

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

**MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA BİFOSFONAT
KULLANIMININ TEDAVİ YANITI VE TOPLAM SAĞKALIM
ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Serhat GÖÇÜNCÜ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa MERTER**

**ELAZIĞ
2021**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa MERTER Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım tüm Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nın kıymetli öğretim üyelerine ve birlikte çalıştığım değerli meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma aşamasında bana her fırsatta yardımcı olan, yol gösteren, değerli zamanını bana ayıran tez danışman hocam Hematoloji BD Dr. Öğr. Üyesi Mustafa MERTER' e teşekkürü borç bilirim.

Son olarak kendilerinden fedakarlık yaparak okumamı sağlayan, beni bugünlere getiren, varlıklarını her daim hissettiğim annem Hatice GÖÇÜNCÜ' ye ve babam Sahip GÖÇÜNCÜ' ye, kardeşlerime ve asistanlık süresince yalnız bırakmak zorunda kaldığım, desteğiyle her anımda yanımda hissettiğim hayat arkadaşım, eşim, canım Miray GÖÇÜNCÜ' ye ve en değerli varlıklarım, yaşama sevinçlerim, çocuklarım Muhammed Ali ve Karan' a çok teşekkür ederim.

Dr. Serhat GÖÇÜNCÜ

ÖZET

Multipl Myeloma, kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu, serum veya idrarda monoklonal protein bulunması ve bu monoklonal proteinle ilişkili uç organ hasarı ile karakterize neoplastik bir plazma hücre hastalığıdır. Bifosfonatlar kalsiyum kristallerine yüksek afiniteye sahip olan pirofosfat analoglarıdır. Bifosfonatların kalsiyuma afiniteleri nedeniyle kalsiyum içeren özellikle rezorbsiyon bölgesindeki hidroksiapatit kristallerine hızlı bir şekilde bağlanırlar. Bu sayede kemik rezorbsiyonunu engellerler. Biz bu çalışmada Multipl Myelom hastalarında bifosfonat kullanımının tedavi yanıtı ve toplam sağkalım üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu retrospektif gözlemsel çalışmaya 18 yaş ve üzerinde multipl myeloma tanısı almış, son 10 yılda Fırat Üniversitesi Hastanesi Hematoloji kliniğinde takip edilen tüm hastalar dahil edilmiştir. Hastaların uç organ tutulumları, tanı ve takiplerindeki laboratuvar parametreleri, bifosfonat kullanım durumları (süre ve doz), aldığı tedaviler, yanıt durumları ve sağkalımları araştırılmıştır.

Çalışmamıza doksan bir hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, bifosfonat alma durumu, ISS evrelemesi, LDH düzeyi, CRAB bulguları, IG alt tiplerine bakıldı. ISS evrelemeleri arasında ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,004$). Kreatinin kategorileri arasında ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,049$). LDH seviyesi normal olanların sağkalım süresi LDH seviyesi yüksek olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Bifosfonat alma durumu ve IG alt tipleri arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). LDH seviyesi normal olanların progresyonsuz sağkalım süresi LDH seviyesi yüksek olanların progresyonsuz sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,01$). ISS kategorisi, bifosfonat alma durumu, kreatinin kategorisi ve IG alt tipleri arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Çalışmamızda MM hastalarında bifosfonat kullanımının hastaların OS ve PFS'ye etkisi bulunmamıştır. ISS evresi arttıkça OS azalmış olarak bulundu ancak PFS'nin etkilenmediği gözlemlendi. Böbrek yetmezliğinin OS üzerine negatif etkisi saptandı, PFS üzerine etkisi saptanmadı. LDH düzeyinin hem OS hem PFS üzerine etkisi görüldü. LDH düzeyinin artışı sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü.

Anahtar kelimeler: Multipl myeloma, bifosfonat, LDH, CRAB

ABSTRACT

THE EFFECT OF BISPHOSPHONATE USE ON TREATMENT RESPONSE AND OVERALL SURVIVAL IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Multiple Myeloma is a neoplastic plasma cell disease characterized by clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow, presence of monoclonal protein in serum or urine, and end-organ damage associated with this monoclonal protein. Bisphosphonates are pyrophosphate analogs with high affinity for calcium crystals. Due to the affinity of bisphosphonates for calcium, they bind rapidly to calcium-containing hydroxyapatite crystals, especially in the resorption zone. In this way, they prevent bone resorption. In this study, we aimed to investigate the effect of bisphosphonate use on treatment response and overall survival in patients with Multiple Myeloma.

In this retrospective observational study, all patients aged 18 years or older who were diagnosed with multiple myeloma and followed in the Hematology clinic of Firat University Hospital in the last 10 years were included. End organ involvement, laboratory parameters in diagnosis and follow-up, bisphosphonate use (duration and dose), treatments, response status and survival were investigated.

Ninety-one patients were included in our study. Patients' age, gender, bisphosphonate intake, ISS staging, LDH level, CRAB findings, IG subtype were evaluated. There was a significant difference in mean survival times between ISS staging ($p=0,004$). There was a significant difference between the creatinine categories in terms of mean survival times ($p=0,049$). The survival time of those with normal LDH levels was found to be significantly higher than those with high LDH levels ($p=0,007$). There was no significant difference in survival between bisphosphonate intake status and IG subtypes ($p>0,05$). The progression-free survival time of patients with normal LDH level was found to be significantly higher than progression-free survival time of patients with high LDH level ($p=0,01$). There was no significant difference in progression-free survival between the ISS category, bisphosphonate intake status, creatinine category, and IG subtypes ($p>0,05$).

In our study, the use of bisphosphonates in MM patients did not have an effect on OS and PFS of the patients. OS was found to decrease as ISS stage increased, but

PFS was not affected. A negative effect of kidney failure on OS was detected, but no effect on PFS.

It was observed that the increase in LDH level negatively affected survival.

Keywords: Multiple myeloma, bisphosphonate, LDH, CRAB



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Multipl Myelom	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.2. Tanım	2
1.1.3. Epidemiyoloji	3
1.1.4. Etyoloji	3
1.1.5. Patogenez	3
1.1.6. Klinik Bulgular	4
1.1.7. Laboratuvar	5
1.1.8. Tanı Kriterleri	5
1.1.9. Evreleme ve Prognoz	7
1.1.10. Radyoloji	9
1.1.10.1. Radyografi	9
1.1.10.2. Bilgisayarlı Tomografi	9
1.1.10.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	10
1.1.10.4. PET-BT	10
1.1.11. Tedavi	11
1.1.11.1. Otolog Kök Hücre Nakil Adayı Hastalarda Tedavi	13
1.1.11.2. Otolog Kök Hücre Nakli Adayı Olmayan Hastalarda Tedavi	14
1.1.11.3. Relaps Refrakter Multipl Myelom’da Tedavi	14
1.1.12. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	15
1.1.12.1. Tam Yanıt (CR)	15
1.1.12.2. Mükemmel Tam Yanıt (sCR – stringent CR)	16

1.1.12.3. Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR)	16
1.1.12.4 Kısmi Yanıt (PR)	16
1.1.12.5. Stabil Hastalık	16
2.1.12.6. Minimal Yanıt	16
2.1.12.7. Progresif Hastalık	17
1.1.12.8. Relaps	17
1.2. Bifosfonatlar	17
1.2.1. Bifosfonatların Genel Özellikleri	17
1.2.2. Bifosfonatların Kullanım Endikasyonları	18
1.2.3. Multipl Myelomda Bifosfonat kullanımı	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	20
2.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Metodu	20
2.2. Çalışmaya katılma kriterleri	20
2.3. Çalışmadan dışlanma kriterleri	20
2.4. İstatistiksel Analizler	20
3. BULGULAR	21
4. TARTIŞMA	25
5.KAYNAKLAR	34
6. ÖZGEÇMİŞ	46

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Myelom Tanımlayıcı Olaylar	6
Tablo 2.	Myelom Tanımlayıcı Olaylar	6
Tablo 3.	MGUS, SMM ve MM Tanı Kriterleri	7
Tablo 4.	Durie-Salmon (DS) evrelendirme sistemi	8
Tablo 5.	Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	8
Tablo 6.	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)	8
Tablo 7.	Myelom tedavisinde kullanılan ajanlar	11
Tablo 8.	Bifosfonatların kullanım alanları, içerikleri, dozajları ve kullanım yolları	19
Tablo 9.	Yaş ve cinsiyet oranları	21
Tablo 10.	Tanı anındaki Yaşı	21
Tablo 11.	IG alt tipleri	22
Tablo 12.	Tanı anındaki ISS evreleri	22
Tablo 13.	LDH medyan değeri	22
Tablo 14.	Tanı anındaki LDH seviyesi ve medyan değeri	22
Tablo 15.	Tanı anındaki CRAB bulguları	22
Tablo 16.	Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	23
Tablo 17.	Genel sağkalım ve çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması	23

KISALTMALAR LİSTESİ

ALE	: Alendronat
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BJP	: Bence Jones Proteini
BP	: Bifosfonat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD-4	: Cluster of Differentiation 4
CD-56	: Cluster of Differentiation 56
CEP	: Siklofosfamid-Etoposid-Sisplatin
CR	: Tam Yanıt
CRAB	: Kalsiyum, Böbrek Yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı
CRD	: Siklofosfamid-lenalidomid-deksametazon
CTD	: Siklofosfamid-thalidomid-deksametazon
C-VAD	: Siklofosfamid-vinkristin-doksorubisin-deksametazon
DS	: Durie/Salmon
DT-PACE	:Deksametazon-thalidomid-sisplatin-doksorubisin-siklofosfamid-etoposid
ECOG	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
ETİ	: Etidronat
FLC	: Serbest Hafif Zincir
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimülan Faktörü
Hgb	: Hemoglobin
HZ Kappa	: Hafif zincir kappa
HZ Lambda	: Hafif zincir lambda
IG	: Immünglobulin
IGF	: İnsülin Büyüme Faktörü
IMiD	: İmmünmodulator İlaçlar
IMWG	: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
IL-6	: İnterlökin-6
IL-1 Y	: İnterlökin-1 Y
ISS	: Uluslararası Skoring Sistemi

İBA	: İbandronat
KRd	: Karfilzomib-lenalidomid-deksametazon
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MDE	: Myelom Tanımlayıcı Olaylar
MGUS	: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati
MM	: Multipl Myelom
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
M proteini	: Monoklonal Protein
MR	: Minimal Yanıt
MP	: Melfalan-prednizon
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NDMM	: Yeni tanı almış multipl myelom
OAF	: Osteoklast Aktivate Faktör
OS	: Genel Sağkalım
PAD	: Bortezomib-doksorubisin-deksametazon
PAM	: Pamidronat
PD	: İlerleyici Hastalık
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PR	: Kısmi Yanıt
RD	: Lenalidomid-deksametazon
R-ISS	: Yenilenmiş Uluslararası Skarlama Sistemi
RİS	: Risedronat
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
SD	: Stabil Hastalık
SMM	: Smoldering Multipl Myelom
Strignent CR – sCR:	Mükemmel Tam Yanıt
TİL	: Tiludronat
VAD	: Vinkristin-doksorubisin-deksametazon
VCD	: Bortezomib-siklofosamid-deksametazon
VD	: Bortezomib-deksametazon

VDT	: Bortezomib-thalidomid-deksametazon
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VGPR	: Çok İyi Kısmi Ynıt
VLA 4-5	: Very Late Antijen 4-5
VRD	: Vortezomib-lenalidomid-deksametazon
VTD	: Bortezomib-thalidomid-deksametazon
ZA	: Zoledronik asit



1. GİRİŞ

Multipl Myeloma, kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu, serum veya idrarda monoklonal protein bulunması ve bu monoklonal proteinle ilişkili uç organ hasarı ile karakterize neoplastik bir plazma hücre hastalığıdır. Plazma hücreleri genellikle monoklonal immünoglobulinler veya immünoglobulin hafif zincirleri sekrete ederler (M proteini). Normal immünoglobulin sentezi bozulmuştur. Nadir olgularda serum ve idrarda monoklonal M proteini tespit edilemeyebilir (non-sekretuar). Kemik iliğinde plazma hücrelerini çevreleyen mikroçevrenin hastalık patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (1).

Bifosfonatlar osteoklastik aktivitenin spesifik inhibitörleridir ve malignite ile birlikte olan hiperkalsemi tedavisinde etkilidirler. Bifosfonatlar, hidroksiapatit kristallerine bağlanan hidroliz edilemeyen inorganik pirofosfat analoglarıdır. Kemik rezorpsiyonu işlemi sırasında serbestleşirler. Serbestleşen bifosfonatlar osteoklast hücresinin aktivitesinin ve yaşamasının inhibisyonuna yol açacak şekilde osteoklastlar tarafından hücre içine alınırlar. Hücre içine giren bifosfonatlar osteoklastlar için sitotoksiktir. Bifosfanatlar osteoklastların aktivitesini ve canlılığını sürdürebilmesi için gerekli intrasellüler iletişim yollarına zarar verirler. Zoledronik asit, pamidronat ve ibandronat gibi, daha yeni, nitrojen içeren bifosfonatların benzersiz bir etki mekanizması vardır. Etidronat ve klodronat gibi nitrojen içermeyen ilk jenerasyon bifosfonatlara göre daha yüksek klinik etkinlikleri vardır (2). Zoledronik asit gibi bifosfonatlar, miyelom ve kemikte yerleşik diğer kanserlerle ilişkili litik kemik hastalığı ve hiperkalsemi tedavisinde kullanılan bir antirezorptif ilaç sınıfıdır (3). Bifosfonatlar anjiogenezin inhibisyonu(4) ve T hücresinin aktivasyonu yoluyla antitümör etkiler gösterebilirler (5). Kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu, rezorpsiyon sırasında kemik matriksinden serbest bırakılan veya doğrudan osteoklastlar tarafından salınan tümör büyümesi ve hayatta kalma faktörlerinin seviyelerinde bir azalma yoluyla kemik iliği mikro ortamını değiştirir (6, 7).

Daha önce yapılan prelinik in vitro ve in vivo çalışmalarda bifosfonatların myelomayı yönlendirici sinyal yollarında negatif etkiler olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (8, 9). Biz de kendi kliniğimizde kemik tutulumu nedeniyle bifosfonat (zoledronik asit) alan hastalarda bifosfonat kullanımının tedavi yanıtı ve toplam sağkalım üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

1.1. Multipl Myelom

1.1.1. Tarihçe

Bence Jones proteini (BJP) ilk olarak Londra' daki bir hastanede bir hastada tanımlandı. 1845' te göğüs, sırt ve pelviste sürekli ağrısı olan hastanın idrarını Dr. Henry Bence Jones test etti ve içinde nitrik asit eklenmesiyle çökeltilen bir madde buldu. Bu hasta öldükten sonra, sternumun yanı sıra omurganın çeşitli kısımlarının yumuşak ve kırılğan olduğu, kemikte çok sayıda hemorajik boşluk bulunduğu saptandı. Bence Jones Proteinleri, 1880' de Dr. Fleischer tarafından kullanıldı (10,11). 1939' da Longsworth tarafından multipl miyelomu incelemek için ilk kez elektroforez uygulandı. 1953' te Grabar ve Williams, multipl miyelomlu hastalarda gama bölgesinde görülen klasik "M spike" ye yol açan, bazik jel elektroforezinde saptanamayan küçük monoklonal hafif zincirlerin saptanmasını artıran immünfiksasyon ve doğrudan immünoelektroforez yöntemlerini ilk kez tanımladılar. 1956' da Korngold, BJP' nin iki sınıfını tanımladı: Kappa ve Lambda hafif zincirleri. 1962 yılında Dr. Edelman ve Dr. Porter, antikörlerin kimyasal yapısını aydınlatma konusunda çalışmalar yaptılar. Multipl miyelomlu belirli bir hastanın M-spike' si ağır ve hafif zincirlere ayrıldı. Edelman, bu M-spike' ın hafif zincirlerinin, hastanın idrarında salgıladığı BJP ile aynı olduğunu gösterdi. 1967' de Dr. Putnam, farklı BJP' nin farklı peptit dizilerine sahip olduğunu gösterdi (11).

1.1.2. Tanım

Multipl miyelom (MM), esas olarak kemik iliğinde bulunan plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Önemi bilinmeyen monoklonal gamopatiden plazma hücreli lösemiye kadar uzanan bir hastalık yelpazesinin parçası olan bir malignitedir (12, 13). MM, kemik iliğinin dışında soliter plazmasitom veya ekstramedüller plazmasitoma olarak ortaya çıkar. MM, 40 yaşından sonra daha yaygın görülür. Semptomatik miyelom teşhisi serumda, idrarda veya her ikisinde de monoklonal protein (M-protein) bulunmasını gerektirir (12,14). MM' li kişilerin % 97' sinde M-proteini serumda, idrarda veya her ikisinde birden bulunur. Asemptomatik miyelom tanısı, serumda M-proteinin 30 g / L veya daha fazla ve kemik iliğinde % 10 klonal plazma hücrelerinin varlığını ve ilgili organ veya doku bozukluğu veya semptomlarının olmamasını gerektirir (12). MM' nin

en yaygın semptomları anemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, enfeksiyonlar ve kemik lezyonlarıdır. Hastaların çoğunda, miyelomun neden olduğu yavaş veya sabit ilerleyen kemik lezyonu (osteolitik lezyonlar) olabilir ve uzun kemiklerin kırılmasına veya omurgada kompresyon kırıklarına neden olabilir. Kemik ağrısı multipl miyelomda özellikle şiddetli sırt ağrısı şeklindedir.

1.1.3. Epidemiyoloji

Sıklığı ABD’ de yılda 3-4/100000 civarındadır (15). Tüm malignitelerin %1’ ini oluştururken hematolojik malignitelerin de %10’ unu oluşturur. Genellikle ileri yaşlarda görülmesine rağmen nadir de olsa genç yaşta da görülebilir. Ortalama görülme yaşı erkeklerde 69 iken kadınlarda ise 71’ dir. 40 yaş altında görülme sıklığı; tüm vakaların %5’ inden daha azını oluşturur. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1,5 kat daha fazla görülür (15). MM da yıllık ölüm oranı 4.1/100000, 5 yıllık sağ kalım oranı %28’ dir (16).

1.1.4. Etyoloji

MM’ un etyolojisi kesin olmamakla birlikte daha çok genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Myelom hastalarının birinci derece yakınlarında myelom riski artmıştır. Myelomla ilişkili çevresel faktörler içinde; iyonize radyasyona maruziyet, tarımla uğraşmış olma, metal işlerinde çalışma ve kötü sosyo-ekonomik koşullar yer alır (17, 18).

1.1.5. Patogenez

Myelom plazma hücre diskrazileri germinal merkez ya da post germinal merkez kaynaklı olabilirler. MM patogenezinde moleküler değişikliklerin yanında kemik iliği çevre ilişkileri de önemli rol oynamaktadır (19). Çevre stromal hücrelerden salgılanan IL-6 myelom plazma hücrelerinin büyümesinde antiapoptotik faktör olarak rol oynar. Stroma hücrelerinden IL-6 salınımına neden olan sitokinler; interlökin 1Y (IL-1Y), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), insülin büyüme faktörü’ (IGF) dür. VEGF, IL-6 salgılatırken aynı zamanda endotel hücrelerini proliferere ederek anjiogeneze neden olur (20). CD56, very late antijen 4-5 (VLA4-5) ve Y1 integrin gibi adhezyon molekülü denen sitokinleri plazma hücrelerinin çoğu tarafından salgılanır. Bu sitokinler stroma hücresinden IL-6 salınımına neden olurlar. Kemik iliği

matriksinden salgılanan hyaluronin ile de stroma hücresinden IL-6 salgısı olmaktadır. Bu şekilde stroma hücresi ve endotel kaynaklı IL-6, myelom hücresinin apoptozunu engelleyerek myelom hücresinin sayıca artmasını sağlar. CD56 aktif plazma hücrelerinin osteoblastlarla etkileşimi sonucu osteoblastların yapıcı etkisi durur ve yeni kemik oluşumu engellenir. Bunun sonucunda multipl myelomda osteoporoz oluşur. Myelom hücrelerinden salgılanan IL-1Y ile Y1 integrin, osteoklastları aktive ederek kemik yıkımına yani litik kemik lezyonların oluşumuna neden olurlar (20, 21).

1.1.6. Klinik Bulgular

MM tipik olarak sırt ve bel ağrısı, vertebralarda fraktür, kemiklerde litik lezyonlar, sitopeniler (anemi, trombositopeni, nötropeni), böbrek fonksiyonlarında bozukluk ve enfeksiyonlar ile ortaya çıkar (22). Kemik patolojileri %80' den fazla hastada görülmesine rağmen hastaların %50-60' ında patolojik olarak saptanır. Myelom hücrelerinin indüklediği Osteoklast Aktivatör Faktör (OAF) artışı sonucu osteoklastların aktive ve osteoblastların inhibe olmasıyla kemik lezyonları ortaya çıkar (23). Multipl myelomda monoklonal protein arttığından dolayı diğer gamaglobulinlerin üretiminde azalma izlenir sonuçta hipogamaglobulinemi meydana gelir. T hücre fonksiyonu normal olmasına rağmen CD-4 (cluster of differentiation 4) subgrubunda ve granülosit migrasyon hızında azalma izlenir. Tüm bu sebeplerden dolayı myelom hastalarında komplemanların fonksiyonunda bozukluk meydana gelir ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı yatkınlık ortaya çıkar (24). Anemi, böbrek fonksiyonlarının bozulması ve artmış sitokinlerin eritropoezi baskılaması sonucu gelişir. Tanı anında hastaların %65' ten fazlasında anemi görülür. Çoğu hastanın hemoglobin düzeyi 8 -10 g/dL arasındayken %10 hastada hemoglobin düzeyi 8 g/dl' nin altında saptanır (25).

Böbrek fonksiyon bozukluğu %25' e yakın hastada görülmektedir. Renal fonksiyon bozukluğunun en sık nedeni hiperkalsemi olmakla birlikte hafif zincir depo hastalığı, hiperürisemi, glomerüllerde amiloid birikimi, tekrarlayan enfeksiyonlar, ağrı palyasyonu için kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve myelom hücrelerinin renal infiltrasyonu gibi diğer nedenler de etyolojide rol oynamaktadır (24).

Multipl Myelom hastalarında M proteini artışına bağlı hiperviskozite semptomları görülebilir. Bunlar nörolojik bozukluklar, görme bozuklukları, kanamaya eğilim, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve baş ağrısıdır (26).

1.1.7. Laboratuvar

Multipl myelom hastalarının tanı anında %78' inde normokrom normositer anemi (Hb<12 gr/dl) görülür. Periferik yaymada rulo formasyonu %50' den fazla hastada görülür. Eritrosit sedimentasyon hızı %84 hastada >20 mm/saat iken üçte birinde >100 mm/saattir. Lökopeni (beyaz küre sayısı <4000/mm³) hastaların %29' unda görülürken, trombositopeni (trombosit <100.000/mm³) hastaların %5' inde görülür (27).

Myelomda tanısall bulguların en önemlisi serum ve idrarda monoklonal bir M proteininin gösterilmesidir. İdrar immünfiksasyonda M proteini yaklaşık %75 hastada gözlenirken serum protein elektroforezinde lokalize band veya pik %82 hastada gözlemlenmiştir (27).

Serumda M proteinleri %51 IgG, %21 IgA, %16 hafif zincir, %2 IgD, %2 biklonal, %0.5 IgM görülürken nonsekretuar hastaların %7'sinde görülür. Myelom hastalarında kappa hafif zinciri lambda hafif zincirine göre 2 kat daha fazla görülür. Nonsekretuar myelomda hafif zincir olmadığından myelom böbreği görülmezken; hafif zincir salgılayan myelomda böbrek yetmezliği diğer myelom alt gruplarına göre daha fazla görülür (27). Myelom tanısı kemik iliğinin incelenmesiyle doğrulanırken kemik iliği tutulumu diffüz olabileceği gibi fokal de olabilir. Bundan dolayı myelom hastalarının bazılarında kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tekrar yapılırken bazı hastalarda ise multipl alanlardan biyopsi yapılır. Plazma hücrelerindeki monoklonal immünglobulinler immünperoksidaz boyama ile tanımlandığından diğer birçok hastalıktan bu özelliğiyle ayrılır (28).

1.1.8. Tanı Kriterleri

MM tanısı 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından yenilenmiştir. Yenilenen bu tanımlayıcı olayların hepsine Myelom Tanımlayıcı Olaylar [Myelom Defining Events (MDE)] denilmiştir (Tablo 1) (Tablo 2) (29).

Tablo 1. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (29)

SLiM Kriterleri
(S) Kemik iliği plazma hücre oranı > %60,
(Li) Etkilenen/etkilenmeyen serbest hafif zincir oranı > 100
(M) Tüm vücut MRG’ de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.

Tablo 2. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (29)

CRAB belirti ve bulguları
(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’ nın 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: Direkt grafi, tüm vücut BT veya PET-BT’ de 5 mm veya daha büyük, bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması.

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) ve Mayo Kliniği plazma hücresi proliferatif hastalıklarının tanısında benzer kriterler oluşturmuşlardır. Plazma hücresi proliferatif hastalıkları diğer plazma hücresi hastalıklarına göre daha az sayıda klonal plazma hücre yükü ve düşük monoklonal proteinle karakterize olan asemptomatik dönem olan önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS) ile başlar (30).

MGUS, immunglobulin < 3 g/100 ml ve < %10 kemik iliği plazma hücresi ve hedef organ hasarının olmamasıyla tanımlanmaktadır. Başka nedene bağlı olmayan böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, anemi ve kemik lezyonu varsa hedef organ hasarı gelişmiş demektir. M protein varlığı , %1- %2 hastada serum ve idrarda görülebilir. M proteini nonsekretuar myelom dışındaki tüm myelomda karakteristiktir. Semptomatik miyelom yani MM altta yatan plazma hücre proliferasyonuna bağlı ortaya çıkan hedef organ hasarı varlığıyla MGUS ve SMM (smoldering veya asemptomatik miyelom)’

dan ayrılmaktadır. MGUS ve SMM tedavi gerektirmez bu nedenle MM bu iki hastalıktan mutlaka ayırt edilmelidir (31).

Tablo 3. MGUS, SMM ve MM Tanı Kriterleri (31)

MGUS	SMM (Aseptomatik)	MM (Aktif veya Semptomatik)
-Serum monoklonal protein < 30 gr/L	-Serum monoklonal protein $\geq$ 30 gr/L ve/veya	-Kemik iligi plazma hücresi $\geq$ %10
-Kemik iligi plazma hücresi <%10	-Kemik iligi plazma hücresi klonu $\geq$ %10	-Serum ve veya idrarda monoklonal protein varlığı
-Baska bir B hücre kronik lenfoproliferatif hastalığının olmaması	-Organ ve doku hasarının olmaması	-Kemik iligi plazma hücre klonu veya plazmositoma
-Organ ve doku hasarının olmaması		-Organ veya doku hasarı

3.1.9. Evreleme ve Prognoz

Bin dokuz yüz yetmiş' lerin başında MM' da Durie/Salmon (DS) evreleme sistemi (Tablo 4) denilen evreleme sistemi kullanılmaya başlanmıştır. Bu evreleme sisteminde hemoglobin, kalsiyum, monoklonal protein, kemik lezyonlarının sayısı ve kreatin gibi çeşitli değişkenler kullanılmıştır. Bu evreleme sisteminde değerlendirmenin gözlemciye bağlı olması, litik kemik lezyonlarının değerlendirilmesindeki zorluklar gibi birçok problemten dolayı yeni bir evreleme sistemine gerek duyulmuştur (32). Serum albümini ve beta2 mikroglobulin düzeylerinin baz alındığı 2005 yılında tanımlanmış evreleme sistemi Uluslararası Evreleme Sistemidir (ISS) (Tablo 5). LDH (Laktat dehidrogenaz) ve FISH (Floresan in situ hibridizasyon) ile belirlenen aynı zamanda sitogenetik anormallikleri de kapsayan yeni bir evreleme sistemi olan Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) (Tablo 6) geliştirilmiştir (32-34).

Tablo 4. Durie-Salmon (DS) evrelendirme sistemi (35)

Evre	I	II	III
	Aşağıdakilerin tümü: -Hemoglobin düzeyi >10 g/dL -Normal serum kalsiyumu -Kemik röntgeninde normal kemik yapısı veya sadece soliter kemik plazmasitomu -Düşük M-bileşeni üretim hızı: IgG değeri <5 g/dL IgA değeri <3 g/dL İdrar hafif zincir <4g/24 saat	Evre I ve III'e uymayan bulguların varlığı	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası: -Hemoglobin düzeyi <8,5 g/dL - Serum kalsiyum düzeyi >12 mg/dL -Yüksek M-bileşeni üretim hızı: IgG değeri >7 g/dL IgA değeri >5 g/dL İdrar hafif zincir >12 g/24 saat

Alt sınıflama:

A: serum kreatin düzeyi <2 mg/dL

B: serum kreatin düzeyi ≥2 mg/dL

Tablo 5. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) (33)

Evre	I	II	III
	Serum β2 mikroglobulin düzeyi <3,5 mg/L ve serum albümin düzeyi ≥3,5 g/dL	ISS evre I ve evre III ölçütlerinin sağlanmaması	Serum β2 mikroglobulin düzeyi ≥5,5 mg/L
Ortanca genel sağkalım	62 ay	44 ay	29 ay

Tablo 6. Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) (33)

Evre	I	II	III
	ISS evre I ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH	R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması	ISS evre III' e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler (del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı) ya da yüksek LDH varlığı
Ortanca genel sağkalım	Ortanca sağkalıma erişilememiş	83 ay	43 ay

Avrupa' da yapılan bir çalışmada, MM hastalarında 5 yıllık sağkalım 1997-1999' da %29.8 iken, 2006-2008' de bu oran artarak %39.6' ya yükselmiştir. Sağkalımda görülen bu olumlu gelişmelere rağmen tedaviye yanıt kişiler arasında farklılık göstermektedir. Hastaların %10' u tanının ilk yılında çeşitli nedenlerle kaybedilirken tedavi edilen bazı hastalarda 10 yıla kadar progresyonsuz sağkalım izlenmiştir. Mortalite genellikle myelomun ilerlemesine, kötü sitogenetik etkiye ve komorbid faktörlerin olumsuz etkilerine bağlanmaktadır (36).



Yaş ve kırılabilirlik tedavi prognozunda etkili faktörlerdir. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) yaşam kalitesi indeksinin 2 ve üzerinde olması, hastanın yaşının 50' nin üstünde olması kötü prognoz açısından birer risk faktörleridir. IMWG tarafından geliştirilen kırılabilirlik skoruna göre kırılabilir saptanan hastaların ortalama sağkalımı %57 iken, dinç kategoride yer alan hastaların ortalama sağkalımı %84' lere çıkmaktadır. Prognoza etkisi olduğu düşünülen bir diğer faktör ekstramedüller tutulumdur. Ekstramedüller tutulumun olduğu hastaların tutulumu olmayan hastalara göre sağkalımları daha kısa bulunmuştur (37).

Hiperdiploidi ve translokasyon t(11,14) iyi prognozu gösterirken hipodiploidi, t(4,14), t(14,16), 17q delesyonu ve 13q delesyonu kötü prognoz göstergeleridir (32, 37, 38).

1.1.10. Radyoloji

1.1.10.1. Radyografi

Multipl myelom hastalarında tanıda ilk tetkik olarak radyografi kullanılmaktadır. Bunlar anteroposterior ve lateral vertebra grafileri, lateral kafa grafisi, anteroposterior pelvis grafisi ve uzun kemiklerin grafisidir (39). Multipl myelomun radyografi bulgusunda uzun kemiklerde yaygın osteolitik değişiklikler gibi farklı görünümde lezyonlar görülebilirken kafatasında ve yassı kemiklerde osteolitik, zımba deliği şeklinde, kenarında sklerozun izlenmediği, keskin sınırlı lezyonlar görülebilir (40, 41).

Radyografide litik lezyonların görülebilir olması için kemik mineral dansitesinde %30-50 oranında azalma olması gerekir. Bundan dolayı erken evredeki küçük fokal lezyonlar grafide atlanabilir (42, 43). Radyografinin bu özelliklerinden dolayı erken evre myelom hastalarının tanılarının atlanmasına ve tedavilerinin gecikmesine neden olmaktadır (44).

1.1.10.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi, radyografide izlenemeyen litik lezyonları saptamada, fraktür riskini değerlendirmede ve kompresyon fraktürünün karakterizasyonunu yapmada radyografiden daha üstündür. Ayrıca radyografide kemiklerin süperpoze olması nedeniyle değerlendirilemeyen kemik tutulumunu değerlendirmeye de katkı

sağlar (41, 45). Multipl myelomda zımba deliği şeklinde "punched out" litik lezyonları, yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği ekspansil lezyonlar, diffüz osteopeni, patolojik fraktürler ve osteosklerozis gibi bulgular BT' nin tipik bulguları arasındadır (46).

1.1.10.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Ekstraaksiyel bölge ve spinal bölgede myelomun fokal veya diffüz lezyonlarını göstermede en duyarlı yöntem MR' dır (47). MR, hastalığın kemik iliği içindeki yayılımını değerlendirmede iyi bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca MR ın prognostik değeri de bulunmaktadır. MR' da izlenen lezyon sayısı ve tutulum paterni, tedaviye yanıt ve hastaların beklenen ortalama yaşam süresi ile yakından ilişkilidir. MR' ın hastalığın prognozunu göstermedeki üstünlüğü nedeniyle Durie/Salmon PLUS evreleme sistemi içerisinde yerini almıştır (48). MR da tipik olarak görülen myelom lezyonları T1A sekansında hipointens T2A sekansı ile STIR'da hiperintens ve kontrastlı incelemelerde boyanma gösteren lezyonlardır. MR' ın görüntüleme duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü iyi değildir. MR görüntülemelerinde iyi değerlendirilemeyen kosta, sternum ve kafatası gibi kemiklerin yeni teknolojik gelişmelerle yüksek çözünürlük ve kalitede değerlendirilebilmesi amaçlanmaktadır (49).

1.1.10.4. PET-BT

Tümör hücrelerindeki artmış metabolik aktiviteyi 18-FDG gibi işaretlenmiş radyofarmotik ajanlarla gösteren PET-CT, aynı zamanda myelom hastalarında aktif hastalığın yaygınlığını değerlendirmede, ekstramedüller tutulumu ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilen bir yöntemdir. Ayrıca soliter plazmositomlu olgularda erken evrede kemik iliği tutulumunu da gösterebilir (49, 50).

PET-BT' nin nekrotik doku ve radyoterapiye bağlı skar dokusunun ayrımında, hipermetabolik intramedüller ve ekstramedüller lezyonları değerlendirmede ayrıca kemik iliği tutulumunu göstermede katkısı vardır (51). Lezyonları saptamada %85 sensitivite ve %92 özgüllük oranı vardır (50). Hastalığın tanı anındaki yaygınlığını değerlendirmede faydalıdır (52).

Diffüz kemik iliği infiltrasyonunu göstermede ve 10 mm’ den küçük lezyonlarda PET-CT’ nin duyarlılığı düşüktür. Ayrıca tedavi öncesi evrelemedeki duyarlılığı tedavi sonrası evrelemedeki duyarlılığından daha yüksektir (39).

1.1.11. Tedavi

Yeni tanı myelom hastalarının tedavisini belirlemede atılacak ilk adım hastanın otolog kök hücre nakli adayının olup olmadığını belirlemektir. Genç ve nakle uygun hastalarda tercih edilecek ilk tedavi yöntemi yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog kök hücre naklinin yapılmasıdır. On iki aydan daha uzun süre remisyonunda kalan ve sonradan relaps gelişen hastalarda ikinci defa otolog kök hücre nakli yapılmalıdır (29). Otolog kök hücre nakli tam yanıt oranlarını arttırırken aynı zamanda progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalımı da arttırır (53). 65 yaşını geçmemiş genç hastalar ile 65 yaşını geçmiş ancak performansı ve organ fonksiyonları yeterli olan hastalar nakil için adaydır. Tanı anında nakle uygun olmayan hastalar birkaç kür kemoterapi ile nakle uygun hale getirilebilir.

Tablo 7. Myelom tedavisinde kullanılan ajanlar (54)

İmmünmodulator ajanlar	Talidomid, Lenalidomid, Pomalidomid
Proteozom inhibitörleri	Bortezomib, Karfilzomib, İksazomib
Monoklonal antikorlar	Daratumumab, Elotuzumab
Alkilleyici ajanlar	Siklofosfamid, Melfalan
Histon deasetilaz inhibitörü	Panobinostat
Antrasiklinler	Doksorubisin
Steroidler	Deksametazon, Prednizolon

İmmünmodulator ajanlar: Glutamik asit sentetik türevi olan talidomid analoglarından oluşurlar. Etkilerini Tümör nekrozis faktör α ’ yı (anti-TNF α) inhibe ederek gösterirler. TNF α ’yı inhibe etmeleri sonucunda anti-anjiogenik ve anti-inflamatuar etki gösterirler. Ayrıca bu ajanların T helper 1’ i uyardığı ve tümör-mikroçevre etkileşimini de engellediği saptanmıştır (55).

Proteozom inhibitörleri: NF- κ B (Nükleer faktör kappa B) bir transkripsiyon faktörü olup hücre proliferasyonunu arttıran ve hücre apoptozisini engelleyen bir çok geni uyardığı saptanmıştır. 26S proteozom, NF- κ B’ yi inhibe eden proteinin

yıkımından sorumludur. Proteozom inhibisyonu sonucunda NF- κ B düzeyinde azalma gerçekleşir. Proteozom inhibitörlerinin NF- κ B' yi azaltmasının yanında hücre adezyonunu, hücre migrasyonunu ve angiogenezi engellediği görülmüştür (56).

Histon deasetilaz inhibitörü: Histonların asetile formda kalmasını sağlayarak gen ifadelerini değiştirir. Kanser hücresinin apoptozunu sağlayarak bu hücrelerinin proliferasyonunu durdurduğu saptanmıştır (57).

Monoklonal antikorlar: MM hücrelerinin spesifik yüzey antijenlerine bağlanarak antikor ve komplemana bağımlı hücresel sitotoksisiteyi ve antikora bağlı fagositoz yoluyla hücre ölümünü sağlarlar (58).

Alkilleyici ajanlar: Deoksiribonükleik asit molekülüne bir alkil grubu ekleyerek çift sarmalın yapısını bozarlar ve kanser hücrelerinin apoptozunu sağlarlar (58).

Steroidler: MM tedavisinin hemen her basamağında yer alırlar. Myelom hücrelerinde IL-6 inhibisyonuna, kaspaz 9 aktivasyonuna, mTOR (mechanistic target of rapamycin) inhibisyonuna ve dolayısıyla mRNA translasyonunda inhibisyona neden olurlar. Birçok mekanizmayla kanserli hücre apoptozunu indükler (59).

Kemik iliği transplantasyonu: Hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) genel olarak iki türe ayrılabilir: Bir hastanın kemik iliği kök hücrelerini kendisine bağışladığı otolog-KİT (kemik iliği transplantasyonu) ve bir hastanın sağlıklı bir donörden kök hücre greftini aldığı daha ayrıntılı ve karmaşık bir HSCT süreci olan allojenik KİT (60). Allojenik HSCT' de bir kök hücre donörü, eşleşen bir kardeş, akraba veya haploidentical (kısmen eşleşen) bir aile akrabası olabilir. Kök hücre greftleri kordon kanı ünitesinden de elde edilebilir. Allojenik kök hücre nakli, yeterli koşullara sahip bir tesiste (hastanın çevre izolasyonu, hücresel işlem nakil laboratuvarı, aferez ünitesi) kalifiye sağlık personeli tarafından gerçekleştirilir. Hem tıbbi hem de psikolojik hasta hazırlığı kapsamlı ve hızlı olmalıdır. Nakil sonrası hasta takibi multidisipliner bir ekip tarafından nitelikli yönetim gerektirir. Ancak, allojenik HKHT hala önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve yüksek maliyet gerektirmektedir (61, 62).

1.1.11.1. Otolog Kök Hücre Nakil Adayı Hastalarda Tedavi

Nakil olacak hastaların primer indüksiyon tedavisinde bortezomib içeren rejimlerin kullanımıyla tam yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım oranları ve 3 yıllık sağkalım oranları anlamlı olarak yüksektir (53). Sitogenetik açıdan yüksek riskli hasta grubunda bortezomib ve deksametazon ile beraber İMİD grubu bir ilaç (örneğin lenalidomid) eklemek iyi bir tedavi yöntemidir (63). Bortezomib ve İMİD' li indüksiyon tedavileri kök hücre toplanabilirliğini arttırarak mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir (64, 65).

Önerilen indüksiyon tedavisi genellikle 4 kür (3-6) dür. Kök hücre toplanması için verilen tedavi rejimleri ise genelde siklofosfamid + G-CSF ya da yalnızca G-CSF'dir. Kök hücre toplanırken 2 transplantasyona yetecek kadar hücre toplamak tekrar transplant ihtiyacı olabileceği için doğru bir seçenektir. Özellikle tam yanıt alınamayan ve sitogenetik olarak yüksek riskli hasta grubunda 2 transplantasyonun tek transplantasyona üstün olduğu gösterilmiştir (66).

Nakilden 2 ay sonra başlanarak hastaya 2-3 kür VTD veya VRD tedavi rejimlerini vermek moleküler ve akım sitometrik tam yanıt oranlarını arttırmanın yanında nüksün önlenmesi açısından da önemlidir (67).

Primer indüksiyon tedavisinde kullanılabilecek tedavi rejimleri şunlardır:

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

1.1.11.2. Otolog Kök Hücre Nakli Adayı Olmayan Hastalarda Tedavi

Nakil adayları olan hastalarda olduğu gibi nakil adayları olmayan hastalarda da tedavi rejimi belirlenirken öncelikle hastanın performans durumu ve hastaya özgül komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Melfalan + prednizon (MP) protokolü 1950' li yıllardan beri uygulanan temel tedavi protokolüdür. MP protokolü ile diğer tedavi protokolleri arasında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda MP

protokolünün 18 aylık yanıt korunma süresi ve 24-36 ay arasında olan toplam sağkalımda diğer tedavi protokollerine üstünlük sağlamıştır (68.). Son yıllarda yapılan güncel çalışmalarda yalnızca MP protokolünü kullanmak yerine MP' ye eklenen talidomide veya lenalidomide yanıt oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (69, 70). Bortezomib ile MP kombinasyonu VISTA çalışmasında denenmiş elde edilen verilere dayanılarak CR oranları, progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalım alanlarında kombinasyonun daha üstün olduğu saptanmıştır (71). Bortezomib' in renal klirensi olmadığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda bortezomibin kullanılması tavsiye edilmektedir (72, 73). Nakil uygulanamayan hastalarda lenalidomid+deksametazon kombinasyonu tüm sağkalımda 2 yılda %91 oranında bulunmuştur (74, 75). Lenalidomid, polinöropatisi olan hastalarda tercih edilen ilk tedavi yöntemi olabilmektedir (76). Bu rejimlerin haricinde ikinci seçenek olarak kullanılacak rejimler: bortezomib + deksametazon (VD), bortezomib + thalidomid + deksametazon (VTD), bortezomib + lenalidomid + deksametazon (VRD), bortezomib + siklofosfamid + deksametazon (VCD), karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd) olarak sayılabilir.

1.1.11.3. Relaps Refrakter Multipl Myelom'da Tedavi

Myelom, hastaların çoğunda tam kür sağlanamayıp relapslarla seyreder. Bundan dolayı ikinci ve üçüncü sıra tedaviye ihtiyaç duyulur. Genel olarak tedavi edilmesi gereken hasta grubu CRAB bulguları gelişen veya M proteinini hızlı yükselen hasta grubudur.

Thalidomid, lenalidomid, pomalidomid, bortezomib bazlı tedaviler relaps refrakter myelom hastalarında tercih edilmektedirler. Relaps refrakter myelom hastalarında kullanılacak tedavi rejimleri şunlardır:

- CTD (siklofosfamid+thalidomid+deksametazon)
- DT-PACE (deksametazon + thalidomid + sisplatin + doksorubisin + siklofosfamid + etoposid)
- VD (bortezomib + deksametazon)
- PAD (bortezomib + doksorubisin + deksametazon)
- VCD (bortezomib + siklofosfamid + deksametazon)
- RD (lenalidomid + deksametazon)

- CRD (siklofosfamid + lenalidomid + deksametazon)
- VDT (bortezomib + thalidomid + deksametazon)
- VRD (bortezomib + lenalidomid + deksametazon)
- C-VAD (siklofosfamid + vinkristin + doksorubisin + deksametazon)
- CEP (siklofosfamid + etoposid + sisplatin)
- Karfilzomib + deksametazon
- Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
- Daratumumab
- Ixazomib + lenalidomid + deksametazon
- Elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
- Panobinostat + bortezomib + deksametazon

1.1.12. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Uluslararası Myelom Çalışma Grubu'nun tedaviye yanıt kriterleri kullanılabilir (29). Değerlendirme yapılırken serum M proteini, idrar hafif zincir atılımı ve klinik durumu baz alınır.

Tam yanıt dışındaki tüm yanıt değerlendirmeleri ölçülebilir hastalık tanımına uymaktadır. Bu tanım serum M proteininin ≥ 1 g/dL olması, idrar M proteininin ≥ 200 mg/24 saat olması, anormal serbest hafif zincir oranı olması durumunda tutulu hafif zincir düzeyinin ≥ 10 mg/dL olması şeklindedir.

1.1.12.1. Tam Yanıt (CR)

- Serum ve idrar immünfiksasyon negatif
- Kemik iliğin plazma hücre yüzdesi $< \%5$
- Yumuşak doku plazmositomlarının olmaması

CR için en az 6 hafta süreyle orijinal paraprotein serum ve idrarda immünfiksasyon yöntemiyle tespit edilememesi gereklidir. Oligoklonal bant varlığı CR tanımına engel teşkil etmemektedir. Oligoklonal bantlar immün toparlanmayla ilişkili olabilmektedir. Bunların dışında litik lezyon sayısı ve boyutunda artış olmamalıdır.

1.1.12.2. Mükemmel Tam Yanıt (sCR – stringent CR)

Tam yanıt kriterlerine ek olarak

- Normal serbest hafif zincir oranı
- İmmünohistokimya ve immünofloresan ile kemik iliğinde klonal hücrelerin olmadığını gösterilmesi

1.1.12.3. Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR)

- Serum ve idrar M proteini elektroforezde saptanamaz ancak immünfiksasyonda saptanabilir veya
- Serum M proteininde $\geq$ %90 azalma ve idrar M proteininin < 100 mg/24 saat olması
- Litik lezyon sayısı ve boyutlarında artış olmaması

1.1.12.4 Kısmi Yanıt (PR)

- Serum M proteininde %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteininin %90 azalması veya 200 mg/24 saatin altına inmesi
- Litik lezyon sayısı ve boyutlarında artış olmaması

Serum veya idrar M proteini ölçülemezse etkilenen/etkilenmeyen serbest hafif zincir düzeyleri arasındaki farkın %50' nin üzerinde azalma olması veya bunlar da ölçülemezse kemik iliği plazma hücresinde %50' nin üzerinde azalma olması da PR olarak değerlendirilmektedir. Bu kriter için bazal kemik iliği plazma hücresinin en az %30 olması gerekir.

Non-sekretuar myelomlar için ise kemik iliği plazma hücresinde %50' nin üzerinde azalma olması ve yumuşak doku plazmositomlarının boyutunda da %50' nin üzerinde azalma olması PR olarak değerlendirilmektedir.

1.1.12.5. Stabil Hastalık

CR, VGPR, PR ve progresif hastalık kriterlerinden herhangi birine uymayan hastalık bu grupta değerlendirilmektedir.

2.1.12.6. Minimal Yanıt

Serum M proteininde %25-49 arasında azalma olması ve idrar M proteininde %50-89 arasında azalma olması da minimal yanıt olarak değerlendirilmektedir.

2.1.12.7. Progresif Hastalık

- Serum M proteininde > %25 artış (ve > 0.5g/dL mutlak artış)
- İdrar M proteini > %25 artış (ve >200mg/24 saat mutlak artış)
- Ölçülebilir serum/idrar M proteini düzeyleri olmayan hastalar için serbest hafif zincirler arasındaki fark (> 10mg/dL mutlak artış)
- Kemik iliği plazma hücresi > %10 olmalı
- Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut olanlarda boyutsal progresyon
- Sadece plazma hücre hastalığına bağlanabilen hiperkalsemi gelişmesi (>11.5 mg/dL)

Eğer başlangıç M proteini 5g/dL ve üzerinde ise M proteininde ≥ 1 gr/dL artışlar progresif hastalık tanımlaması için yeterlidir.

1.1.12.8. Relaps

- Yeni plazmositom gelişimi veya litik kemik lezyonlarının ortaya çıkması
- Var olan plazmositomların veya kemik lezyonlarının boyutlarında belirgin büyüme olması; ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarıçapları toplamında $\geq$ %50 artış ve en az 1 cm artış olması
- Hiperkalsemi (serum kalsiyum > 11.5 mg/dL)
- Hemoglobinde ≥ 2 g/dL azalma olması
- Serum kreatinininde ≥ 2 mg/dL artış olması

1.2. Bifosfonatlar

1.2.1. Bifosfonatların Genel Özellikleri

Bifosfonatlar kalsiyum kristallerine yüksek afiniteye sahip olan pirofosfat analoglarıdır. Bifosfonatların kalsiyuma afiniteleri nedeniyle kalsiyum içeren özellikle rezorbsiyon bölgesindeki hidroksiapatit kristallerine hızlı bir şekilde bağlanırlar. Bu sayede kemik rezorbsiyonunu engellerler (77).

Kemiğin yeniden şekillenmesi, eski kemiğin osteoklastlar tarafından rezorbe olduğu ve yerini osteoblastlar tarafından oluşturulan yeni kemik yapının aldığı bir süreçtir. Bu döngüye osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler, bağışıklık hücreleri, kısmen belirli sitokin ve hormonlar aracılık eder (78). Osteoklastlar kemiği yıktıkça

bifosfonatlar bu hücrelerin altındaki rezorpsiyon boşluğunda birikirler ve onları yüksek bifosfonat konsantrasyonuna maruz bırakırlar. Kemik yapısı osteoklastlar tarafından yıkıldıkça rezorbe olan bu kemik boşluğunda bifosfonatlar birikirler ve yüksek oranda bifosfonata maruz kalırlar. Bifosfonatlar azot içeren ve içermeyen olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Azot içermeyen bifosfonatlar etidronat ve klodronattır. Azot içerenler ve daha sonra geliştirilip azot içermeyenlere göre daha fazla potansiyele sahip olan bifosfonatlar ibandronat, rizedronat, pamidronat ve zoledronik asittir (67). Bifosfonatlar, fizyolojik dozlarda kemiğe yüksek afinitelerinden dolayı kemik matrikse kolayca bağlanıp osteoklastların hem sayısını hem aktivitesini azaltarak etki gösterirler (79). Bifosfonatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonunu farklı mekanizmalarla inhibe eder. Bunlar:

- 1) Kemik yüzeyinde osteoklastların toplanmasını engelleyerek,
- 2) Osteoklastların aktivitesini kemik yüzeyinde inhibe ederek,
- 3) Osteoklastların yaşam süresini azaltarak,
- 4) Kemik mineralinin çözünme hızını azaltarak etki ederler (80).

Bifosfonatların hem oral hem de intravenöz formları vardır. Oral formlarının emilimi ince barsakta gerçekleşir. Oral olarak alınan bifosfonatların emilimi kötü olmasına rağmen aktiftirler. Oral formları yemekten 2 saat önce alınmalıdır (81). Kemiklerde depolanırlar. Renal yolla metabolize olmadan atılırlar. Başka ilaçlarla etkileşimleri yoktur (82).

1.2.2. Bifosfonatların Kullanım Endikasyonları

Bifosfonatlar başlıca multipl myelomda, Paget hastalığında, kemik malignitelerinde ağrı palyasyonunda, osteoporozda ve malign hastalıklara bağlı artmış kan kalsiyum seviyesinin azaltılmasında kullanılırlar. Bifosfonatların osteoklastlar üzerinde apoptotik etkileri olduğu gibi tümör hücreleri üzerinde de direkt apoptotik etkileri vardır. Kemik metastazlarında sık kullanılan bifosfonatlar: Zoledronik asit, oral klodronat ve intravenöz pamidronattır. Klinik kullanımda en etkili bifosfonat zoledronik asittir. Zoledronik asit multipl myelomda, paget hastalığında, malignitelere bağlı hiperkalsemide, solid tümörlere bağlı kemik metastazlarında etkilidirler (83, 84). Günümüzde bilinen en güçlü bifosfonat zoledronik asittir. Zoledronik asit, 15 dakikalık infüzyon şeklinde 3-4 haftada bir kez 4 mg şeklinde uygulanır (81).

Tablo 8. Bifosfonatların kullanım alanları, içerikleri, dozajları ve kullanım yolları (81)

Bifosfonat	Primer Endikasyonu	Azot	Doz	Veriliş Yolu
Etidronat (ETİ)	Paget Hastalığı	Yok	300-750 mg 6 ay boyunca günlük	Oral
Tiludronat (TİL)	Paget Hastalığı	Yok	400 mg 3 ay boyunca günlük	Oral
Alendronat (ALE)	Osteoporoz	Var	10 mg/gün 70 mg/hafta	Oral
Risedronat (RİS)	Osteoporoz	Var	5 mg/gün 35 mg/hafta	Oral
İbandronat (İBA)	Osteoporoz	Var	2,5 mg/gün 150 mg/ay	Oral
Pamidronat (PAM)	Kemik metastazları	Var	90 mg/3 hafta	İntravenöz
Zoledronik asid (ZOL)	Kemik metastazları	Var	4 mg/3-4 hafta	İntravenöz

1.2.3. Multipl Myelomda Bifosfonat kullanımı

Osteolitik kemik hastalığı, multipl miyelomun ayırt edici özelliğidir ve kullanılan tespit yöntemine bağlı olarak tanı anında hastaların yaklaşık % 75 ile %80' inde görülür (27, 85). Kemik yıkımının şiddeti tipik olarak hastalık yükü ve prognoz ile ilişkilidir (85, 86). Osteolitik lezyonlar osteoklastik ve osteoblastik aktiviteler arasındaki dengesizlikten kaynaklanır (85). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN), Mayo klinik ve European Myeloma Network panelleri, litik kemik hastalığı olan hastalar için intravenöz pamidronat veya zoledronik asit ile aylık tedaviyi savunmaktadır (87). Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe ederken, aynı zamanda dolaylı olarak anti-miyelom etkisi ortaya çıkar (85). Bifosfonatların tedavisini azaltmak veya durdurmak için myelomun primer tedavisinden iyi yanıt alınması gerekir. Ayrıca, bifosfonatlar renal disfonksiyon ile ilişkilidir. Bu nedenle böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda bifosfonat dozunun azaltılması önerilir (88). Antitümör ve antirezorptif etkisi en güçlü olan bifosfonat zoledronik asittir. Bifosfonatlar tümörün apoptozunu indükler, meme ve prostat tümör hücreleri dahil myelom, melanom ve osteosarkom hücrelerini büyümesini in vitro inhibe eder (89, 90).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Metodu

Bu retrospektif gözlemsel çalışmaya 18 yaş ve üzerinde multipl myeloma tanısı almış, son 10 yılda Fırat Üniversitesi Hastanesi Hematoloji kliniğinde takip edilen tüm hastalar dahil edilmiştir. Hastaların uç organ tutulumları, tanı ve takiplerindeki laboratuvar parametreleri, bifosfonat kullanım durumları (süre ve doz), aldığı tedaviler, yanıt durumları ve sağkalımları, etik kurul onayı alındıktan sonra, hastane otomasyon sistemi kullanılarak kaydedilmiştir. Bifosfonat alan ve almayan hastaların yanıtları ve sağkalımları karşılaştırılmıştır.

2.2. Çalışmaya katılma kriterleri

- 1- On sekiz yaş ve üzerindeki multipl myeloma tanılı hastalar
- 2- İki bin on yılı ve sonrası kliniğimizde takip edilen multipl myeloma hastaları

2.3. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1- On sekiz yaşından küçük olanlar
- 2- Plazmositomalı hastalar
- 3- Başka merkezden takipli hastalar
- 4- Takibi olmayan ve sağkalımı bilinmeyen hastalar

2.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılmıştır. Sağkalım analizi Kaplan-Meier Yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Genel sağkalım, ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalımların çeşitli parametrelere göre karşılaştırmaları Log Rank (Mantel-Cox) analizi ile yapılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 91 hastanın 38' i kadın hasta 53' ü erkek hastaydı. Kadın hastaların ortalama yaşı 63.70 iken erkek hastaların ortalama yaşı 63.36' ydı. Kadın hastalardan yaşı en küçük olan 44 en büyüğü 85 yaşındayken erkek hastalardan yaşı en küçük olan 37 en büyüğü ise 83 yaşındaydı (Tablo 9). Hastaların 42' sinin tanı anındaki yaşı 65' in altındayken 49' unun tanı anındaki yaşı 65' in üzerindeydi (Tablo 10). Tanı anında en fazla bulunan immünglobulin alt tipi IGG Kappa iken en az bulunan alt tipler ise Nonsekretuar ve IGM Kappa' ydı (Tablo 11). Tanı anında ISS evreleme sistemine göre Evre I' de 40, Evre II' de 17 ve Evre III' te 34 hasta vardı (Tablo 12). Laboratuvarımızda bakılan hastaların LDH seviyelerinden en yüksek olanı 1753 u/l't iken en düşük olanı 98 u/l't' ydi (Tablo 13). LDH düzeyi 71 hastada referans aralığındayken 20 hastada yüksek saptandı (Tablo 14). Hastaların CRAB bulgularına bakıldı, 91 hastadan kalsiyumu yüksek olan 14 hasta bulunurken 77 hastanın kalsiyumu normal saptandı. Tanı anında 38 hastada böbrek yetmezliği saptanırken 53 hastanın böbrek fonksiyonları normaldi. Hastaların 72' sinde anemi vardı 19' unda hemoglobin düzeyleri normaldi. Yine tanı anında hastaların 60' ında kemik tutulumu saptanırken 31 hastada kemik tutulumu yoktu (Tablo 15). Çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğu (63) VCD rejimini almaktaydı. VCD rejimi alan hastaların büyük bölümünde ya tam yanıt ya da kısmi yanıt elde edildi. Doksan bir hastanın aldığı tedavi rejimine bakılmaksızın 30' unda CR, 36' sında VGPR, 9' unda PR, 8' inde SD ve 8' inde PD yanıtları elde edildi (Tablo 16).

Tablo 9. Yaş ve cinsiyet oranları

	Cinsiyet	Mean	Mak	Min	N	SD	p value
Yaş	Kadın	63.70	85	44	38	10.39	0.843
	Erkek	63.36	83	37	53	10.60	

Tablo 10. Tanı anındaki Yaşı

Yaş	Toplam
< 65	42
≥ 65	49

Tablo 11. IG alt tipleri

IG ALT TİPİ	Toplam
IGG Lambda	16
IGG Kappa	36
IGA Lambda	4
Biklonal	2
Hafif zincir Lambda	10
IGA Kappa	11
IGM Kappa	1
Hafif zincir Kappa	10
Nonsekretuar	1
Toplam	91

Tablo 12. Tanı anındaki ISS evreleri

ISS evre			Toplam
Evre I	Evre II	Evre III	
40	17	34	91

Tablo 13. LDH medyan değeri

Mean	Mak	Min	N	SD
242	1753	98	91	231.5

Tablo 14. Tanı anındaki LDH seviyesi ve medyan değeri

LDH		
Normal	Yüksek	Medyan
71	20	45.5

Tablo 15. Tanı anındaki CRAB bulguları

Kemik Tutulumu		Böbrek yetmezliği		Anemi		Hiperkalsemi	
Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
60	31	38	53	72	19	14	77

Tablo 16. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

CR	VGPR	PR	SD	PD
30	36	9	8	8

Tablo 17. Genel sağkalım ve çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması

		Sağkalım oranı	Ortalama	Standart hata	%95 GA	p*
ISS	1. Evre	80	95,119	8,410	78,635-111,604	0,004
	2. Evre	47,1	43,807	8,076	27,979-59,635	
Bifosfonat	3. Evre	61,8	45,808	5,681	34,674-56,943	0,507
	Almadı	75	89,941	9,056	72,192-107,690	
	Aldı	60,8	69,722	7,327	55,361-84,083	
Kreatinin	Normal	71,7	84,745	8,160	68,752-100,738	0,049
	Yüksek	52	49,753	10,969	28,255-71,252	
LDH	2 üstü	76,9	58,976	7,098	45,064-72,889	0,007
	Normal	73,2	83,067	7,414	68,535-97,599	
	Yüksek	45	39,443	6,731	26,250-52,637	
IG alt tip	IGG lamda	68,8	75,457	10,006	55,846-95,069	0,879
	IGG Kappa	66,7	73,160	9,914	53,729-92,590	
	IGA Lamda	75,0	59,015	1,488	56,098-61,932	
	HZ Lambda	70	77,391	20,325	37,555-117,228	
Toplam	IGA Kappa	54,5	68,509	13,942	41,182-95,835	
	HZ Kappa	60	42,723	8,813	25,450-59,997	
		67	76,851	6,641	63,836-89,867	

*Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 91 hastanın 30' u exitus olmuştur ve genel sağkalım oranı %67 olarak bulunmuştur. Tüm hastalar beraber değerlendirildiğinde ortalama sağkalım süresi 76,8 olarak, ortanca sağkalım süresi ise 81,4 olarak bulunmuştur.

ISS evrelemeleri arasında ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,004$). Bu farklılık 1. Evre ile diğer iki evre arasındaki farktan kaynaklanmıştır ve 1. Evrenin ortalama sağkalım süresi diğer iki evrenin ortalama sağkalım süresinden yüksektir.

Kreatinin kategorileri arasında ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,049$). Bu farklılık normal kreatinin seviyesinde olanlar ile diğer iki kategoride olanlar arasındaki farktan kaynaklanmıştır ve normal kreatinin seviyesi olanların ortalama sağkalım süresi diğer iki kategorinin ortalama sağkalım süresinden yüksektir.



LDH seviyesi normal olanların sağkalım süresi LDH seviyesi yüksek olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,007).

Bifosfonat alma durumu ve IG alt tipleri arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 17).

Tablo 18. Progresyonsuz sağkalım ve çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması

		Sağkalım oranı	Ortalama	Standart hata	%95 GA	p*
ISS	1. Evre	75	81,616	7,905	66,123-97,110	0,699
	2. Evre	82,4	43,623	2,810	38,115-49,132	
Bifosfonat	3. Evre	82,4	56,681	6,210	44,509-68,853	0,154
	Almadı	90	77,603	7,054	63,777-91,428	
	Aldı	70,6	72,459	7,689	57,389-87,528	
Kreatinin	Normal	75,5	78,383	8,337	62,044-94,723	0,894
	Yüksek	84	74,670	17,148	41,059-108,280	
LDH	2 üstü	84,6	60,860	7,878	45,418-76,302	0,01
	Normal	81,7	82,669	6,943	69,060-96,277	
	Yüksek	70	42,401	8,882	24,992-59,809	
IG alt tip	IGG lamda	75	75,011	7,986	59,357-90,664	0,293
	IGG Kappa	83,3	79,098	9,980	59,538-98,658	
	IGA Lamda	50	41,655	5,065	31,728-51,582	
	HZ Lambda	90	57,586	5,592	46,627-68,545	
Toplam	IGA Kappa	81,8	94,406	13,707	67,540-121,271	
	HZ Kappa	70	31,006	2,740	25,636-36,376	
		79,1	78,404	6,553	65,561-91,247	

*Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 91 hastanın 19' unda nüks gelişmiştir ve progresyonsuz sağkalım oranı %79,1 olarak bulunmuştur. Tüm hastalar beraber değerlendirildiğinde ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 79,1 olarak, ortanca progresyonsuz sağkalım süresi ise 89,2 olarak bulunmuştur.

LDH seviyesi normal olanların progresyonsuz sağkalım süresi LDH seviyesi yüksek olanların progresyonsuz sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,01).

ISS kategorisi, bifosfonat alma durumu, kreatinin kategorisi ve IG alt tipleri arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 18).



4. TARTIŞMA

Multipl Myeloma, kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu, serum veya idrarda monoklonal protein bulunması ve bu monoklonal proteinle ilişkili uç organ hasarı ile karakterize neoplastik bir plazma hücre hastalığıdır. Plazma hücreleri genellikle monoklonal immünoglobulinler veya immünoglobulin hafif zincirleri sekrete ederler (M proteini). Normal immünoglobulin sentezi bozulmuştur. Nadir olgularda serum ve idrarda monoklonal M proteini tespit edilemeyebilir (non-sekretuar). Kemik iliğinde plazma hücrelerini çevreleyen mikroçevrenin hastalık patogeneğinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (1). MM tüm malignitelerin %1' ini oluştururken hematolojik malignitelerin de %10' unu oluşturur. Genellikle ileri yaşlarda görülmesine rağmen nadir de olsa genç yaşta da görülebilir. Ortalama görülme yaşı erkeklerde 69 iken kadınlarda ise 71' dir. 40 yaş altında görülme sıklığı; tüm vakaların %5' inden daha azını oluşturur. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1,5 kat daha fazla görülür (15). Çalışmamıza dahil ettiğimiz 91 hastanın 38' i kadın hasta 53' ü erkek hastaydı. Kadın hastaların ortalama yaşı 63.70 iken erkek hastaların ortalama yaşı 63.36' ydı. Kadın hastalardan yaşı en küçük olan 44 en büyüğü 85 yaşındayken erkek hastalardan yaşı en küçük olan 37 en büyüğü ise 83 yaşındaydı.

Bifosfonatlar osteoklastik aktivitenin spesifik inhibitörleridir ve malignite ile birlikte olan hiperkalsemi tedavisinde etkilidirler. Bifosfonatlar, hidroksiapatit kristallerine bağlanan hidroliz edilemeyen inorganik pirofosfat analoglarıdır. Kemik rezorpsiyonu işlemi sırasında serbestleşirler. Serbestleşen bifosfonatlar osteoklast hücresinin aktivitesinin ve yaşamasının inhibisyonuna yol açacak şekilde osteoklastlar tarafından hücre içine alınırlar. Hücre içine giren bifosfonatlar osteoklastlar için sitotoksiktir. Bifosfanatlar osteoklastların aktivitesini ve canlılığını sürdürebilmesi için gerekli intraselüler iletişim yollarına zarar verirler. Zoledronik asit, pamidronat ve ibandronat gibi, daha yeni, nitrojen içeren bifosfonatların benzersiz bir etki mekanizması vardır. Etidronat ve klodronat gibi nitrojen içermeyen ilk jenerasyon bifosfonatlara göre daha yüksek klinik etkinlikleri vardır (2). Zoledronik asit gibi bifosfonatlar, miyelom ve kemikte yerleşik diğer kanserlerle ilişkili litik kemik hastalığı ve hiperkalsemi tedavisinde kullanılan bir antirezorptif ilaç sınıfıdır (3).

Çalışmamızın amacı bifosfonat alan hastaların genel sağkalımı (OS) ve progresyonsuz sağkalımı (PFS) üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmamıza 91 hasta dahil ettik ve bifosfonat kullanan hastaların hepsi zoledronik asit almaktaydı. Doksan bir hastadan 51 hasta bifosfonat almıştı (%56,04). Yaptığımız çalışmada bifosfonatın OS ($p=0.507$) ve PFS ($p=0.154$) üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır. Mhaskar R. ve ark. genel sağkalım üzerine 14 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yapmışlardır. Bu çalışmalara 2706 katılımcı katılmıştır. Birleştirilmiş sonuçlar, plaseboya veya tedavi uygulanmamasına kıyasla bifosfonatların kullanımıyla OS' nin iyileştirilmesinde bir fark olduğuna dair hiçbir kanıt gösterilememiş. Progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerindeki çalışmaları ise veriler yedi RKÇ üzerinden sonuçlanmış. Bu çalışmalarda ise 908 katılımcı katılmıştır. Bifosfonatların kullanımı, plaseboya veya tedavi uygulanmamasına kıyasla PFS' de iyileşme açısından bir fark olduğuna dair kanıt göstermedi (91). Terpos ve ark. yaptığı çalışmada genel olarak, birinci veya ikinci basamak tedaviye zoledronik asit (ZA) eklenmesi, nüks sırasında alınan antimiyeleom tedavisinden bağımsız bir şekilde 1 yıllık PFS oranını sayısal olarak arttırdı. Ayrıca, çalışma periyodu boyunca ZA alan hastalar, yalnızca tanı anında veya nüks sırasında ZA alan hastalar ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %58 ve %54) daha iyi 1 yıllık PFS oranına (%71) sahip olduğunu bulmuşlardır (92). Garcia-Sanz ve ark. aynı indüksiyon kemoterapisi alan 24 veya 48 ay boyunca ZA almak üzere randomize edilmiş, tedavi edilmemiş asemptomatik MM' li homojen bir popülasyonu karşılaştırmış ve uzun süreli ZA kullanımının etkisini sürdürüp sürdürmediğini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak ZA' nın OS ve PFS' yi iyileştirmede göstermişlerdir. Diğer bazı faktörler bu sonuçları etkileyebilse de aynı indüksiyon programına sahip tek tip popülasyon ele alınmaya çalışılmıştır (93). Terpos ve ark. yaptığı çalışmada BP' lerin MM ile ilişkili kemik hastalığının tedavisinde önemli bir rol oynadıklarını göstermişlerdir. İskelet sistemine gösterdikleri faydaya ek olarak, BP' lerin potansiyel bir antimiyeleom etkisini göstermişlerdir. Zoledronik asidin OS üzerinde faydalı bir etkisi olduğunu yaptıkları bu çalışmada göstermişlerdir. Önceki analizlerde bildirilen BP' lerin MM' li hastaların tedavisinde klodronat, pamidronat ve zoledronik asit dahil BP' lerin yararları ve güvenliğine dair kanıtlar vardır (91). Child ve ark. zoledronik asitin genel sağkalımı 5,5 ay uzatarak ve progresyonsuz sağkalımı 2,0 ay uzatarak genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı önemli ölçüde arttırdığını ayrıca iskelet sistemi ile ilgili olan

hastalıkları önemli ölçüde azalttığını gösterdiler. Ayrıca zoledronik asitin iskelet sistemindeki morbiditeden bağımsız olarak genel sağkalımı iyileştirdiğini gösterdiler. Bu da ilacın antimiyeleom etkisi olduğunu düşündürdü (94). Tassone P ve ark. zoledronik asit alan hastaların 10 yıllık PFS ve OS oranlarında sırasıyla %16 ve %19' luk anlamlı bir iyileşme olduğunu gösterdiler. Ayrıca, tedavi kolları arasında PFS veya OS' yi etkilemesi muhtemel olan temel hastalık özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu. Bu da zoledronik asitin sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (95). Aviles ve ark. tedavi edilmemiş semptomatik MM' li toplam 170 hastayı, rastgele 4 yıl boyunca ZA alacak bir gruba ve 2 yıl boyunca ZA alacak bir kontrol grubuna ayırmışlardır. Tüm hastalar aynı indüksiyon tedavisi ve kök hücre nakli ile tedavi edilmiş. Kontrol grubunun PFS' si %75 ve OS' si %68 olduğunu gösterdiler. Dört yıllık grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi: PFS %72 ve OS %68. Sonuç olarak ZA' nın MM' de kullanımının OS ve PFS üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını gösterdiler (96). Wang ve ark. 1575 hastayı kapsayan bir çalışma yapmışlardır. Kontrol gruplarına kıyasla klodronat kullananların PFS' de önemli bir artış sağladıkları gözlemlendi ancak diğer BP alt gruplarının PFS' ye bir etkisinin olmadığı saptandı. Yine bu çalışmada BP' lerin OS üzerine etkilerinin olmadıkları gözlemlendi (97). Çalışmamız bifosfonatların OS üzerine etkilerinin olmadığını göstermiş olup genel olarak literatürle (91, 93, 96, 97) benzer özellik gösterse de bazı çalışmalar da (98-100) bifosfonat kullanımının OS üzerine olumlu etkilerini göstermişlerdir. Yaptığımız çalışmada bifosfonat kullanımının PFS üzerine olumlu etkisini gösteremedik. Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalarla (91, 93, 96) benzer özellik gösterse de literatürde bifosfonat kullanımının PFS üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmalar (91, 92, 94, 96) da mevcuttur. Sağkalım açısından yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunsa da MM' da bifosfonat kullanımının hem ağrı palyasyonu açısından, hem fraktürleri engellemesi açısından hem de MM' un primer tedavisine sağladıkları olumlu katkılar açısından tedavide önemli bir yer aldıkları kanaatindeyiz.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 91 hastanın 40' ı ISS evre I, 17' si ISS evre II ve 34' ü ISS evre III' tü. Yaptığımız bu çalışmada ISS evresinin OS ve PFS' ye olan etkisini araştırdık. ISS evresi arttıkça OS' nin düştüğünü gördük ($p=0,004$). Ancak evrenin PFS' ye etkisinin olmadığını saptadık ($p=0,699$). Lin ve ark. yeni tanı 161 MM

hastasının ISS evresinin sağkalıma olan etkilerini incelediler. İleri evre (ISS evre III)'nin daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu gösterdiler. ISS evre III'ü olan hastalarda, ISS evre I-II'ye göre belirgin şekilde daha kısa bir medyan OS vardı (98). Liu XL ve ark. 270 NDMM hastasını ISS evre I, evre II ve evre III olmak üzere üç gruba ayırdılar. İki yüz yetmiş hastada evreye göre OS ve PFS'yi karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak ISS evre III'ün diğer iki evreye göre medyan OS ve PFS sürelerini çok kısa bulmuşlardır. Evre III hastalarının çok kötü prognoza sahip olduğunu söylemişlerdir (99). Zhong ve ark. yeni tanı alan 628 MM hastasının olduğu bir retrospektif çalışma yapmışlardır. Bu hastaların medyan yaşı 58 idi ve hastaların çoğunluğu (%68.79) < 65 yaşındaydı. ISS'ye göre 628 hastanın %50.95'i Evre III, %26.91'i Evre II ve %22.13'ü Evre I MM idi. ISS Evre II/III hastaları çok yüksek riskli hastalar olarak kabul edildi ve 3 yılda %49'luk bir OS sergilemişlerdir. ISS Evre I hastaları düşük riskli hastalar olarak kabul edildi, 3 yılda %90'luk OS'yi sergilemişlerdir. ISS Evre I hastalarının prognozunun daha iyi olduğunu göstermişlerdir (100). Lu ve ark. ISS sisteminin prognostik değerini toplam 1.016 hasta popülasyonunda değerlendirmişlerdir. Hastaları ISS Evreleme sistemine göre Evre I/ II/ III olarak ayırmışlardır ve her evrede karşılık gelen oran sırasıyla %22.7/ %33.6/ %43.7 olduğunu bulmuşlardır. ISS Evre I/ II/ III için medyan OS'ye ulaşamadı/ 55.4 ay/ 41.7 ay ve medyan PFS sırasıyla 30/ 29.5/ 25 ay olduğunu bulmuşlardır. Bu verilerden, ISS sisteminin en iyi prognoza sahip hastaların Evre I ve en kötü prognoza sahip hastaların Evre III olduğunu buldular (101). Palumbo ve ark. toplam 4.445 hasta popülasyonunda çalışma yapmışlardır. Bin altı yüz on beş hastada (%36) ISS evre I, 1.630 hastada (%37) ISS evre II ve 987 hastada (%22) ISS evre III; 213 hastada (%5) eksik veri vardı. Kırk altı aylık medyan takipte, 5 yıllık OS oranı ISS evre I için %77, ISS evre II için %62 ve ISS evre III için %47; 5 yıllık PFS oranı ise ISS evre I için %49, ISS evre II için %36 ve ISS evre III için %30 olduğunu bulmuşlardır. ISS evre I'ın en iyi, evre III'ün en kötü prognozlu evre olduğunu göstermişlerdir (33). Tan ve ark. yaptıkları çalışmada Ocak 2001'den Aralık 2007'ye kadar hastaneye başvuran, eksiksiz tedavi verileri olan ve daha önce tedavi edilmemiş 179 MM hastasını belirlemişlerdir. Genel olarak, ISS evrelemesine göre hastaların sağkalım sürelerinin değişkenlik gösterdiklerini saptamışlardır. ISS evre I, II ve III hastalarının ortalama sağkalımları sırasıyla 6.5, 4.7 ve 3.7 yıl olarak bulmuşlardır.

(102). Conté ve ark. yaşları 38 ile 90 arasında değişen (43 kadın) 81 hastanın bilgilerine ulaşmışlardır. ISS'ye göre hastaların %34'ü evre I, %35'i evre II ve %31'i de evre III'teydi. ISS sisteminin üç aşaması için medyan sağkalım önemli ölçüde farklı bulunmuş. Genel sağkalım evre I' de 67 ay, evre II' de 29 ay ve evre III' te 14 ay olarak saptanmıştır (103). Yaptığımız çalışmada OS'nin literatürle uyumlu olduğunu görmekteyiz ancak PFS' nin literatürle uyumsuzluğu dikkat çekmektedir. Literatürle uyumsuz olmasının nedenlerinin başında bulunduğumuz bu dönemde Covid-19 salgınının hastaların sağkalımlarını tamamen etkilemesi, MM erken evredeki hastalara birden fazla kronik hastalığın eşlik etmesi ve hastaların sosyoekonomik düzeylerinin düşük olmasına bağlı olarak tedavi uyumsuzluğundan kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 91 hastanın 71' inde LDH normal seviyede bulunmuşken 20 hastada LDH referans aralığının üzerinde saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların en düşük LDH' ı 98 iken en yüksek LDH 1753 olarak bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada LDH seviyesi normal olanların sağkalım süresi LDH seviyesi yüksek olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ($p=0,007$). Benzer şekilde LDH seviyesi normal olanların progresyonsuz sağkalım süresi LDH seviyesi yüksek olanların progresyonsuz sağkalım süresinden anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ($p=0,01$). Çalışmamızda LDH yüksekliğinin hem OS hem PFS üzerine olumsuz etkisini saptadık. Palumbo ve ark. yaptığı çalışmada 3443 hastada (%77) normal LDH düzeyi, 530 hastada (%12) yüksek LDH düzeyi ve 472 hastada (%11) eksik veri saptamışlardır. 5 yıllık OS oranı normal LDH' si olan hastalar için %68 ve yüksek LDH' si olan hastalar için %47 iken, 5 yıllık PFS oranları sırasıyla %42 ve %31 bulmuşlardır (33). Terpos ve ark. yaptıkları çalışmada ocak 2000 öncesi ve ocak 2000 sonrası tedavi alan hastaların LDH düzeylerinin sağkalımla ilişkisini araştırmışlardır. Ocak 2000 öncesi tedavi alan hastaların OS' si yüksek LDH' ı olan hastalarda 10 ay ve normal LDH' ı olan hastalarda 36 ay olarak bulmuşlardır. Bir diğer grup olan ocak 2000 sonrası tedavi alan hastaların OS' si yüksek LDH' ı olan hastalarda 21 ay ve normal LDH' ı olan hastalarda 51 ay olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada LDH' ın MM hastalarında alınan tedavi rejiminden bağımsız olarak önemli prognostik değeri olduğunu saptamışlardır (104). Xie ve ark. yaptıkları çalışmada 1 Haziran 2015 - 1 Kasım 2017 tarihleri arasında hastaneye başvuran yeni tanılı 186 MM

hastasının klinik verileri ve sağkalımlarını toplamışlardır. LDH' ı yüksek grubun OS oranı %71,6±8,6 ve LDH' ı normal grubun OS oranı %90,0±2,8 olarak bulmuşlardır. Yüksek LDH grubunun OS' si normal LDH grubundan daha düşük olarak bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada MM hastalarının LDH düzeylerinin prognostik öneme sahip olduğunu bulmuşlardır (105). Kiba ve ark. mart 2008 ile ekim 2012 arasında 44 hastayla retrospektif bir çalışma yapmışlardır. MM tanısını, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterleri kullanılarak doğrulamışlardır. Ortanca yaş 71 (49-86) olarak bulunmuş ve çalışmaya dahil edilen hastaların 19' u erkek ve 25' i kadın hastaymış. Bu çalışmada, yüksek LDH seviyeleri olan hastaların prognozunun, düşük LDH seviyeleri olan hastaların prognozundan daha kötü olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre LDH' in genel sağkalım için bağımsız prognostik değeri olmasına rağmen, progresyonsuz sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı göstergeler olduğunu gösterememişler (106). An ve ark. ocak 2008 ile aralık 2012 tarihleri arasında yeni tanı konmuş semptomatik MM' li toplam 273 hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir. Tanıdan itibaren tüm hastalar için medyan takip süresi 36 aydı. Hastaların ortanca yaşı 58 olarak bulunmuştur. Yüksek LDH, normalin kurumsal üst sınırının (220 U/L) üzerindeki bir LDH seviyesi olarak tanımlanmıştır. Yeni tanı konmuş MM hastalarının %18,5'inde serum LDH' in yükseldiğini göstermişlerdir. Yüksek LDH' ın bireysel prognostik faktörler olarak OS üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu gösterdiler. Tedavi başlangıcından sonraki ilk 60 gün içinde ölüm olarak tanımlanan erken ölüm, yeni tanı konan MM hastalarının %11,1' inde meydana geldiğini bulmuşlardır. LDH düzeyleri normal olan hastalara göre yüksek LDH düzeyleri olan hastaların erken ölüm sıklığı anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (107). Gkotzamanidou ve ark. tek merkezde yeni ajanlarla önceden tedavi gören semptomatik MM' li 203 ardışık seçilmemiş hastayı analiz etmişlerdir. Tüm hastalar için medyan takip süresi 21 ay ve medyan OS süresi 53 aydır. Tedavinin başlangıcından itibaren ilk 2 ay içinde ölüm olarak tanımlanan erken ölümler, tüm hastaların %5' inde meydana gelmiştir. Artmış serum LDH seviyelerine sahip hastaların medyan OS' si 21 ayken, normal/düşük LDH seviyeleri olan hastalarda 54 ay olarak bulmuşlardır (108). Literatür ile bizim yaptığımız çalışma benzer özellik göstermektedir. Yüksek LDH'ın MM hastalarında OS ve PFS üzerine olumsuz

etkisinin olduğu gösterilmiş olsa da bazı çalışmalar (106) yüksek LDH' ın OS üzerinde olumsuz etkisinin olduğunu ancak PFS üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 91 hastanın 38' inde böbrek yetmezliği saptanırken 53' ünde böbrek yetmezliği saptanmadı. Böbrek yetmezliği olan hastalara hemodiyalize giren hastalar da dahil edildi. Amacımız böbrek yetmezliğinin MM hastalarında OS ve PFS üzerine etkilerini incelemektir. Yaptığımız çalışmada böbrek yetmezliğinin OS' yi kısalttığı ($p=0,049$) ancak PFS' yi etkilemediği ($p=0,894$) görüldü. Song J ve ark. ciddi böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz gerektiren 45 yeni tanı konmuş MM (NDMM) hastasının geriye dönük verilerini analiz etmişlerdir. Dört (%8.89) vakada erken ölüm meydana gelmiştir (tedavi başlangıcından itibaren 2 ay içinde). Medyan takip süresi 12 aydır. Medyan OS 13 ay olarak saptanmıştır. Bu hastaları iki gruba ayırmışlardır. 1. Grup: Tanı anında diyalizde olup tedaviden sonra diyaliz bağımlılığı ortadan kalkan hasta grubu, 2. Grup: Tanı anında diyalizde olup tedaviden sonra diyalize bağımlı olan hasta grubu. Bu iki grup arasında sağkalım analizi yapmışlardır. Karşılaştırmadan sonra, grup 1' in ($N = 22$) medyan OS' si 23 ay ve grup 2' nin ($N = 23$) 7 ay olarak bulmuşlardır. Ayrıca grup 1' in medyan PFS' si 20 ay ve grup 2' nin 5 ay saptanmıştır (109). Eleutherakis-Papaiakovou ve ark. ocak 1995 ve aralık 2004 tarihleri arasında tedavi gerektiren semptomatik multiple miyelomlu 756 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. Hastaların 160' ında böbrek yetmezliği olduğunu saptamışlardır. Tedavi yanıtını, böbrek yetmezliği olmayan hastaların %60' ında ve böbrek yetmezliği olan hastaların %55' inde görmüşlerdir. Tedavi başlangıcından sonraki iki ay içinde böbrek yetmezliği olan hastaların %10.1' inde ve böbrek yetmezliği olmayan hastaların %4.1' inde erken ölüm meydana gelmiştir. Artmış serum kreatinini, düşük genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (110). Glavey ve ark. yaptıkları çalışmaya 30 hastayı dahil etmişlerdir. Bu hastalardan 15 tanesi diyalize bağımlı diğer 15 hasta diyalize girmeyen fakat kreatin klirensi düşük hasta grubunu oluşturmuştur. Uzun süreli sağkalım açısından diyalize bağımlı olan hastaların OS' si 29.3 iken diyalize girmeyen hastaların OS' si 64.7' ydi. Diyalize girmeyen hasta grubunun genel sağkalımı diğer gruba göre daha uzun bulunmuştur (111). Maciocia ve ark. yaptıkları çalışmaya 70 hastayı dahil etmişlerdir. Medyan yaş 66 olarak bulunmuştur. Bu hastalardan 19 hastanın glomerüler filtrasyon hızı <45 ml/dk geri kalan hastaların glomerüler filtrasyon hızı >45 ml/dk'dır. eGFR <45 ml/dk, PFS veya

OS' yi önemli ölçüde etkilemedi. eGFR < 45 ml/dk olan hastalarda medyan PFS 3,7 ay iken, eGFR ≥ 45 ml/dk olan hastalarda 5,2 aydı. (p = 0.882) eGFR < 45 ml/dk olan hastalarda medyan OS 7,4 aydı, eGFR ≥ 45 ml/dk olan hastalarda ise 14,1 ay (p = 0.586) olarak saptanmıştır (112). Uttervall ve ark. yaptıkları çalışmada 556 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. Bu hastaların ortanca tanı yaşı 73 idi ve hastaların %51' i erkekti. Bu hastaların 95' inin tanı anında GFR <50 mL/dk idi. Tanı sırasında böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek yetmezliği olmayanlara göre anlamlı olarak daha kötü OS ve PFS vardı (113). Dimopoulos ve ark. yaptıkları çalışmaya 353 hastayı dahil etmişlerdir ve 341 hasta için başlangıç kreatin klirensi verilerini bulmuşlardır. Bu hastalardan 243' ünde (%71) hafif böbrek yetmezliği (eGFR: ≥60 mL/dakika), 82' sinde (%24) orta şiddette böbrek yetmezliği (eGFR: ≥30 mL/dakika ve <60 mL/dakika) ve 16' sında böbrek yetmezliği yoktu. %5 hastada şiddetli böbrek yetmezliği vardı (eGFR: < 30 mL/dakika). Böbrek yetmezliği olan hastalar, böbrek yetmezliği olmayan hastalara göre daha yaşlı popülasyonu oluşturmuştur. Otuz bir aylık medyan takipten sonra, hafif böbrek yetmezliği olan veya böbrek yetmezliği olmayan hastalarda OS 38.9 aydı. Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar daha kısa OS' ye sahip olma eğilimindeydi (sırasıyla 29.0 ay ve 18.4 ay) ve hafif böbrek yetmezliği olan veya böbrek yetmezliği olmayan hastaların OS' si ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. (her ikisi için (p =0.006) (114). Ozkalemkaş ve ark. çalışmaya Ekim 1978 ile Haziran 1995 arasında ölümüne kadar takip ettikleri 36 multipl miyelom hastasını (12 kadın ve 24 erkek) dahil etmişlerdir. Yaş aralığı 34 ile 75 arasındaydı (ortalama yaş 53,9). Böbrek yetmezliğinin OS ve PFS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisini saptayamamışlardır (115). Yaptığımız çalışmada böbrek yetmezliğinin OS üzerine olumsuz etkisini literatürle benzer olarak bulmamıza rağmen bazı çalışmalar (112, 121) böbrek yetmezliğinin OS üzerine etkisini gösterememişlerdir. Yine yaptığımız çalışmada böbrek yetmezliğinin PFS üzerine etkisini bulamadık. Literatürde böbrek yetmezliğinin PFS üzerine etkisini bulan çalışmalar (109, 113) olduğu gibi bulamayan çalışmalar da (112, 115) mevcuttur.

Bu çalışma ile MM hastalarında bifosfonat kullanımının hastanın sağkalımı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Bizim bulduğumuz sonuçlarda bifosfonat kullanımının sağkalımı üzerine etkisinin olmamasına rağmen hastanın ağrı

palyasyonu, yeni gelişen kemik fraktürlerinin engellenmesi ve hasta konforunu arttırmaları açısından son derece önem arz etmektedir. Ayrıca MM' un sağkalımını aldıkları tedavi rejimlerinin yanında çevresel faktörler (salgınlar), hastaların yandaş hastalıkları, sosyoekonomik düzeyi ve buna bağlı olarak tedavi uyumu önemli yer tutmaktadır.



5.KAYNAKLAR

1. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet* 2009; 374: 324–339.
2. Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res* 2002; 55: 210–224.
3. Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocrinol Relat Cancer* 2004; 11: 207-224.
4. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538-6544.
5. Thompson K, Rogers MJ. Statins prevent bisphosphonate-induced gamma, delta-T-cell proliferation and activation in vitro. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 278-288.
6. Kakonen SM, Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 834-839.
7. Matsumoto T, Abe M. Bone destruction in multiple myeloma. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 319-326.
8. Modi ND, Lentzsch S. Bisphosphonates as antimyeloma drugs. *Leukemia* 2012; 26(4): 589-594.
9. Guenther A, Gordon S, Tiemann M, Burger R, Bakker F, Green JR, et al. The bisphosphonate zoledronic acid has antimyeloma activity in vivo by inhibition of protein prenylation. *Int J Cancer* 2010; 126(1): 239-246.
10. Clamp JR. Some aspects of the first recorded case of multiple myeloma. *Lancet* 1967; 2(7530): 1354-1356.
11. Ribatti D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. *Eur J Haematol* 2018; 100(3): 221-228.
12. Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, Costello C, et al. National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma, Version 2. 2016:

- Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2015; 13(11): 1398-1435.
13. Tricot G. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. editor(s). Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:144-148.
 14. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23(15): 3412-3420.
 15. Tricot G, Fassas A. Multiple Myeloma and other plasma cell disorders. In Hoffman R, Benz JR EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, Mcglave P (editors). Hematology Basic Principles and Practice. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, USA 2005; 1501- 1535.
 16. Silvestris F, Lombardi L, De Matteo M, Bruno A, Dammacco F. Myeloma bone disease: pathogenetic mechanisms and clinical assessment. Leuk Res 2007; 31(2): 129-138.
 17. Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. Multiple Myeloma. Greer JP, Foerster J, N Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (editors). Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2004; 2583- 2635.
 18. De Roos AJ, Baris D, Weiss N, Herrinton LJ. Multiple Myeloma. Cancer Epidemiology and prevention, 3rd edition, Oxford University Press, Newyork, 2006; 919- 945.
 19. Messori A, Maratea D, Nozzoli C, Bosi A. The Role of Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide in the Management of Multiple Myeloma. Pharmacoeconomics 2011; 29(4): 269-285.
 20. Zadeoğluları ZF. 13q delesyonlu multipl miyelom hastalarında bortezomib etki mekanizmasının araştırılması: DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010:24-25.
 21. Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, Hielscher T, Seckinger A, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t (4; 14) and del (17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Haematologica 2010; 95(7): 1150-1157.

22. Varga G, Mikala G, Gopcsa L, Csukly Z, Kollai S, Balazs G, et al. Multiple Myeloma of the Central Nervous System: 13 Cases and Review of the Literature J Oncol. 2018; 2018: 3970169.
23. Marino S, Petrusca DN, Roodman GD. Therapeutic targets in myeloma bone disease. Br J Pharmacol 2019; 178(9): 1907-1922.
24. Dennis L. Kasper SF, Stephen L. Hauser, Dan LL, Larry J, et al. Harrison principles of internal medicine 19th ed. United States of America: McGraw-Hill Education, 2015;713-714.
25. Banaszkiewicz M, Małyszko J, Vesole DH, Woziwodzka K, Jurczyszyn A, Żórawski M, et al. New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia. J Clin Med 2019; 8(11): 1828-1830.
26. Sobol U, Stiff P. Neurologic aspects of plasma cell disorders. Handbook of clinical neurology. 2014; 120: 1083-1099.
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; 78(1): 21-33.
28. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Working Group. Br J Haematol. 2003; 121: 749-757.
29. 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; 15(12): 538-548.
30. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. Blood 2006; 107(3): 904-906.
31. 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; 84(12): 1095-1110.

32. Choi JH, Yoon JH, Yang SK. Clinical value of new staging systems for multiple myeloma. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association* 2007; 39(4): 171-174.
33. 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. *J Clin Oncol* 2015; 33(26): 2863-2869.
34. González-Calle V, Slack A, Keane N, Luft S, Pearce KE, Ketterling RP, et al. Evaluation of Revised International Staging System (R-ISS) for transplant-eligible multiple myeloma patients. *Ann Hematol* 2018; 97(8): 1453-1462.
35. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36(3): 842-854.
36. Mohty M, Cavo M, Fink L, Gonzalez-McQuire S, Leleu H, Mateos MV, et al. Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review. *Eur J Haematol* 2019; 103(2): 107-115.
37. Chan HSH, Chen CI, Reece DE. Current Review on High-Risk Multiple Myeloma. *Current hematologic malignancy reports* 2017; 12(2): 96-108.
38. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer genetics* 2011; 204(1): 3-12.
39. Raza S, Leng S, Lentzsch S. The Critical Role of Imaging in the Management of Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 2017; 12: 168-175.
40. Collins CD. Multiple myeloma. *Cancer Imaging* 2004; 4: 47-53.
41. Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, Chari A, Jagannath S, Kostakoglu L. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *Eur J Radiol* 2014; 83(12): 2203-2223.
42. Helms CA, Genant HK. Computed tomography in the early detection of skeletal involvement with multiple myeloma. *JAMA* 1982; 248(21): 2886-2887.

43. Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD, Divgi CR, Zweegman S, Hillengass J, Lentzsch S. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clin Cancer Res* 2014; 20(23): 5888-5897.
44. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, Reiser MF. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(4): 1097-1104.
45. Derlin T, Bannas P. Imaging of multiple myeloma: Current concepts. *World J Orthop* 2014; 5(3): 272-282.
46. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Malghem J, Maldague BE. Magnetic resonance and computed tomography imaging in multiplemyeloma. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001; 5(1): 43-55.
47. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Dürr HR, Reiser M. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2005; 55(1): 56-63.
48. Durie BGM. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Canc* 2006; 42: 1539-1543.
49. Healy CF, Murray JG, Eustace SJ, Madewell J, O'Gorman PJ, O'Sullivan P. Multiple myeloma: a review of imaging features and radiological techniques. *Bone Marrow Res* 2011; 2011: 583439.
50. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(4): 1199-1204.
51. Galieni P, Cavo M, Avvisati G, Pulsoni A, Falbo R, Bonelli MA, et al. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma: two different entities? *Ann Oncol* 1995; 6(7): 687-691.
52. Mihailovic J, Goldsmith SJ. Multiple myeloma: 18F-FDG-PET/CT and diagnostic imaging. *Semin Nucl Med* 2015; 45(1): 16-31.
53. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015; 14: 125(20): 3076-3084.

54. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019; 37(14): 1228-1263.
55. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, Prince HM. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 24(1): 22-32.
56. Engür S. The Importance of Proteasome Inhibitors in Cancer Therapy. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2010; 31(4): 182-187.
57. Küçükoğlu K. Acetylation of Histones and Histone Deacetylase Inhibitors: Review. *Türkiye Klinikleri. Pharm Sci* 2013; 2(2): 115-120.
58. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH. Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers* 2020; 12(2):116-120.
59. Burwick N, Sharma S. Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. *Annals of hematology.* 2019; 98(1): 19-28.
60. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(6): 744-750.
61. Khera N, Emmert A, Storer BE, Sandmaier BM, Alyea EP, Lee SJ. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced intensity conditioning regimens. *Oncologist.* 2014; 19(6): 639-644.
62. Saito AM, Cutler C, Zahrieh D, Soiffer RJ, Ho VT, Alyea EP, et al. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(2): 197-207.
63. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, Petrucci MT. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia.* 2013; 27(10): 1959-1969.

64. Heinz L, Meral B, Joan B, Jamie C, Michele C, Michel D, et al. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *The Oncologist* 2011. 16(4): 388-403.
65. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, Crippa C, et al. GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Italian Myeloma Network. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012; 120(1): 9-19.
66. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, Belanger C, Brandt L, Cavo M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325(18): 1267-1273.
67. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al, Dimopoulos MA; MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1759-1769.
68. Reece DE. Carfilzomib in multiple myeloma: gold, silver, or bronze? *Blood*. 2012; 120(14): 2776-2777.
69. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370(9594): 1209-1218.
70. Palumbo A, Falco P, Falcone A, Benevolo G, Canepa L, Gay F, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide for newly diagnosed myeloma: kinetics of neutropenia and thrombocytopenia and time-to-event results. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(2): 145-150.
71. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008; 93(4): 560-565.

72. 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; 84(12): 950-965.
73. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23(7): 1337-1341.
74. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chanan-Khan A, Cohen AD, et al. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9(10): 1146-1183.
75. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 29-37.
76. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(34): 5101-5109.
77. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. The role of markers of bone remodeling in multiple myeloma. *Blood Rev* 2005; 19(3): 125-142.
78. Wenmei X, Yu W, Sandra P, Shuai L, Dana TG. Cellular and Molecular Aspects of Bone Remodeling. *Front Oral Biol* 2016; 18: 9–16.
79. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005; 136(12): 1658-1668.
80. Sarasquete ME, González M, San Miguel JF, García-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis* 2009; 15(6): 382-387.

81. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(12): 2397-2410.
82. Crawford BS, McNulty RM, Kraut EH, Turowski RC. Extended use of intravenous bisphosphonate therapy for the prevention of skeletal complications in patients with cancer. *Cancer Invest* 2009; 27(10): 984-988.
83. Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Bone* 2006; 38(5): 613-616.
84. Polascik TJ. Bisphosphonates in oncology: evidence for the prevention of skeletal events in patients with bone metastases. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3: 27-40.
85. Christoulas D, Terpos E, Dimopoulos MA. Pathogenesis and management of myeloma bone disease. *Expert Rev Hematol* 2009; 2(4): 385-398.
86. Terpos E, Szydlo R, Apperley JF, Hatjiharissi E, Politou M, Meletis J, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood* 2003; 102(3): 1064-1069.
87. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013; 31(18): 2347-2357.
88. Grzasko N, Morawska M, Hus M. Optimizing the treatment of patients with multiple myeloma and renal impairment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15(4): 187-198.
89. Shipman CM, Croucher PI, Russell RG, Helfrich MH, Rogers MJ. The bisphosphonate incadronate (YM175) causes apoptosis of human myeloma cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway. *Cancer Res* 1998; 58(23): 5294-5297.
90. Sonnemann J, Eckervogt V, Truckenbrod B, Boos J, Winkelmann W, van Valen F. The bisphosphonate pamidronate is a potent inhibitor of human osteosarcoma cell growth in vitro. *Anticancer Drugs* 2001; 12(5): 459-465.

91. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12(12): CD003188.
92. Terpos E, Christoulas D, Kokkorus P, Anargyrou K, Gavriatopoulou M, Migkou M, et al. Increased bone mineral density in a subset of patients with relapsed multiple myeloma receiving a combination of bortezomib, dexamethasone, and zoledronic acid. *Ann Oncol* 2010; 21: 1561–1562.
93. García-Sanz R, Oriol A, Moreno MJ, de la Rubia J, Payer AR, Hernández MT, et al. Spanish Myeloma Group (GEM/PETHEMA). Zoledronic acid as compared with observation in multiple myeloma patients at biochemical relapse: results of the randomized AZABACHE Spanish trial. *Haematologica* 2015; 100(9): 1207-1213
94. Child JA, Morgan GJ, Davies FE. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875–1883.
95. Tassone P, Forciniti S, Galea E, Morrone G, Turco MC, Martinelli V, et al. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines. *Leukemia* 2000; 14(5): 841-844.
96. Avilès A, Nambo MJ, Huerta-Guzmán J, Cleto S, Neri N. Prolonged Use of Zoledronic Acid (4 Years) Did Not Improve Outcome in Multiple Myeloma Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17(4): 207-210.
97. Wang X, Yan X, Li Y. A meta-analysis of the antitumor effect and safety of bisphosphonates in the treatment of multiple myeloma. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(5): 6743-6754.
98. Lin C, Shen H, Zhou S, Liu M, Xu A, Huang S, et al. Assessment of infection in newly diagnosed multiple myeloma patients: risk factors and main characteristics. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 699.
99. Liu XL, Yang YP, Bai J, Yue TT, Yang PY, Zhang Y, et al. Adverse effects of double-hit combining ISS-III stage and 1q gain or del (17p) on prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019; 40(11): 912-917.

100. Zhong YP, Zhang YZ, Liao AJ, Li SX, Tian C, Lu J. Geriatric Assessment to Predict Survival and Risk of Serious Adverse Events in Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: A Multicenter Study in China. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130(2): 130-134.
101. Lu J, Lu J, Liu A, Fu W, Du J, Huang X, et al. The Applicability of the International Staging System in Chinese Patients with Multiple Myeloma Receiving Bortezomib or Thalidomide-Based Regimens as Induction Therapy: A Multicenter Analysis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 856704.
102. Tan D, Lao Z, Loh Y, Ng HJ, Chuah C, Wong GC, et al. Attainment of at least a very good partial response after induction treatment is an important surrogate of longer survival for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(11): 1625-1630.
103. Conté LG, Figueroa MG, Lois VV, Cabrera CME, León RA, García LH, Rojas R H. Valor pronóstico del nuevo sistema de etapificación internacional en mieloma múltiple: Comparación con el sistema de Durie-Salmon [Prognostic value of the new international staging system in multiple myeloma. Comparison with Durie-Salmon staging system]. *Rev Med Chil* 2008; 136(1): 7-12.
104. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, Pouli A, Michalis E, Delimpasi S, et al Greek Myeloma Study Group, Greece. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol* 2010; 85(2): 114-119.
105. Xie YM, Cui YJ, Li H, Pan XR, Xu YX. Prognostic Value of Corrected Levels of Serum Calcium and Serum Lactate Dehydrogenase for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2019; 27(3): 844-849.
106. Kiba T, Ito T, Nakashima T, Okikawa Y, Kido M, Kimura A, et al. Bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma: higher AST and LDH levels associated with a worse prognosis on overall survival. *BMC Cancer* 2014; 14: 462.
107. An G, Acharya C, Deng S, Yi S, Xu Y, Qin X, et al. Cytogenetic and clinical marks for defining high-risk myeloma in the context of bortezomib treatment. *Exp Hematol* 2015; 43(3): 168-176.

108. Gkatzamanidou M, Kastritis E, Gavriatopoulou MR, Nikitas N, Gika D, Mparmparousi D, et al. Increased serum lactate dehydrogenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011; 11(5): 409-413.
109. Song J, Jiang F, Liu H, Ding K, Ren Y, Li L, et al Effect factors related to a high probability of hemodialysis independence in newly diagnosed multiple myeloma patients requiring hemodialysis. *J Clin Lab Anal* 2020; 34(2): 3057-3061.
110. Eleutherakis-Papaiakevou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(2): 337-341.
111. Glavey SV, Gertz MA, Dispenzieri A, Kumar S, Buadi F, Lacy M, et al. Long-term outcome of patients with multiple [corrected] myeloma-related advanced renal failure following auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(12): 1543-1547.
112. Maciocia N, Melville A, Cheesman S, Sharpley F, Ramasamy K, Streetly M, et al. Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics: a multi-centre UK experience. *Br J Haematol* 2017; 176(6): 908-917.
113. Uttervall K, Duru AD, Lund J, Liwing J, Gahrton G, Holmberg E, et al. The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. *PLoS One* 2014; 9(7): 101819.
114. Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer* 2010; 116(16): 3807-3814.
115. Ozkalemkaş F, Ali R, Tunali A, Ozkocaman V, Ozyardimci C, Özçelik T. Multiple myeloma in the region of Bursa, Turkey: a retrospective analysis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996; 15(2-4): 267-270.

6. ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimimi Bingöl/Merkez’de tamamladım. 2014’te Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. Üç yıl Genç/Bingöl ilçesinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2017 yılında Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde İç Hastalıkları ABD’de ihtisas eğitime başladım. 2019 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ABD’ye yatay geçişle geldim. Halen eğitimime burada devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizce, evli ve iki çocuk babasıyım.

