,4)	19 (35,8)	0,627
MM İlişkili HD	9 (15,8)	3 (5,7)	0,089
KBH HD	3 (5,3)	4 (7,5)	0,624
GEÇİCİ HD	3 (5,3)	4 (7,5)	0,708
HAFİF ZİNCİR			0,909
Kappa	11 (52,4)	4 (50)	
Lambda	10 (47,6)	4 (50)	
MM Kategori			0,010
Hafif Zincir	36 (63,2)	45 (84,9)	
Diğerleri	21 (36,8)	8 (15,1)	
HİPERKALSEMİ Tanı	10 (17,5)	21 (39,6)	0,010
Anı	1 (1,8)	2 (3,8)	0,536
HİPERKALSEMİ 6.Ay	1 (1,9)	2 (4,5)	0,441
HİPERKALSEMİ 1.Yıl			

*Aksi belirtilmedikçe Ki Kare testi uygulandı.

&Student T testi uygulandı.

#Fisher Exact Test uygulandı.

MM: Multipl Myelom, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, OKIT: Otolog Kemik İliği Transplantasyonu, HD: Hemodiyaliz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, SD: standart deviasyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Bir hastanın kontrol GFR değerlerine ulaşılamadığı için bu sınıflama 110 hasta ile gerçekleştirildi.

Tedavi süresince diyalizden kurtulan ve diyalize devam eden hastalar arasında mortalite ve sağkalım süreleri karşılaştırıldı. Diyalizden kurtulan toplam 6 hasta mevcuttu, diyalize devam eden 12 hasta mevcuttu. Bu gruplar arasında OKIT, GFR ve mortalite verilerinin karşılaştırması Tablo 22’de verildi.

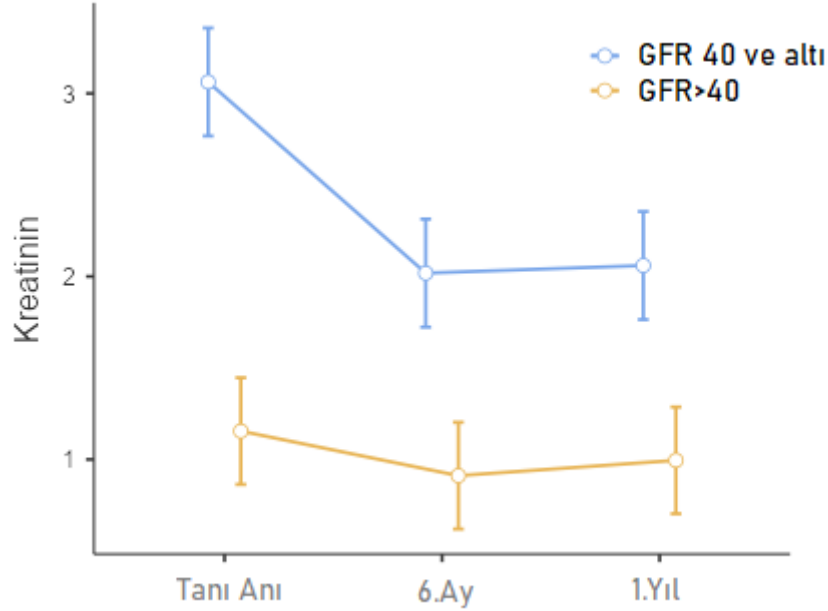
Tablo 22. Diyalizden Kurtulan ve Diyalize Devam Eden Hastaların Verilerinin Karşılaştırması

	Diyalize Devam Eden N=12	Diyalizden Kurtulan N=6	P Değeri
OKIT uygulanan	5 (41,7)	2 (33,3)	0,572 [#]
GFR≤40	5 (41,7)	5 (83,3)	0,120 [#]
Mortalite	6 (50)	2 (33,3)	0,437 [#]
Sağkalım Süresi, gün (median, IQR25-75)	1128±886	871±18	0,711

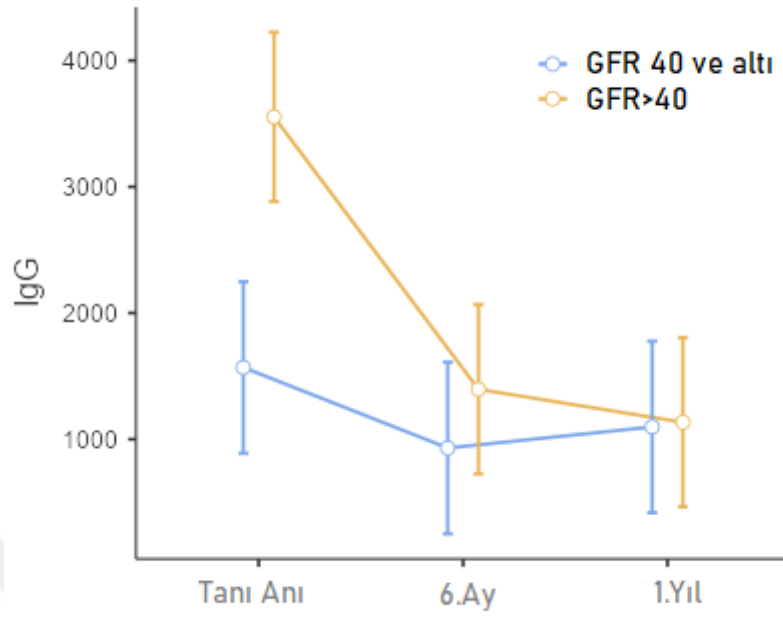
Daha sonra GFR grupları arasında laboratuvar parametrelerinin zamana göre (tanı anı, 6.ay, 1.yıl) değişimleri between subjects repeated measures ANOVA testi ile incelendi. GFR grupları arasında zamana göre kreatinin ve IgG düzeylerindeki seyirler arasında anlamlı fark saptandı. GFR≤40 grubunda kreatininin tanı anı ve 6.ay arasındaki düşüşü GFR>40 grubundan anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p=0,002) (Şekil 6). IgG düzeyinin ise GFR>40 grubunda tanı anı ve 6.ay arasında GFR≤40 grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla gerilediği saptandı (p=0,007) (Şekil 7). GFR grupları arasında laboratuvar parametrelerinin zamana göre değişimleri Tablo 23’te verildi.

Tablo 23. GFR Grupları Arası Laboratuvar Parametrelerinin Zamana Göre Değişimleri
rmANOVA Verileri

	F	P değeri	η^2
Kreatinin	8,62	0,002	0,420
BUN	0,0817	0,873	0,149
GFR	0,934	0,370	0,498
Albumin	0,813	0,373	0,008
LDH	2,753	0,069	0,028
Ca	0,776	0,389	0,008
Hb	0,593	0,529	0,006
IgA	0,052	0,833	0,001
IgM	0,864	0,388	0,009
IgG	6,71	0,007	0,066
Kappa	2,27	0,108	0,025
Lambda	0,281	0,611	0,003
Kappa/Lambda	0,863	0,414	<0,001



Şekil 11 Kreatinin Düzeyinin GFR Gruplarına Göre Zaman İçerisindeki Değişim Grafiği



Şekil 12 IgG Düzeyinin GFR Gruplarına Göre Zaman İçerisindeki Değişim Grafiği

5. TARTIŞMA

Multipl myelom, plazma hücrelerinin başta kemik iliği olmak üzere nadiren diğer organ ve sistemlerde aşırı artışı ve anormal immunoglobulin üretimi ile karakterize edilen bir hematolojik malignitedir.

Multipl myelomda, mortalite üzerinde etkisi olan birçok faktör bulunmaktadır. Akut veya kronik böbrek yetmezliği, MM'un en önemli komplikasyonlarından biridir ve mortaliteyi artıran faktörler arasında yer almaktadır. Bu çalışmamızda böbrek yetmezliği bulunan hastaların mortalite oranları ortalama sağ kalım süresi GFR iyileşmesine göre GFR<40ml/dk ve GFR>40 ml/dk hastaların özellikleri laboratuvar değerleri ,OKİT uygulanan ve uygulanmayan hastaların mortalite oranı ortalama sağ kalım süresi ve Hd den kurtulma oranı ve Hd'den kurtulmanın mortaliteye etkisine bakmayı amaçladık.Hastalar KDİGO evrelemesine göre ve GFR<40 ml/dk ve GFR>40 ml/dk olmak üzere grupladık.Aynı zamanda tanı anı ve kemoterapi ile birlikte 6.ay ve 1.yıl kreatinin ve GFR reverzibilitesine baktık.

Kyle R. ve arkadaşlarının 2003 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, 1985 ile 1998 yılları arasında tanı konulan 1027 yeni tanı multipl myelom hastası incelenmiştir. Bu hasta grubuna genel olarak bakıldığında, ortalama yaşın 66 olduğu belirlenmiştir (yaş aralığı 20-92). Erkek hastalar %59 oranında iken, kadın hastalar ise %41 oranındadır.(27)

Xiao-Qing Zhao ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladığı çalışmada, 1974 ile 1999 yılları arasında yeni tanı alan 116 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada ortalama tanı yaşı 65 olarak bulunmuştur (yaş aralığı 36-97). Hastaların cinsiyet dağılımı ise erkeklerin %54'ü ve kadınların %46'sı şeklindedir.(87)Kristinsson ve arkadaşlarının 2016'da yayınladığı çalışmada, İsveç'te 1973 ile 2003 yılları arasında tanı konulan 14.381 multiple myelom hastası incelenmiştir. Bu çalışmada, hastaların ortalama tanı yaşı 69,9 olarak belirlenmiştir (yaş aralığı 19-101). Hastaların cinsiyet dağılımı ise %53'ü erkek ve %47'si kadın olarak saptanmıştır.(88) Çalışmamıza dahil edilen 111 MM tanılı hastanın 56'sı (%50,5) kadındı. Çalışmamıza sadece böbrek yetmezliği tanısı olanlar alınmış olup bu nedenle literatürle uyumlu bulunmamıştır. Yaş ortalama değeri 68±11,1 yıl-olarak literatür ile uyumlu sonuçlandı.

Nair B.ve arkadaşlarının 2009 senesinde 1202 hasta serisinde yaptığı çalışmada, IgG %54 (648 hastada), IgA %22 (268 hastada), IgD %1 (12 hastada) bulunurken; 194 hastada sadece hafif zincir hastalığı (%16) vardı. 2 hastada çift-klonal hastalık (%0,2), 28 hastada

non-sekretuar MM (%2) olarak değerlendirilmiştir. 50 hastanın (%4) hastalık tipi belirlenememiştir.(89) Kyle ve arkadaşlarının 1027 hastada yaptığı çalışmada Ig izotip dağılımı şu şekildedir: IgG %52, IgA %21 ve sadece hafif zincir salgısı %16; IgD ve IgM fenotipleri nadirdir (%2 ve %0,5 olarak).(90)

Bizim çalışmamızda hastaların 40'ında (%36) IgG kappa tipi, 20'sinde (%18) IgG lambda tipi, 16'sında (%14,4) IgA kappa tipi, 5'inde (%4,5) IgA lambda tipi, 29'unda (%26,1) hafif zincir MM mevcuttu literatür ile uyumlu bulundu.

Türk hematoloji derneği verilerine göre proteozom inhibitörleri ve immünmodülatör ilaçların hastalıkta kullanıma girmesi ile birlikte 5 yıllık genel sağkalım %25-34'ten %49-56'lara kadar yükselmiştir. Günümüzde özellikle myelom tedavisi konusunda uzmanlaşmış klinikler hastalarında 7 yılı aşan ortalama sağkalım süreleri bildirebilmektedirler. (15)

21. yüzyılın başlarında, multiple myelomun ortalama genel sağkalımı yaklaşık 3 yıldır ancak yeni tedavilerin hastalıkta kullanmaya başlanmasıyla sağkalım süresi ortalama 10 yıla kadar uzadı.(91)MM (Multipl Myeloma) hastalığı olanlarda, 65 yaş üstü hastalarda ortalama sağkalım 2-3 yıl arasında değişirken, daha genç hastalarda bu süre 5-6 yıl arasında değişmektedir.(92)National Cancer İnstitüsü SEER 22 (the Surveillance, Epidemiology, and End Results) verilerine göre 2013-2019 arasında 5 yıllık sağ kalım oranı %59.8 olarak bildirilmiştir.(93)Bizim çalışmamızda toplam 56 (%50,5) hastada mortalite görüldü, sağkalım süresi 941 ± 691 gün olarak literatür ile uyumlu saptandı.

Silvia Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 379 multiple myeloma (MM) hastası incelendi. Hastaların %30,8'inde (117 hasta) böbrek yetmezliği tespit edildi. ISS evrelemesine göre, hastaların %24,9'u (92 hasta) evre 1 ISS, %37,3'ü (139 hasta) evre 2 ISS ve %37,4'ü (138 hasta) evre 3 ISS sınıfına aitti. ISS evrelemesi 2 ve 3'ünde böbrek yetmezliği oranı daha yüksekti ve sağkalım süresi daha düşüktü.(94) Çalışmamızda IgG Kappa tipi MM hastalarının %25evre 2 ve %67,5 evre 3'tü. IgG lambda tipi MM hastalarının tanı anında %73,7 evre 3'tü. IgA kappa tipi MM hastalarının tanı anında %42,9' u evre 2, %50'si evre 3'tü. IgA lambda tipi MM hastalarının tanı anında %80si evre 3'tü, hafif zincir MM hastalarının tanı anında %65,5'i evre 3 olup sonuç olarak tanı anında böbrek yetmezliği eşlik edenlerin evresi daha ileriydi.

Multipl miyelom hastalığında görülen anemiye sebep olan birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında tümör hücrelerinin kemik iliğini invaze etmesi, böbrek fonksiyon

bozukluğuna bağlı olarak eritropoietin eksikliği, hücrelerden salınan IL-6'nın eritropoezi baskılaması gibi etmenler yer alır. Hastalar, rutin tetkiklerde aneminin saptanması veya halsizlik ve yorgunluk gibi Őikayetlerle hastaneye başvurduklarında anemi teşhisi konulması sonucu MM tanısı alabilmektedir. Jun Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 393 tanısı MM olan ancak böbrek yetmezliği olmayan hastalar ile 172 tanısı MM olan ve böbrek yetmezliği bulunan hastalar incelenmiştir. Sonuçlar, böbrek yetmezliği olmayan hastalarda ortalama hemogloblin düzeyinin 9.6 ± 2.5 iken, böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama hemogloblin düzeyinin 7.9 ± 2.0 olarak saptandığını göstermiştir.

Bu veriler, böbrek hastalığı olanlarda aneminin daha derin olduğunu ve çalışmamızda da benzer şekilde anemi ile böbrek yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Yani, böbrek yetmezliği olan hastalarda anemi riskinin daha yüksek olduğu sonucu desteklenmektedir. Bu tür çalışmalar, hastalıklar ve belirtileri arasındaki ilişkileri anlamak ve tedavi yaklaşımlarını geliştirmek için önemli veriler sunmaktadır.(95)Bizim  alışmamızda Hb hem tanı anı hem de 6.ay ve 1.yılda $GFR \leq 40$ grubunda anlamlı olarak düşük olup kemoterapi yanıtı sonrasında 6. ay ve 12. ay GFR hızında yükselme ile hastaların hb düzeylerinde yükselme gözlenmiştir.

Teke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MM hastalığının ilerlemesini takip etmek için serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri, beta-2 mikroglobulin ve monoklonal immünoglobulin kadar faydalı belirteçlerdir. Bu  alışma ile fulminan seyreden, tanı başlangıcında normal olan LDH düzeyleri hastalık ilerledikçe normalden 27 kat artan ve ekstramedüller plazmositom gelişimi gösteren bir multipl miyelom olgusunu sunulmuş. 80 yaşında kadın hastaya evre IIIA IgA tip multipl miyelom tanısı konmuş. Tanı ve kemoterapi sırasında LDH seviyeleri düşük olmasına rağmen, ekstramedüller plazmositomların ilerlemesi ve ortaya çıkması sonrasında LDH seviyeleri 7557 U/L'ye kadar yükselmiş ve hasta ölmüş. MM'li hastanın gözlemi sırasında LDH seviyeleri anormal derecede y kseke, diğer nedenler elendikten sonra hastalığın ilerlediği d ş n lmelidir. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi incelenmeli ve progresyon veya nüks gösterilmelidir. Öte yandan LDH düzeyi yüksek olan hastalarda plazmasitom eklenmiş kabul edilmeli, klinik belirtiler gelişmeden tüm vücut erken dönemde incelenmeli ve erken tedaviye başlanmalıdır.(96)

Uluslararası myelom çalışma grubunun yaptığı çalışmada, 4,445 hastanın 3,060'ında aynı anda ISS (International Staging System), CA (cytogenetic abnormalities) ve LDH (lactate dehydrogenase) verileri bulunmaktaydı. Araştırmada aşağıdaki üç grup tanımlandı: revize edilmiş ISS (R-ISS) I (n = 871), ISS evresi I (serum β 2-mikroglobulin düzeyi < 3.5 mg/L ve serum albümin düzeyi $\geq$ 3.5 g/dL), yüksek riskli CA'ları olmayan [del(17p) ve/veya t(4;14) ve/veya t(14;16)] ve normal LDH düzeyi (normal sınırın altında); R-ISS III (n = 295), ISS evresi III (serum β 2-mikroglobulin düzeyi > 5.5 mg/L) ve yüksek riskli CA veya yüksek LDH düzeyini içeren grup; ve R-ISS II (n = 1,894), diğer tüm olası kombinasyonları içeren grup. Ortanca takip süresi 46 ay olup, 5 yıllık sağkalım oranları R-ISS I grubunda %82, R-ISS II grubunda %62 ve R-ISS III grubunda %40 olarak bulunmuştur; 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları ise sırasıyla %55, %36 ve %24 olarak belirlenmiştir. Serum laktat dehidrogenaz (LDH), multipl myelomda önemli bir biyobelirteçtir. Normal sınırın üzerindeki LDH düzeyi, artmış hastalık agresifliğini işaret eder ve yüksek proliferasyon hızını ve/veya özellikle ekstramedüller ve ekstrakemik hastalığın varlığını düşündürür. Yeni ajanların kullanılabilirliğinden önce yapılan çalışmalar, yüksek LDH düzeylerinin daha kısa sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Yeni ajanların çağında da LDH, sağkalım üzerinde etkisini doğrulamıştır.(63)

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AKİT), seçilmiş MM hastaları için bir tedavi olanağı sunabilir. Hasta seçimine rehberlik edecek etkili prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır. Shouval ve arkadaşları bu bağlamda, AKİT geçiren 100 nükseden refrakter MM hastasının bir kohortunu retrospektif olarak incelemişler. Ortalama 12,2 yıllık takip süresi ile, median genel sağkalım (OS) 9.2 ay ve progresyonsuz sağkalım (PFS) 5.6 ay, 5 yıllık ortalama sağ kalım ve progresyonsuz sağkalım sırasıyla %18.0 ve %16.8 olarak, 5 yıl içinde nüksün toplam insidansı %45.9 ve nüksle ilişkili olmayan mortalite (NRM) oranı %36.0 olarak bulmuşlar Çok değişkenli Cox modelinde, düşen albümin, artan laktat dehidrogenaz (LDH), ileri hastalık evresi ve uyumsuz vericiler, hem OS hem de PFS'nin azalması için öngörücüydü. 5 yıllık OS olasılığı, normalin üst sınırının altında olan hastalarda normalin üzerinde olan hastalara göre daha yüksekti (%22'ye karşı %5, p = 0.004). Çok değişkenli analizde, düşük albümin, uyumsuz verici tipi ve azalan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile NRM tehlikesi artmıştı. Düşük eGFR'ye sahip hastalar, daha yüksek düzeylere sahip hastalara göre %31'e karşı %56 oranında 5 yıllık NRM insidansına sahipti (p = 0.02). Graft-versus-host hastalığı, daha iyi sonuçlarla

ilişkilendirilmemiştir. Sonuç olarak, LDH, böbrek fonksiyonu ve albümin, allo-SCT ile tedavi edilen MM hastalarının sonuçları hakkında yüksek derecede bilgi vermektedir. (97)

Bizim çalışmamızda böbrek yetmezliği ve LDH arasında ilişki araştırılmış olup tanı anı $GFR > 40$ ml/dk grubunda $186,69 \pm 90,54$ U/L ve $GFR \leq 40$ ml /dk grubunda $221,1 \pm 91,6$ U/L değerleri ile $GFR \leq 40$ ml/dk grubunda anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,049$) Ancak 6.ay ve 1.yıl LDH değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi.

Lubo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, multipl myelom evresi IIA, IIB, IIIA ve IIIB olan 52 hastada, tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki beta 2-mikroglobulin düzeyleri ölçülmüştür. Tedavi öncesi belirtilen konsantrasyonlar, hastalık evresiyle ilişkili olarak değişmiş, kötüleşme sırasında artmış, stabilizasyon döneminde değişmemiş, etkili tedavi ile azalmış ve remisyon döneminde normal değerlere dönmüştür. Ancak, ileri düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda (IIIB evresi) remisyon döneminde beta 2-mikroglobulin düzeyleri yüksek kalmıştır. 6 mg/l konsantrasyonu, sağkalım için kritik bir değer olarak belirlenmiştir. Tedavi öncesi beta 2-mikroglobulin düzeyi 6 mg/l'nin üzerinde olan hastalarda sağkalım ortancası 14 ayken, 6 mg/l'nin altında olanlarda 49 ay olmuştur. Beta 2-mikroglobulin düzeylerinin rutin olarak değerlendirilmesi, multiple myelom tedavisinin daha iyi kontrolü, zamanında sitostatik ilaç değişiklikleri için gereklidir.(98)

Bizim çalışmamızda da B2 mikroglobulin ise $GFR > 40$ ml/dk grubunda $6,5 \pm 3$ mg/l, $GFR \leq 40$ ml/dk grubunda $14,3 \pm 10,4$ mg/l değeri olup literatür ile uyumlu olarak sonuçlanmış olup $GFR \leq 40$ ml/dk grubunda anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$). Diğer laboratuvar parametreleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi.

MM tanısı konulmuş hastalarda, akut veya kronik böbrek yetmezliği varlığı kötü bir prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir .MM'li hastalar, hastalığın kendisine bağlı olarak hiperkalsemi, hiperürisemi gibi hafif zincir nefropatisi riski taşıdığı gibi, kemoteropatik ajanlar, analjezikler, bifosfonatlar ve diğer nefrotoksik ilaçlar gibi destek tedavide kullanılan ilaçlar nedeniyle de böbrek yetmezliği gelişme riski yüksek olan hastalardır. Multiple miyelomlu hastalar, hastalığın kendisine bağlı hafif zincir nefropatisi, hiperkalsemi, hiperürisemi gibi nedenlerle böbrek yetmezliği riski taşıdığı gibi, aldıkları kemoteropatik ajanlar, analjezikler, bifosfonatlar ve diğer nefrotoksik ilaçlar nedeniyle de böbrek yetmezliği geliştirme olasılığı yüksektir. Multiple miyelomda

böbrek yetmezliği yaygınlığı, hastalığın evresine, tümör yüküne ve diğer çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte, genellikle hastaların %20 ile %50'sinde böbrek hasarı görülme raporları mevcuttur.(99)

Silvia Park ve ekibinin yaptığı çalışmada, 379 Multiple Miyelom (MM) hastasının incelendiği belirtilmektedir. Hastaların %30.8'inde (117 hasta) böbrek yetmezliği saptanmıştır. Böbrek yetmezliği, MM hastalarında kısa sağkalım ve erken ölüme ilişkilendirilen önemli bir komplikasyondur. Çalışmada, hastaların ortalama 60 aylık takip süresinde ortalama sağkalım süresi 45.7 ay (38.7-52.7) olarak tespit edilmiş ve böbrek yetmezliği olan hastalarda sağkalım süresi önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Ayrıca, böbrek yetmezliği tedavisine cevap verenlerin, tedaviye yanıt vermeyenlere göre ortanca sağkalım süresi daha uzun olarak belirlenmiştir (40.2 ay karşısında 24.8 ay). Çalışmada böbrek yetmezliğinin, sağkalım üzerinde kötü prognostik bir faktör olarak tespit edildiği bildirilmiştir.(100)

Knudsen ve arkadaşlarının İskandinav ülkelerinde 1984-1986 ve 1990-1992 yılları arasında tanısı konan 775 çoklu miyeloma hastasında böbrek yetmezliğinin sıklığı ve geri dönüşümlülüğü incelenmiştir. Böbrek yetmezliği, plazma kreatinin düzeyinin 130 mmol/l'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır ve tanı anında olguların %29'unda gözlenmiştir. Tanıdan sonraki ilk yıl içinde hastaların %58'i plazma kreatinin düzeyini normalleştirmiştir ve bu çoğunlukla ilk 3 ay içinde gerçekleşmiştir. Böbrek yetmezliğinin geri dönüşümlülüğü, orta düzeyde böbrek yetmezliği, hiperkalsemi ve düşük Bence-Jones protein atılımına sahip hastalarda daha sık gözlenmiştir. Çok değişkenli analizde, böbrek yetmezliği, yüksek yaş, evre III hastalık ve hiperkalsemi, sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir. Diyalize ihtiyaç duyan hastaların sağkalımı düşüktür ve medyan sağkalım süresi 3,5 aydır, tanı anında böbrek yetmezliği olmayan hastalar için ortalama genel sağkalımın 36 ay olduğu tespit edilirken, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama genel sağkalımın sırasıyla 18 ay ve 13 ay olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışma, böbrek yetmezliğinin sağkalım üzerinde kötü prognostik bir faktör olduğunu literatürle uyumlu bir şekilde desteklemiştir.

12 aylık bir dönüm noktası analizi, böbrek yetmezliğinin geri dönüşümlülüğünün, kemoterapiye yanıt vermeden daha önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, myelomda böbrek yetmezliği vakalarının yaklaşık yarısında geri

dönüşümlü olduğu ve böbrek yetmezliğinin geri dönüşümlülüğünün uzun süreli sağkalımı iyileştirdiği sonucuna varılmıştır.(32)

Kunudsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı anında erkeklerin %42'si ve kadınların %51'i böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip olup çalışmamızla benzer bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda hastaların 1 yıl boyunca KBH evrelerinde gerileme durumları incelendi ve 2 gruba ayrılarak veriler tekrar karşılaştırıldı. Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0,536$ ve $p=0,057$). Komorbiditeler ve seçilen KT türleri arasında da benzer şekilde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. KBH evresinde gerileme olan grupta mortalite 32 (%60,4) hastada, KBH evresinde gerileme olmayan grupta ise 23 (%40,4) hastada görüldü. KBH evresinde gerileme olmayan grupta mortalite anlamlı düzeyde daha düşük ($p=0,036$) olup literatürle tersine anlamlı sonuçlanmıştır; hasta sayımızın az olması, tek merkezli klinik çalışma yürütmemiz aynı zamanda hastaların çoğunda eşlik eden komorbiditelerin mevcut olması ve hastaların ölüm nedenlerinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle literatürle uyumlu sonuçlanmamıştır.

Aynı zamanda KBH evresinde gerileme olmayan grupta sağkalım 917 ± 697 gün ve KBH evresinde gerileme olan grupta 982 ± 692 gün bulunmuş olup anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hastaların tedavi yanıtı olarak kreatinin değerlerinde düşme, GFR değerlerinde yükselme ve immunglobulin değerlerinde doğru orantılı olarak kantitatif düşme görülmüş olup GFR reverzibilitesi yani böbrek yetmezliği evresinin gerilemesi ve tedaviye yanıt korele bulunmuştur.

Eleutherakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada on on yılda, semptomatik olarak teşhis edilen 756 çoklu miyeloma hastası incelenmiş Böbrek yetmezliği, tanı anında serum kreatinin düzeyinin 2 mg/dl üzerinde olması olarak tanımlanmış olup hastaların %21'inde görülmüştür. Böbrek yetmezliği ile birçok parametre ilişkilendirilmiştir, ancak lojistik regresyon analizi böbrek yetmezliğinin sadece Uluslararası Evreleme Sistemi ve Bence Jones proteinüri ile bağımsız olarak ilişkilendirildiğini göstermiştir. Böbrek yetmezliği varlığı, erken ölüm oranında artış eğilimi gösterirken, primer tedaviye benzer bir yanıtla ilişkilidir. Böbrek yetmezliği olan hastaların ortalama sağkalım süresi, böbrek yetmezliği olmayan hastalara kıyasla 19.5 ay iken ($p<0.001$), 40.4 aydır. Birçok değişken, tek değişkenli analizle sağkalımda bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Çok değişkenli analiz yapıldığında, bağımsız değişkenler zayıf performans durumu, trombositopeni, ileri yaş,

yüksek LDH ve yüksek serum b2 mikroglobulin olup, yüksek kreatinin etkisi yoktur. Evrelendiğinde, böbrek yetmezliğinin sağkalım üzerinde bir etkisi yoktur şeklinde sonuçlanmıştır.(4)

Gavriatopoulou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada renal yetmezlik yüksek riskli özellikler ve tanı anında yüksek tümör yükü ile birlikte, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş. Renal yetmezliği olan 203 hastaya yeni ilaçlar (bortezomib, talidomid, lenalidomid) ile tedavi uygulanmıştır. Tek değişkenli analizde, renal yetmezliği olan hastalar yüksek erken ölüm oranlarına ve kısa süreli sağkalıma sahip olarak bulunmuş ancak, diğer risk faktörleri düzeltilerek yapılan analizde, renal yetmezlik sağkalım oranlarıyla bağımsız olarak ilişkilendirilmemiştir. Bu durum renal yetmezliğe sahip olan hastalarımızın eşlik eden mevcut komorbiditeleri nedeniyle böbrek yetmezliği düzelen ve düzelmeyen hastalarda ortalama sağ kalım süresinin benzer olmasını destekler niteliktedir.(101)

Hastalarda tedavinin başlatılması, sadece semptomatik iyileşmeyi değil aynı zamanda böbrek fonksiyon yanıtını da hedeflemektedir. Böbrek yanıtı, serum kreatinin normalleştirilmesi veya GFR'nin en az bir veya iki CKD evresi artması olarak tanımlanır. Renal yanıtın sağkalım öngörücüsü olarak önemi tutarlı bir bulgu olmasa da, yaşam kalitesi üzerindeki etkisi göz ardı edilemez.(101)

Multiple miyeloma hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğu, temel olarak monoklonal ilgili serbest hafif zincirin (FLC) toksik etkisi nedeniyle oluşur. Aynı zamanda, eşzamanlı hiperkalsemi, FLC'ler tarafından oluşturulan böbrek işlev bozukluğunu kötüleştirir. Monoklonal FLC'ler, farklı böbrek segmentlerini çoklu mekanizmalar aracılığıyla etkiler. Bu, myelom cast nefropatisi (MCN) gibi farklı klinikopatolojik oluşumları ortaya çıkarır ve semptomatik miyelom böbrek tutulumunu ve patolojisini tanımlar. Renal hasar ayrıca hafif zincir AL amiloidozu, edinilmiş Fanconi sendromu, monoklonal immünglobülin birikim hastalığı (MIDD) veya akut tübüler nekroz ile ilişkilendirilebilir.(101)

Bizim çalışmamızda da MM tiplerinden hafif zincir; KBH evresinde gerileme olan grupta 45 (%84,9) hasta, KBH evresinde gerileme olmayan grupta 36 (%63,2) hasta ile KBH evresinde gerileme olan grupta anlamlı düzeyde daha fazla görülmüş ($p=0,010$) olup böbrek yetmezliği oluşumunda hafif zincirin daha çok etkisi olduğunu destekler nitelikteydi.

MM kemik yıkımı ve rezorpsiyonu da dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla kalsiyum dengesini bozar. Bu durum hiperkalsemiye neden olur. Tedavi edilmedikçe hiperkalsemi,

nefrokalsinoza ve böbrek fonksiyon bozukluğuna ve sonunda böbrek yetmezliğine yol açar. Miyeloma hastalarında böbrek disfonksiyonu yaygındır. Bu çalışmada akut böbrek yetmezliği ile hastaneye yatırılan çoklu miyeloma hastalarında hiperkalsemi ve/veya nefrokalsinozun tedavisi için Hastalar (n = 7) tek veya iki intravenöz infüzyon olmak üzere bifosfanat aldı yüksek kan kalsiyum düzeylerini normale döndü. Böbrek fonksiyonu tüm hastalarda düzeldi ve 3/7 hastada normalleşti. Sonuç olarak, bi fosfanatın bu hasta popülasyonunda akut böbrek fonksiyonunu düzelten veya normale döndüren bir etkiye sahip olduğu sonucuna varıldı bu sonuç bizim çalışmamız destekler nitelikteydi.(102)

Hiperkalsemi MM hastalarında böbrek yetmezliği nedeni olup düzeltildiğinde böbrek yetmezliğinin azaldığı ve normale döndüğü görülmüş olup çalışmamızdaki; hiperkalsemi görülme oranı KBH evresinde gerileme olan grupta 21 hasta (%39,6), KBH evresinde gerileme olmayan grupta 10 (%17,5) hasta ile KBH evresinde gerileme olan grupta anlamlı düzeyde daha çok görüldü (p=0,010) ve literatür ile uyumlu bulundu.

Meletios A.,Dimopoulos ve arkadaşlarının yaptığı derlemede üçüncü basamak hastanelerden alınan birkaç seride, hastaların %50'sinde tedavi ile böbrek fonksiyonları geri dönmüşken,%10-15'inde ise renal replasman tedavisi (HD) gerekmiş olup çalışmamızla benzer sonuçlanmıştır .(103)

Bizim çalışmamızda MM ilişkili HD 12 (%10,8) hastada görülürken, 7 hastada (%6,3) aynı zamanda KBH ilişkili HD uygulandı. Diyalize giren hastaların 6'sı (%33,3) diyalizden kurtuldu, aynı zamanda diyalizden kurtulan hastaların mortalite oranı diyalize devam eden gruba göre daha düşüktü.

A. Padala ve arkadaşları da MM tedavisinde siklofosfamid, bortezomib ve deksametazon (VCD) veya lenalidomid, deksametazon (Rd) önerir. lenalidomid, bortezomib, deksametazon (RVD); lenalidomid, talidomid, deksametazon (VTD) kullanmış olup kliniğimizde kullandığımız kemoterapi rejimleri ile benzerdir. En sık kullanılan ajan bortezomib'dir ve hızlı etki başlangıcına sahiptir. Bu nedenle renal olarak dozlanmaz. Bununla birlikte, lenalidomid dozunun kreatinin klirensine göre ayarlanması gerekmektedir.(104)

Roussou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni tanı konmuş myelom hastalarında renal yetmezliği olanlarda, yeni ilaç içeren tedavilerin böbrek iyileşme oranını artırdığını

göstermektedir. Ayrıca bortezomib bazlı rejimlerin, özellikle şiddetli RI olan hastalarda, deksametazon veya IMiD temelli rejimlere kıyasla renal fonksiyonu daha yüksek bir derecede ve anlamlı olarak daha hızlı bir şekilde (tedavinin ilk döngüsü içinde) iyileştirebileceğini göstermiş olup, böbrek yetmezliği ile başvuran yeni tanı konmuş miyeloma hastaları için bortezomib bazlı rejimlerin tercih edilebileceğini söylemişlerdir. (105)

Bizim çalışmamızda da hastaların tanı anından tedavi sürecine kadar geçen sürede 0. Ay ve 12. Ay kreatinin ve GFR değerleri karşılaştırıldığında kemoterapi ile birlikte hastaların kreatinin değerlerinde düşme ve GFR’de yükselme gözlemlendi. Özellikle GFR<40 ml/dk grubunda tanı anından kreatinin değeri yüksek ve GFR daha düşük değerdeydi, çalışmamızda daha sonra GFR grupları arasında laboratuvar parametrelerinin zamana göre (tanı anı, 6.ay, 1.yıl) değişimleri between subjects repeated measures ANOVA testi ile incelendi. GFR grupları arasında zamana göre kreatinin ve IgG düzeylerindeki seyirler arasında anlamlı fark saptandı. GFR≤40 grubunda kreatininin tanı anı ve 6.ay arasındaki düşüşü GFR>40 grubundan anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p=0,002) (Şekil 6).

Bizim kliniğimizde de en sık seçilen kemoterapi türü 71 hasta (%64) ile VCD olup GFR≤40 ml/dk grubunda kemoterapi türü olarak VD’nin anlamlı olarak daha fazla tercih edildiği görüldü (p=0,033).

OKHN, multipl myelom tedavisinde sağkalımı uzatan en önemli faktörlerden biridir. Güncel tedavi yöntemlerinde, tanı anında yapılan değerlendirmede OKHN uygunluğu büyük bir öneme sahiptir. 2019 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, 26,986 hastanın sağkalımları dikkate alınarak dört gruba ayrıldığında, hastalar arasında OKHN öyküsü olanların sağkalım süreleri en kısa olanlardan en uzun olanlara doğru artmaktadır ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p<.001).(106) 2020 yılında yayınlanan bir başka çalışmada, OKHN tedavisi uygulanan multipl myelom hastalarında teşhisten sonraki üç yıl içinde erken mortalite oranlarının azaldığı, tam yanıt (CR) sürelerinin uzadığı ve CR elde edildikten sonra nüks oranının azaldığına dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, sonuçların hastaların yaş, risk grubu ve sitogenetik özelliklerine bağlı olarak farklılık gösterebileceği belirtilmiştir (107). Bir başka araştırmada, geleneksel kemoterapi tedavisi ile yüksek doz kemoterapi sonrası OKHN ile tamamlanan tedavi alan hastalar karşılaştırılmış ve OKHN uygulanan hastaların ortalama sağkalım süresinin daha uzun, 5

yıllık sağkalım oranının daha yüksek ve progresyonsuz sağkalım süresinin anlamlı olarak uzun olduğu saptanmıştır (108)

Bizim çalışmamızda da hastalar OKIT tedavisine göre “OKIT var” ve “OKIT yok” olmak üzere iki gruba ayrılıp veriler tekrar karşılaştırıldı. Yaş OKIT uygulanan grupta anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0,001$). Mortalite OKIT uygulanan grupta 15 (%35,7) hastada görülürken, OKIT uygulanmayan grupta 41 (%59,4) hastada görüldü. OKIT uygulanmayan grupta mortalite anlamlı düzeyde daha fazlaydı, ($p=0,015$) sağkalım süresi de OKIT uygulanmayan grupta 767 ± 557 gün, OKIT uygulanan grupta 1393 ± 779 gün ile OKIT uygulanmayan grupta anlamlı olarak daha kısa ($p=0,001$) olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Nüks OKIT uygulanmayan grupta 13 (%50) OKIT uygulanan grupta 25 (%89,3) hasta ile OKIT uygulanan grupta daha fazla görüldü. Aynı zamanda iki grup arasındaki laboratuvar parametreleri kıyaslandığında kreatinin tanı anı değeri gruplar arasında fark göstermezken, kreatinin 6.ay ve 12. Ay kreatinin değerleri OKIT uygulanmayan grupta anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,038$). OKIT grupları arası GFR tanı anı ve 6.ay değerleri anlamlı fark göstermezken, GFR 1. Yıl değeri OKIT uygulanan grupta $67\pm31,7$, OKIT uygulanmayan grupta $51,34\pm28,75$ değeri ile OKIT uygulanan grupta anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,013$). Hb tanı anı değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Ancak Hb 6.ay ve 1.yıl değerleri OKIT uygulanan grupta anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla $p=0,039$ ve $p=0,009$).

6. SONUÇ:

Multipl myelom, kür olasılığı düşük bir hastalıktır. Günümüzde mevcut tedavi seçenekleriyle sağkalım sürelerinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Tanı anında renal yetmezlik evresinin ileri bulunmasının sağ kalım ve mortaliteyi etkilediği düşünülmektedir. Hastaların tedavi yanıtı olarak kreatinin değerlerinde düşme, GFR değerlerinde yükselme görülmüştür ve aynı zamanda immunglobin değerlerinde doğru orantılı olarak kantitatif düşme görülmüştür. Böbrek yetmezliği evresinin gerilemesi tedaviye yanıt ile ilişkili bulunmuştur.

KBH evresi gerilemeyen grup ile gerileme olan grup arasında sağkalım süresi fark etmemiş olup KBH evresi kötüleşen grupta mortalite literatürün tersi olarak sonuçlanmıştır ancak bu durum hasta sayımızın az olması, tek merkezli klinik çalışma

yürütmemiz aynı zamanda hastaların çoğunda komorbiditelerin mevcut olması ve hastaların ölüm nedenlerinin tam olarak bilinmemesi nedenine bağlanmış olup daha çok kişi sayısının olduğu ,ölüm nedenlerinin net olarak bilindiği ayrıntılı klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. OKHN mortalite ve sağ kalım üzerine olumlu prognostik faktör olduğu bilinmekle beraber OKHN yapılan hastalarda böbrek yetmezliği evresi gerilemesi daha çok görülmüştür. Böbrek yetmezliği ile MM arasındaki ilişkinin daha net anlaşılabilmesi, kreatinin ve GFR değerinin tedaviye yanıt ve prognozu göstermede bir belirteç olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda böbrek yetmezliği evresi ile tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmış olup mortalite ile ilişki üzerine anlamlı sonuç saptanmamıştır.

7. KAYNAKÇA

1. Rajkumar V. Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma - UpToDate. In: UpToDate. 2019.
2. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008 Aug 5;22(8):1485–93.
3. Alexanian R. Renal Failure in Multiple Myeloma. *Arch Intern Med*. 1990 Aug 1;150(8):1693.
4. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jan;48(2):337–41.
5. Torra R, Blade J, Cases A, López-Pedret J, Montserrat E, Rozman C, et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol*. 1995 Dec;91(4):854–9.
6. Perspectives in Multiple Myeloma: Survival, Prognostic Factors and Disease Complications in a Single Centre Between 1975 and 1988. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1991 Jun;
7. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, Fraser E, Heaf J, de Meester J, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010 Apr 1;25(4):1200–6.
8. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Dec 20;23(36):9219–26.
9. Oncology Rajkumar NR| C. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2011;8:479–91. Available from: www.nature.com/nrclinonc

10. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2004 Oct 28;351(18):1860–73.
11. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016 Jan;91(1):101–19.
12. Kyle RA, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Jan 30;23(1):3–9.
13. Parkin DM, Bray F, Ferlay ; J, Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002*. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.55.2.74>
14. Becker N. Epidemiology of Multiple Myeloma. In 2011. p. 25–35.
15. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ MULTİPL MYELOM TANISI VE TEDAVİ KILAVUZ. (Galenos Yayınevi, Mart-2020).
16. Munshi, N. C., Longo, D. L. & Anderson, K. C. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19E.
17. Cardona-Benavides, I. J., de Ramón, C. & Gutiérrez, N. C. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cells* 10, 336 (2021).
18. *Harrison's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition* - Page 701 and Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD, Stephen L. Hauser, MD, J. Larry Jameson, MD, PhD, Joseph Loscalzo, MD, PhD ISBN 007-146633-9.
19. Landgren, O. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 113, 5412–5417 (2009).
20. Kyle, R. A. et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine* 354, 1362–1369 (2006).
21. Kyle, R. A. et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 356, 2582–2590 (2007).
22. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009 May 28;113(22):5418–22.
23. Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *Curr Probl Cancer*. 2009 Jan;33(1):7–64.
24. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. The Role of the Wnt-Signaling Antagonist DKK1 in the Development of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2003 Dec 25;349(26):2483–94.
25. Bruns I, Cadeddu RP, Brueckmann I, Fröbel J, Geyh S, Büst S, et al. Multiple myeloma-related deregulation of bone marrow-derived CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood*. 2012 Sep 27;120(13):2620–30.
26. https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=multiple%20myelom%20klinik&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
27. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jan;78(1):21–33.
28. Cline MJ, Berlin NI. Studies of the anemia of multiple myeloma. *Am J Med*. 1962 Oct;33(4):510–25.

29. Baz R, Alemany C, Green R, Hussein MA. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias. *Cancer*. 2004 Aug 15;101(4):790–5.
30. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*. 1975 Jan;50(1):29–40. PMID: 1110582.
31. Principal discussant: Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int*. 1995 Oct;48(4):1347–61.
32. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol*. 2000 Sep;65(3):175–81.
33. Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 1982 Sep;57(9):572–5. PMID: 6810030.
34. Schiff D, OBWCOJR. Schiff D, O'Neill BP, Wang CH, O'Fallon JR. Neuroimaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. *Cancer*. 1998 Oct 15;83(8):1593–601. PMID: 9781953.
35. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 1998 Apr;16(4):1613–24.
36. Angelova EA, Li S, Wang W, Bueso-Ramos C, Tang G, Medeiros LJ, et al. IgM plasma cell myeloma in the era of novel therapy: a clinicopathological study of 17 cases. *Hum Pathol*. 2019 Feb;84:321–34.
37. Gertz MA, Kyle RA. Hyperviscosity Syndrome. *J Intensive Care Med*. 1995 May 1;10(3):128–41.
38. Schütt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, Ebeling P, Müller S, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leuk Lymphoma*. 2006 Jan;47(8):1570–82.
39. Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Oct 15;49(8):1211–25.
40. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4701–5.
41. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Jul 11;
42. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):e302–12.
43. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Feb 20;33(6):657–64.
44. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538–48.
45. Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A, Ryan G, Seymour JF, Prince HM, et al. Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Before and After Definitive Radiation Therapy in Patients With Apparently Solitary

- Plasmacytoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2009 Jul;74(3):740–6.
46. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM*. 2007 Sep 19;100(10):635–40.
 47. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009 May 28;113(22):5418–22.
 48. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009 May 28;113(22):5412–7.
 49. Rajkumar S V, Gupta V, Fonseca R, Dispenzieri A, Gonsalves WI, Larson D, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013 Aug 21;27(8):1738–44.
 50. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jun 21;356(25):2582–90.
 51. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975 Sep;36(3):842–54.
 52. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022 Aug 23;97(8):1086–107.
 53. Hari PN, Zhang MJ, Roy V, Pérez WS, Bashey A, To LB, et al. Is the international staging system superior to the Durie–Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia*. 2009 Aug 26;23(8):1528–34.
 54. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 May 20;23(15):3412–20.
 55. Paquin AR, Kumar SK, Buadi FK, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. *Blood Cancer J*. 2018 Dec 11;8(12):125.
 56. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, 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. *The Lancet*. 2017 Feb;389(10068):519–27.
 57. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, 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. *The Lancet*. 2017 Feb;389(10068):519–27.
 58. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014 May 25;28(5):1122–8.

59. Vu T, Gonsalves W, Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, et al. Characteristics of exceptional responders to lenalidomide-based therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2015 Oct 23;5(10):e363–e363.
60. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):617–9.
61. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood*. 2012 Mar 1;119(9):2100–5.
62. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2009 Dec;84(12):1095–110.
63. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Sep 10;33(26):2863–9.
64. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, Pouli A, Michalis E, Delimpasi S, et al. High Serum Lactate Dehydrogenase Adds Prognostic Value to the International Myeloma Staging System even in the Era of Novel Agents. *Eur J Haematol*. 2010 Apr;no-no.
65. Bataille R, Brikman DB. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood*. 1992 Aug 1;80(3):733–7. PMID: 1638024.
66. Dimopoulos MA. High Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Marker for Drug Resistance and Short Survival in Multiple Myeloma. *Ann Intern Med*. 1991 Dec 15;115(12):931.
67. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, et al. Poor Mobilization of Hematopoietic Stem Cells—Definitions, Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome of Autologous Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010 Apr;16(4):490–9.
68. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2007 Sep 21;21(9):2035–42.
69. Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood*. 2009 Aug 27;114(9):1729–35.
70. van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, Nair B, Waheed S, Alsayed Y, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood*. 2010 Aug 26;116(8):1220–7.
71. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1996 Jul 11;335(2):91–7.

72. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1617–29.
73. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2014 Sep 4;371(10):895–905.
74. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 14;387(2):132–47.
75. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018 Feb 4;32(2):383–90.
76. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Sep;4(9):e431–42.
77. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J*. 2020 May 11;10(5):53.
78. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Nov 20;33(33):3921–9.
79. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2012 May 10;366(19):1759–69.
80. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691–5.
81. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar S V, Stewart AK, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*. 2008 Feb 1;22(2):231–9.
82. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1195–206.
83. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328–46.

84. Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, Coleman M, Rosiñol L, Sonneveld P, et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2008 Oct;143(1):46–53.
85. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jun 26;348(26):2609–17.
86. Rajkumar SV, Richardson P, San Miguel JF. Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2015 Aug 13;126(7):921–2.
87. Correlation between Clinical Factors and Prognosis in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2020 Jun 1;30(06):601–5.
88. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf ÅR, Björkholm M. Patterns of Survival in Multiple Myeloma: A Population-Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 May 20;25(15):1993–9.
89. Nair B, Waheed S, Szymonifka J, Shaughnessy Jr JD, Crowley J, Barlogie B. Immunoglobulin isotypes in multiple myeloma: laboratory correlates and prognostic implications in total therapy protocols. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(1):134–7.
90. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jan;78(1):21–33.
91. Landgren O, Giral S. MRD-driven treatment paradigm for newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jul 29;51(7):913–4.
92. Bladé J, Teresa Cibeira M, Fernández de Larrea C, Rosiñol L. Multiple myeloma. *Annals of Oncology*. 2010 Oct;21:vii313–9.
93. Landgren O, Rajkumar SV. New Developments in Diagnosis, Prognosis, and Assessment of Response in Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research*. 2016 Nov 15;22(22):5428–33.
94. Renal Insufficiency in newly-diagnosed multiple myeloma: analysis according to International Myeloma Working Group consensus statement.
95. Cheng J, Sun J, Zhao Y, Li X, Jiang Y, Lv R, et al. Cross-Sectional and Longitudinal Associations Between the Serum G\lobulin Level, and Renal Impairment and All-Cause Deaths in Chinese Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Front Oncol*. 2022 Jun 8;12.
96. Üsküdar Teke H, Başak M, Teke D, Kanbay M. Serum Level of Lactate Dehydrogenase is a Useful Clinical Marker to Monitor Progressive Multiple Myeloma Diseases: A Case Report. *Turkish Journal of Hematology*. 2014 Mar 15;31(1).
97. Shouval R, Teper O, Fein JA, Danylesko I, Shem Tov N, Yerushalmi R, et al. LDH and renal function are prognostic factors for long-term outcomes of multiple myeloma patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Sep 17;55(9):1736–43.

98. Lubo-Lesnichenko IF BSAKBMSLVP znachenie urovnia. [The prognostic significance of the beta 2-microglobulin level of the blood serum in multiple myeloma patients.
99. Qian Y, Bhowmik D, Bond C, Wang S, Colman S, Hernandez RK, et al. Renal impairment and use of nephrotoxic agents in patients with multiple myeloma in the clinical practice setting in the United States. *Cancer Med.* 2017 Jul;6(7):1523–30.
100. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal Failure in Multiple Myeloma. *Arch Intern Med.* 1998 Sep 28;158(17):1889.
101. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Nov 27;17(16):2165–77.
102. Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M, Bergner R. Ibandronate for the Treatment of Hypercalcemia or Nephrocalcinosis in Patients with Multiple Myeloma and Acute Renal Failure: Case Reports. *Acta Haematol.* 2006;116(3):165–72.
103. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2010 Nov 20;28(33):4976–84.
104. Anusha Vakiti; Sandeep A. Padala1; Prerna Mewawalla2.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499952/#:~:text=The%20prognosis%20depends%20mainly%20on,average%20survival%20of%203%20years.>
105. Roussou M, Kastritis E, Christoulas D, Migkou M, Gavriatopoulou M, Grapsa I, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res.* 2010 Oct;34(10):1395–7.
106. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol.* 2011 Jul;12(7):617–9.
107. Nishimura KK, Barlogie B, van Rhee F, Zangari M, Walker BA, Rosenthal A, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020 Jan 28;4(2):422–31.
108. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 1996 Jul 11;335(2):91–7.