



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA
NÖTROFİL VE TROMBOSİT DEĞERLERİNİN
LENFOSİT DEĞERİYLE ORANLANMASININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Alperen KIZIKLI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Vahap OKAN**

**KASIM – 2018
GAZİANTEP**

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA
NÖTROFİL VE TROMBOSİT DEĞERLERİNİN
LENFOSİT DEĞERİYLE ORANLANMASININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Alperen KIZIKLI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Vahap OKAN**

**KASIM - 2018
GAZİANTEP**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin adı: Multiple Myelom Hastalarında Nötrofil ve Trombosit Değerlerinin Lenfosit Değeriyle Oranlanması Prognostik Önemi

Dr. Alperen KIZIKLI
28.11.2018

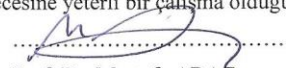
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı



Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Tıp Fakültesi Dekanı

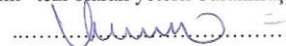
Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.



Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.



Tez Danışmanı

Prof. Dr. Vahap OKAN

Hematoloji BD.

TEZ JÜRİSİ:

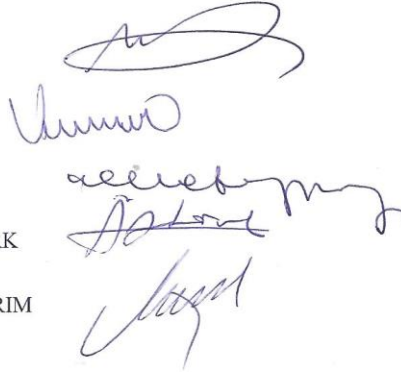
1. Prof.Dr. Mustafa ARAZ

2. Prof.Dr. Vahap OKAN

3. Prof.Dr. Mehmet YILMAZ

4. Doç.Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK

5. Doç.Dr.Abdullah Emre YILDIRIM



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgileri ve deneyimleri ile bana yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Araz hocama ve onun nezdinde eğitimime katkısı olmuş İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli bütün hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmam boyunca tecrübelerinden ve bilimsel perspektifinden yararlandığım, çalışmamı birlikte yürüttüğüm kıymetli hocam Prof. Dr. Vahap Okan'a,

Hematoloji alanına ilgi duymama ve bu alanda tez yapmak istememe vesile olan hocam Prof.Dr. Mehmet Yılmaz'a,

4 yıllık eğitim sürecinde her türlü güzelliği ve zorluğu birlikte yaşadığım uzman, asistan, hemşire arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım tüm sağlık personeli dostlarıma çok teşekkür ederim.

Annem Zülal Kızıklı'ya ve babam Mustafa Kızıklı'ya üzerimdeki tüm emeklerinden ötürü minnettarım.

Zorlu nöbetlerimde, eğitimim ve tez çalışmam esnasında desteğini benden hiç esirgemediği için eşim Gülin Kızıklı'ya şükran duyuyorum.

Oğlum Mustafa Gökalp'e tezimi ithaf ediyorum.

Dr. Alperen KIZIKLI
Gaziantep - KASIM 2018

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VIII
TABLO LİSTESİ.....	X
ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
RESİM LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanım.....	4
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Etyolojik Faktörler.....	7
2.4. Patogenez.....	8
2.4.1. Kemik İliği Mikroçevresinin Myelomdaki Rolü.....	10
2.4.2. Myeloma Bağlı Kemik Hastalığının Biyolojisi.....	11
2.4.3. Sitogenetiğin Rolü.....	12
2.4.4. Sekonder Sitogenetik Değişikler.....	16
2.5. Klinik Bulgular.....	19
2.5.1. Kemik Tutulumu.....	20
2.5.2. Hiperkalsemi.....	21
2.5.3. Renal Hastalık.....	21
2.5.4. Enfeksiyon.....	22
2.5.5. Nörolojik Semptomlar.....	22
2.5.6. Hipervizkosite.....	23
2.5.7. Amiloidoz.....	23
2.5.8. Anemi ve Kanama.....	24
2.5.9. Venöz Tromboemboli.....	25
2.6. Labaratuar Bulguları.....	25
2.7. Tanı – Evreleme ve Prognoz.....	26
2.8. Ayırıcı Tanı.....	32

2.9. Tedavi	36
2.9.1. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi.....	37
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	39
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ.....	59
7. KAYNAKLAR.....	60



III. ÖZET

MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA NÖTROFİL VE TROMBOSİT DEĞERLERİNİN LENFOSİT DEĞERİYLE ORANLANMASININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Alperen KIZIKLI

Uzmanlık tezi, İç Hastalıkları A.D

Tez danışmanı: Prof.Dr. Vahap Okan

Kasım 2018, 80 Sayfa

Giriş ve amaç: Multipl myelom (MM), non hodgkin lenfoma grubundan sonra görülen ikinci en sık hematolojik malignitedir. Tüm hematolojik malignitelerin %10-15'ini oluşturmasıyla öne çıkar. MM'li hastalarda tanı anındaki nötrofil ile lenfosit sayısının; trombosit ile lenfosit sayılarının oranlanması sonucu elde edilecek kesim noktalarının bir belirteç olarak tanımlanması halinde sağ kalıma yönelik öngörü yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ocak 2012 ve Eylül 2018 tarihleri arasında Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde International Myeloma Working Grup (IMWG) kriterlerine göre Multiple Myelom tanısı konulmuş, tedavisi ve takibi bu merkezde yapılmış, dahil edilme kriterlerini taşıyan 327 hasta retrospektif değerlendirme ile alınmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde Spearman rank korelasyon analizi ve kesim noktası belirlenmesi için ROC analizi uygulanmıştır.

Bulgular: Nötrofil / Lenfosit oranı, kreatinin değeriyle (p: 0,010), tanı yaşıyla (p:0,011), ECOG 2-4 grubunda olmakla (p:0,044), kadın cinsiyetinde (p:0,002), ISS evre 2 grubunda olmakla (p:0,002), immünmodülatuar ve proteozom inhibitörü alan hastalarda sağ kalımla ilişkili (p:0,040) korelasyon göstermektedir. Nötrofil / Lenfosit oranındaki her bir birimlik artış ölüm riskini 1,093 kat arttırmaktadır (HR:1,093 %95 GA:1,018-1,173, P:0,015). Nötrofil / Lenfosit oranında prognoz belirlenmesi için kesim değeri olarak

bizim çalışmamızda 1,7 değeri öngöröldü fakat bu değerin klinik olarak zayıf bir önemi olduğunu, Trombosit / Lenfosit oranının ise prognoz açısından önemli olmadığını saptadık.

Sonuç: Multiple Myelom'da prognozu değerdendirmek için ISS ve R-ISS gibi sistemlere ek olarak Nötrofil / Lenfosit oranının bir öngörü sağlamadığını tespit ettik. MM'de risk faktörleri içerisinde yer alan biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar değerdlerinin oranlanmasıyla elde edilecek yeni kesim noktalarının prognoz açısından önemi olup olmadığının başka çalışmalarla ele alınmasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Multiple Myelom, Nötrofil Lenfosit Oranı, Trombosit Lenfosit Oranı, Prognoz

III. ABSTRACT

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATE AND THROMBOCYTE LYMPHOCYTE RATE IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Alperen KIZIKLI, M.D.

Specialization thesis, Department of Internal Medicine

Thesis Advisor: Prof. Dr. Vahap OKAN

November 2018, 80 pages

Background and aim: Multiple myeloma (MM) is the second most common hematological malignancy seen after nonhodgkin lymphoma. It is characterized by 10-15% of all hematological malignancies. The aim of this study was to evaluate whether the neutrophil and lymphocyte counts at the time of diagnosis can be used as a predictor for the survival of the lymphocyte counts.

Materials and Methods: The study was conducted between January 2012 and September 2018 in Şahinbey Research and Application Hospital. Multiple Myeloma diagnosis was made according to International Myeloma Working Group (IMWG) criteria. Spearman rank correlation analysis and ROC analysis were used to test the relationship between numerical variables.

Findings: Neutrophil / lymphocyte ratio was found to be with creatinine (p: 0,010), age of diagnosis (p: 0.011), ECOG of 2-4 (p: 0,044), female gender (p: 0,002), ISS stage 2 (p: 0,002). showed correlations with survival (p: 0,040) in patients receiving immunomodulatory and proteosome inhibitors. Each unit increase in the neutrophil / lymphocyte ratio increases the risk of death by 1,093 fold (HR: 1,093% 95 CI: 1,018-1,173, P: 0,015). In our study, a value of 1,7 was predicted as a cut-off value for the prognosis of neutrophil / lymphocyte ratio, but we found that this value was clinically weak, whereas the platelet / lymphocyte ratio was not significant for prognosis.

Results: In order to evaluate the prognosis of multiple myeloma, we found that Neutrophil / Lymphocyte ratio did not provide a prediction in addition to systems such as ISS and R-ISS. We suggest that new data should be used to determine whether the cut-off points obtained by the proportion of biochemical and hematological laboratory values within the risk factors in MM are important for prognosis.

Keywords: Multiple Myeloma, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, Prognosis



V. SİMGE VE KISALTMALAR

AL: Light chain(hafif zincir) amiloid

BT: Bilgisayarlı tomografi

CDK-i: Siklin D kinaz inhibitörleri

DAP: Ölümle ilişkili protein

CRAB: Hiperkalsemi - Böbrek yetmezliği – Anemi - Kemik hastalığı (Calcium, Renal, Anemia, Bone)

DKK1: Dickkopf 1

DM: Diyabetes mellitus

DSS: Durie Salmon Stage

DVT: Derin ven trombozu

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performans skalası

EP: Ekstramedüller plazmasitoma

EPO: Eritropoetin

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

FLC: Anormal serbest hafif zincir

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HT: Hipertansiyon

HR: Hazard ratio (Rölatif Risk)

Ig: İmmünglobulin

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

Imid: İmmünmodülatuvar ilaç

IMWG: International Myeloma Working Group

ISS: Uluslararası Skorelama Sistemi

LDH: Laktat dehidrojenaz

LPL: Lenfoplazmatik lenfoma

MDE: Myelom Tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events)

MDRD: Modification of Diet in the Renal Disease

MGUS: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – Önemi Belirsiz Monoklonal Gammopati

MIP 1a: Makrofaj inflamatuvar protein 1a

MM: Multiple myelom

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NF-KB: Nükleer faktör KB

NSAID: Nonsteroid antiinflatuar ilaç

OKHT: Otolog kök hücre transplantasyonu

OPG: Osteoprotegerin

PET: Pozitron emisyon tomografisi

POEMS Sendromu: Polinöropati-Organomegali-Endokrinopati-Monoklonal gamopati-Cilt değişiklikleri

RANKL: Receptor activator of nuclear factor - KP ligand

Rd: Lenalidomid+düşük doz deksametazon

Revise ISS (R-ISS): Revize International Staging System

RT: Radyoterapi

SDF-1: Stromal kaynaklı faktör 1 α

SlmM: Kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut manyetik rezonansda birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı

SMM: Smoldering Multiple Myelom

SSS: Santral sinir sistemi

TNF: Tümör nekroz faktörü

TRAIL: Tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptoz indükleyici ligandı

TLR: Toll-benzeri reseptör

VAD: Vinkristin + adriamisin + dexametazon

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

VLA: Very late antijen

VTE: Venöz tromboembolizm

WM: Waldenstrom makroglobulinemisi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Önemi belirsiz monoklonal gamopatide primer sitogenetik değişiklikler (MGUS)

Tablo 2: 2014 Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) MM tanı kriterleri

Tablo 3: Myelom tanımlayıcı olaylar

Tablo 4: Güncel risk belirleme sistemleri

Tablo 5: Multipl myelomda yüksek riski belirleyen faktörler

Tablo 6: Myelom öncülü durumlarda riski belirleyen faktörler

Tablo 7: Multiple myelomda tedavi protokolleri

Tablo 8: International Myeloma Working Group tedavi yanıt değerlendirmesi kriterleri

Tablo 9: ECOG performans skalası

Tablo 10: Genel tanımlayıcı istatistikler

Tablo 11: Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı ve hayatta olma durumu

Tablo 12: Hastaların ECOG Performans Durumu, ISS Evresi, Plazma Hücre Tipi, Aldığı Tedavi, Kök Hücre Nakli Durumu

Tablo 13: Hastaların Ortanca ve ortalama hayatta kalma süreleri

Tablo 14: Nötrofil / Lenfosit (N/L) ve Trombosit / Lenfosit (T/L) oranının rölatif ölüm riski üzerine etkisi

Tablo 15: N/L oranı ve Tanı Yaşı arasındaki ilişki

Tablo 16: 65 yaş altında ve üstünde N/L oranının rölatif risk üzerine etkisi

Tablo 17: N/L oranının cinsiyet alt gruplarında rölatif risk üzerine etkisi

Tablo 18: N/L oranının ECOG Performans Skalası'na göre belirlenmiş iki grupta rölatif risk üzerine etkisi

Tablo 19: N/L oranının hemogloblin değeri 10'un üstünde veya altında olması halinde rölatif risk üzerine etkisi

Tablo 20: N/L oranının, tanı anındaki kemik iliği plazma hücre infiltrasyon yüzdesi değerinin %40'ın üstünde veya altında olması halinde rölatif risk üzerine etkisi

Tablo 21: Albumin ve Albumin/Globulin değerlerinin N/L ve T/L oranlarıyla korelasyonu

Tablo 22: N/L oranı ile GFR, kreatinin, LDH, beta 2 mikroglobulinin arasındaki korelasyon değerleri

Tablo 23: N/L oranının ISS Evre 1, 2, 3 hastalarda rölatif risk üzerine etkisi

Tablo 24: Tedavi gruplarında N/L oranının rölatif risk üzerine etkisi

Tablo 25: Kalsiyum düzeyine göre oluşturulmuş gruplarda N/L oranının rölatif risk üzerine etkisi

Tablo 26: ROC eğrişindeki 1,7 değeri için p değeri ve güven aralığı

Tablo 27: N/L oranı için kesim noktasının 1,7 değeri için sensivite ve spesifitesi

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Multiple myelom patogenezi

Kaynak: Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clin Cancer Res 2009; 15:5606

Şekil 2: Patogenezde yer alan yolaklar *Kaynak: Williams Hematology Eight edition. P 1648'den alınmıştır.*

Şekil 3: Genel Sağkalım ve Takip Süresi (ay)

Şekil 4: N/L ve T/L oranları arasındaki korelasyon grafiği

Şekil 5: ROC eğrisinde N/L değeri için spesifite ve sensivitesi en yüksek değer 1,7 olarak tespit edildi

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1: Aksial kontrastsız toraks BT incelemesi (mediasten penceresi); sağ anterior 4 ve 5. kostadan akciğere parankime doğru uzanım gösteren ekspansil, düzgün sınırlı, ovoid yumuşak doku dansitesinde plazmositoma ait kitle *Kaynak: Tekbaş ve ark, Soliter Plazmositom İle Prezente Olan Genç Bir Multiple Myelom Olgusu, Düzce Tıp Dergisi; 2011, Cilt 1 Sayı:2*

Resim 2: Hastalığın en tipik bulgusu olan kafa grafisinde yaygın litik lezyonlar görülmektedir. *Kaynak: www.hematolojiatlasi.com*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple myelom (MM) kemik iliğinde plazma hücre artışıyla karakterize bir paraproteinemidir. Bu hücrelerin salgıladığı M proteinlerinin serum ve/veya idrarda bulunmaları ve litik kemik lezyonlarının görülmesiyle karakterizedir. Kemik ağrısı, anemi, hiperviskozite, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, böbrek yetersizliği, amiloidoz veya hiperkalsemi gibi son organ hasarı görülebilmektedir.

Multipl myelom, non hodgkin lenfoma hastalık grubundan sonra görülen ikinci en sık hematolojik malignitedir (1). Tüm hematolojik malignitelerin % 10-15'ini oluşturmasıyla öne çıkar. Kanserle ilgili ölümlerin ise %1'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir. Hastalığın görüldüğü ortalama başlangıç yaşı genellikle 65 yaşın üzerindedir. Ayrıca bu sıklık yaş ilerledikçe artış göstermektedir. Hastaların sadece %2'si ancak 40 yaşın altındadır.

Multipl myelomun ortaya çıkma nedenleri hakkında pek çok araştırma yapılmıştır. Hastalığın etiyolojisine yönelik çalışmalara rağmen halen tam olarak neden aydınlatılamamıştır. Çeşitli kimyasal maddelere maruziyet, radyasyonun etkisi, virüsler gibi bağışıklık sistemini etkileyen olası nedenlerin tetikleyici faktörler oldukları öne sürülmüştür. Genetik olarak yatkın bireylerin öne sürülen bu faktörlerden birine veya daha fazlasına maruz kalmaları halinde hastalık ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın görüldüğü yaş grubu geriatric popülasyon ile uyumlu olması nedeniyle de yaşlanma sürecinin ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarındaki azalmanın hastalık riskini artırabileceği düşünülmektedir. Myelomun, antijenik uyarının ve toksik ajanların kümülatif etkisinin bir sonucu olarak ortaya çıkması hastalığın ileri yaşlarda görülmesi tezini destekleyebilir.

Myelom bir ailede birden fazla bireyde görülmesi halinde genetik nedenlerden ziyade aynı çevresel faktörlere maruz kalınması hipotezi bu durumu açıklayabilir.

Hastaların başvuru esnasındaki yaşı, eşlik eden diğer hastalıkları, hastalığın evresi, risk faktörleri gibi özellikler hasta takibinde karşılaşılabilecek problemlere, tedavi rejimi seçiminde önceliğinin belirlenmesine, hastalığın komplikasyonlarına yönelik yaklaşım açısından önemlidir.

Hastanın performans durumu, sitogenetik risk faktörlerini taşıması, serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, kemik iliğinde artmış plazma hücre proliferasyonu yüzdesi, plazma hücreli lösemi major prognostik faktörlerdendir. İleri yaşa sahip olmak, ISS (International Staging System) evreleme sistemine göre evre, C reaktif protein seviyesi, serum kreatinin düzeyi, trombosit sayısı, flow sitometride artmış plazma hücre belirteçleri diğer prognostik faktörlerdir.

1980'lerin başına kadar myelomda ortalama yaşam süresi yaklaşık 2 sene iken günümüzde kombine kemoterapilerin, kök hücre nakline ek olarak yüksek doz kemoterapi ile talidomid, lenalidomid ve bortezomib gibi immünmodülatuar tedavi seçeneklerinin ortaya çıkışıyla beraber hastalıkta on yılı aşan bir yaşam beklentisi söz konusu olmuştur. Son 15 yılda moleküler genetikteki çığır açan teknolojik gelişmeler de bu olumlu seyre katkıda bulunmuştur.

Multiple myelomda hücresel ve moleküler özelliklerin ortaya konulması, yeni girişim ve prensiplerin belirlenmesine yol açmıştır. Hastaya yönelik seçici ve hassas moleküler tedavi prensiplerinde yenilikleri gündeme getirmiştir. Myelomun biyolojisinin anlaşılma çabası hastalık patogenezinde yer alan myelom hücresi ve kemik iliği mikroçevresini hedefleyen talidomid, lenalidomid ve bortezomib gibi yeni tedavilerin geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Son 10 yıldaki bu gelişmeler neticesinde myelomda artık standart tedavi; infüzyonel kemoterapi kürleri sonrasında yaş ve performans durumu izin veren hastalarda yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre nakli olmuştur.

Multiple myelom tanısı ve evrelemesi esnasında yapılan kemik iliği biyopsisi, evreleme için kullanılan kromozom analizleri ile floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi bazı mutasyon analizi yapan klinik testler ekonomik açıdan yüksek maliyetlidir. Bu nedenle, araştırmacılar yeni prognostik modeller geliştirmek için hastalarla ilgili bazı

faktörleri ve ucuz laboratuvar testlerinin birlikte ele alınmasına önem vermektedir. Hastaların tanı ve tedavileri esnasında değerlendirilmesi için ucuz, girişimsel olmayan yöntemler geliştirmek birçok çalışmacının uğraşı alanı olmaktadır.

Bu geriye dönük dosya tarama çalışmasında, MM'li hastalarda tanı anındaki nötrofil ile lenfosit sayısının ve trombosit ile lenfosit sayılarının oranlanması sonucu elde edilecek kesim noktalarının, bir belirteç olarak tanımlanması halinde sağ kalım ve klinik seyir üzerinde öngörü sağlayıp sağlayamayacağının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Multipl myelom (MM), tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık yüzde 10'unu oluşturan malign bir plazma hücresi bozukluğudur. Hematolojik kanserlere bağlı ölümlerin yaklaşık yüzde 20'sinin ve tüm kanserlere bağlı ölümlerinin yüzde 1'nin sebebidir (1).

MM'nin, Önemi Belirsiz Monoklonal Gammopati (MGUS) olarak adlandırılan klonal plazma hücresi proliferasyonunun asemptomatik premalign evresinden evrimleştiği düşünülmektedir. MGUS, 50 yaşın üzerindeki nüfusun yüzde 3'ünde mevcuttur ve yılda yüzde 1 oranında myelom ve plazma hücre malignitelerine ilerler.

MGUS asemptomatik iken MM hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, anemi veya litik kemik lezyonlarını içeren son organ hasarı ile karakterizedir. Bazı hastalarda, orta derecede asemptomatik fakat daha ilerlemiş premalign evre olarak adlandırılan Smoldering Multipl Myelom (SMM) olarak adlandırılan klinik bir durum olarak da gözlenebilmektedir.

Multipl myelomda, plazma hücreleri kemik iliğinde çoğalır ve sıklıkla osteolitik lezyonların gelişimine, osteopeni ve / veya patolojik kırıklara bağlı ciddi iskelet yıkımına neden olur. Genellikle aşağıdaki klinik durumlardan bir veya daha fazlası nedeniyle hastalarda myelom olabileceğinden şüphelenilmektedir:

- Rutin iskelet grafileriyle veya diğer görüntüleme yöntemleriyle ortaya çıkarılan litik lezyonlara bağlı kemik ağrısı
- Artmış total protein serum konsantrasyonu ve / veya idrar veya serumda bir monoklonal protein varlığı
- Açıklanamayan anemi gibi maligniteyi düşündüren sistemik belirtiler veya semptomlar

- Semptomatik veya tesadüfen saptanan hiperkalsemi
- Eş zamanlı immüoglobulin hafif zincir (AL) amiloidozuna bağlı hafif zincirlerin tespit edildiği idrar tahlilleri veya nadiren nefrotik sendrom ile akut böbrek yetmezliği

MM'yi prognoz ve tedavi amacıyla diğer plazma hücresi diskrazilerini ayırmak önemlidir. Ayrıca, MM olduğundan şüphelenilen hastaların tanda gecikmeden zamanında değerlendirmek gereklidir (1).

MM, post-germinal merkez plazma hücrelerinin malign dönüşümü sonucu ortaya çıkmaktadır (2,3). Bu hücrelerde, germinal merkezin bir belirteci olarak işlev gören immüoglobulin genlerindeki değişken bölgeye ait somatik mutasyonların tanımlanması önemlidir. Bu hücreler ayrıca, post-germinal merkezdeki lenfositlerin karşılaştığı antijen seçimine bağlı immüoglobulin tipinin değişimine neden olan somatik mutasyonları da sergiler. Bu sınıf değiştirme IgG ve IgA MM'de gösterilmiştir, ancak IgM MM'de gösterilememiştir.

MM'nin malign plazma hücreleri düşük bir proliferatif hıza sahiptir. Prekürsör malign hücrelerin başka dokularda çoğalamamasıyla nedeniyle proliferasyon hızının yavaş olduğu düşünülmektedir (4,5). Bu anormal prekürsör B hücrelerinin lenf nodlarından kaynaklandığı ve terminal plazma hücresi farklılaşması için elverişli bir mikro ortam sağlayan kemik iliğine göç ettikileri de öne sürülmüştür (6). Bu düşünce hastalık aksiyal iskelet boyunca yaygın bir şekilde bulunsan bile malign plazma hücrelerinin kemik iliğinin mikroçevresine sınırlı olduğu görüşünü açıklayabilmektedir.

2.2. Epidemiyoloji

MM tüm kanserlerin yaklaşık yüzde 1 ila 2'sini ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hematolojik malignitelerin %17'sinden biraz daha fazlasını oluşturmaktadır (7). ABD'deki yıllık insidans 100.000'de yaklaşık 4 ila 5'dir (8). Birleşik Krallık'ın Güney Thames bölgesinde ve genel olarak Avrupa'da da benzer bir sıklık bildirilmiştir (9,10). Dünya çapında, MM'ye atfedilen yılda yaklaşık 154.000 yeni vaka

ve 101.000 gerçekleşecek ölüm vardır (11,12). Türkiye’de MM’nin hastalık insidansına ve prevalansına yönelik yeterli bir veri bulunmamaktadır.

Hastalığın insidansının stabil bir şekilde seyrettiği görülmektedir (8,13). Bazı raporlar zaman içinde insidanda bir artış göstermekle birlikte, bu durum özellikle yaşlı bireyler tarafından tıbbi tesislere erişimin kolaylaşmasının bir sonucu olabilir.

MM tüm ırklarda ve tüm coğrafi bölgelerde ortaya çıkar (11). İnsidans etnisiteye göre değişir. Afrika kökenli Amerikalılar ve Afrika’da yaşayan siyahilerdeki görülme sıklığı, Amerika’da yaşayan beyazlardaki görülme sıklığının iki ila üç katıdır (14,15). Japonya’dan ve Meksika’dan gelen Asyalılarda ise bu risk daha düşüktür (16,17). MM, erkeklerde kadınlardan biraz daha sıktır. (yaklaşık 1,4: 1).

MM gelişme riski vücut kitle indeksi ile artmaktadır (18,19). MM yaşlı yetişkinlerin bir hastalığıdır. Tanıdaki medyan yaş 66’tır; hastaların sırasıyla %10 ve 2’si 50 ve 40 yaşından gençtir (14,20).

Olguların küçük fakat bilinmeyen bir kısmı aileseldir. MM hastası ile birinci derece akraba olan kişiler için MM gelişmesi riski yaklaşık 3,7 kat daha yüksektir (21). MM’li her 1000 hasta için yaklaşık 3 ailesel vaka insidansı ile bildirilmiştir (21,22). MM kümelenmesi olan 15 aileyi içeren bir olgu serisi raporunda, 10 kardeşte myelomun meydana geldiği görülmüştür (23). Aynı IgG kappa monoklonal modeli ise hastalığın ortaya çıktığı yedi aileyi kapsayan tüm vakalarda mevcuttu. Ayrıca, MM’li 1675 hastayı genotip analiziyle değerlendiren ve 5903 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırmış olan genom çapında bir ilişki çalışmasında, 3p22.1 veya 7p15.3 genetik lokuslarında yaygın bir varyasyona sahip kişilerin MM gelişmesi riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. (sırasıyla 1,32 ve 1,38 oranlarında) (24). Fakat bu çalışmalar ailede bir bireyde myelom görülmesi durumunda, diğer bireyler için myelom gelişme riskinin yüzde 5’den daha fazla artmadığını göstermektedir.

Ailesel vakaların incelenmesi neticesinde düşük bir risk artış oranının bulunması, hastalıkta genetiğin doğrudan klinik bir etkisinin olmadığını, söz konusu etiyolojik

mekanizmalardan genetik dışındaki bazı karmaşık mekanizmaların ana etken olduğunu düşündürmektedir.

2.3. Etyolojik Faktörler

Epidemiyolojik veriler ileri yaş, immünsüpresyon ve çevresel maruziyet gibi diğer potansiyel risk faktörlerini de ortaya koymaktadır (25,26). Hormonal faktörler de risk faktörü olarak ele alınabilir; çünkü kadınlar erkeklerle karşılaştırıldığında yaşa özgü prevalans oranları anlamlı olarak erkeklerden daha düşüktür.

Genetik bir yatkınlığın olduğu düşüncesi, MGUS insidansının etnisiteye göre değişmesi ve vakaların küçük fakat bilinmeyen bir kısmının ailesel olması teziyle desteklenmektedir. Bu gibi durumlar ortak kalıtılmış genlerden veya benzer çevresel faktörlerden kaynaklanabilir.

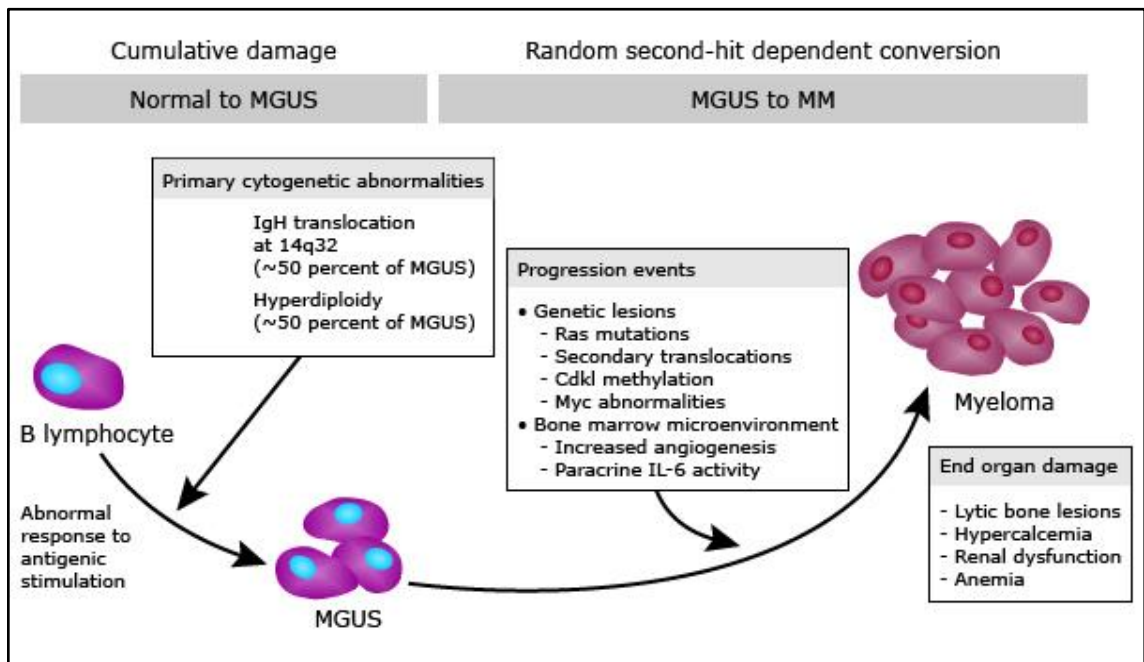
Radyasyona, benzene ve diğer organik solventlere, herbisitlere ve böcek öldürücülere maruziyet de hastalık gelişimde bir rol oynayabilir. Bununla birlikte, bu risk faktörlerinin her biri için rapor edilen vaka sayısı azdır. Örnek olarak: Atom bombası mağdurlarında MM gelişimi riski ile ilgili veriler karıştırılmıştır. Bazı çalışmalar, 50 rad den fazla radyasyona maruz kalan atom bombası kazazedelerinde, 20 yaşın üzerinde ve bombanın ilk patlama yerine yakın olanlarda MM riskinin arttığını belirtmektedir (25,27). Bununla birlikte atom bombasına maruz kaldıktan sonra artmış MM riskine dair çok az kanıt vardır (28).Yüksek dozda uzun süreli radyasyona maruz kalan radyologlarda MM riski artmaktadır (29).

Herbisit, insektisit kullanan çiftçilerde ve benzen ya da petrol ürünleri kullanan nükleer santraller çalışanlarında MM gelişme riskinde hafif bir artış bulunmuştur ancak kanıtlar istatistiki olarak güçlü bir anlamlılığa sahip değildir (26,30).

Bu risk faktörleri ile hastalık arasındaki ilgilinin belirlenmesi için daha fazla veriye gerek olsa da, kimyasal ve radyolojik ajanlara maruziyeti sınırlamak herkes için ihtiyatlı bir yaklaşım olacaktır.

2.4. Patogenez

MM'nin patobiyolojisi, plazma hücre kökenli bir malign klonun replikasyonuna yol açan karmaşık bir süreçtir. Bu yoldaki bazı adımlar aydınlatılmış olsa da, çoğu nokta halen bilinmemektedir. MM vakaları, genellikle MGUS olarak bilinen premalign bir plazma hücresinin proliferatif bozukluğundan sonra gelişir (31). MGUS, 50 yaşın üzerindeki nüfusun yüzde 3'ünde mevcuttur ve yılda yüzde 1 oranında myelom veya plazma hücresi ilişkili maligniteye ilerler.



Şekil 1: Multiple myelom patogenezi

MGUS: Belirsiz önemi olan monoklonal gamopati; **MM:** Multipl myelom.

Kaynak: Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clin Cancer Res 2009; 15:5606.

Multipl myelomun patogenezi karmaşıktır ancak hastalığın iki aşamalı bir progresyon modeli izlediği görünmektedir. Birincisi, MGUS'un genetik değişikliklerin bir sonucu olarak geliştiği tezidir. Bu durum bazen antijenik uyarıya anormal bir yanıtın sonucudur. Kümülatif hasardan ziyade rastgele meydana gelen ikinci bir olay ise bu MGUS'a ait tümör hücrelerinin birikmesine ve MM'ye ilerlemesine yol açar. Plazma

hücrelerinin kemik veya diğer organları infiltrate etmesi ve aşırı hafif zincir salgılanmasına bağlı böbrek hasarı hastalık bulguları arasında yer alır.

MM patogenezi iki ardışık sürecin birbirini takip etmesi olarak açıklanabilir:

1) MGUS'un oluşumu: MGUS'un antijenik uyarıma anormal plazma hücresi yanıtına neden olan sitogenetik anormalliklerin sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir. Netice olarak monoklonal immünoglobulin üreten bir plazma hücresi klonu oluşmaktadır.

2) MGUS'tan MM'ye ilerleme: Ek genetik anormallikler veya kemik iliği mikroçevresindeki değişiklikler yoluyla plazma hücre klonuna daha fazla dönüşüm MGUS'un MM'ye ilerlemesine neden olur.

Bazı hastalarda, orta derecede asemptomatik fakat daha ilerlemiş premalign evre olarak adlandırılan smoldering multipl myelom olarak adlandırılan bir klinik durum, rastlantısal olarak teşhis edilebilir. Bu hastalar MGUS'tan MM'ye ilerlemenin ortasında teşhis edilebilir veya daha yüksek bazal klonal plazma hücre yükü taşıyan biyolojik bir MGUS varyantıyla gelebilirler.

Klonal plazma hücresi popülasyonu oluştuğunda ve MM'ye ilerlendiğinde, hastalar plazma hücrelerinin kemiğe ve diğer organlara infiltrasyonuna veya böbrek hasarına bağlı semptomlar (örn. hiperkalsemi, litik kemik lezyonları, böbrek fonksiyon bozukluğu ve anemi) ile gelebilirler.

2.4.1. Kemik İliği Mikroçevresinin Myelomdaki Rolü

Kemik iliği mikroçevresindeki birçok değişiklik MGUS'un MM'ye ilerlemesiyle ilişkilidir. Mikroçevredeki değişiklikler şu başlıklar altında ele alınabilir:

- Anjiyogenezin indüksiyonu (32,33).
- Hücre aracılı immünitenin baskılanması (34).

- IL-6 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinleri içeren parakrin halkaları (35).
- Kemik iliği stromal hücre kaynaklı eksozomlarla tümör büyümesinin modülasyonu (36).

Anjiyogenez: Anjiyogenez, yeterli bir tümör besin kaynağının temini ve tümör büyümesinin parakrin uyarılması ile MGUS'un MM'ye ilerlemesinde kritik bir rol oynayabilir. Anjiogenezin hastalık progresyonundaki rolüne yönelik hipotezlerde, tanı anında soliter plazmasitoma olgularında anjiyogenezin gösterilmesi ve plazmositomdan myeloma ilerlemeyi sağladığı ileri sürülmektedir (33). Ayrıca, MGUS'tan miyeloid myelom (SMM) ve semptomatik myeloma kadar hastalık spektrumlarında kemik iliği anjiyogenez derecesinde kademeli bir artış vardır (32).

MM'de görülen artmış anjiyogenez, pro-anjiyojenik sitokinlerin ekspresyonu ve / veya anjiyogenez inhibitör aktivitesinin kaybı ile ilişkili olabilir (37,38). Örnek olarak, anjiyogenezin gösterildiği bir in vitro bir çalışmada, MGUS'lu hastalardan alınan kemik iliği plazma örneklerinin önemli oranda daha yüksek bir kısmının, SMM veya MM'li hastalardan alınan örneklerle karşılaştırıldığında anjiyogenezini inhibe ettiği gösterilmiştir (sırasıyla yüzde 63, 43 ve 4) (37). MM'ye ilerleme sürecinde anjiogenez inhibisyonunun ortadan kalktığı öne sürülmüştür.

Klonal heterojenite: Myelom tanısı sırasında çoklu subklonların varlığı gösterilse de hastalık seyrinin herhangi bir noktasında belirli bir klon genel olarak maligniteyi domine eder (39). Tedavi ile dominant klon neredeyse tamamen ortadan kaldırılabilirken, nüksetmede dominant klondan farklı yanıt özelliklerine sahip yeni bir alt klonun ortaya çıkması söz konusu olabilir. Alternatif klonal baskınlık paterni, ilaç direncinin ortaya çıkmasına katkıda bulunur ve nihai olarak dominant klon tüm tedavi biçimlerine tamamen dirençli bir klon haline gelebilir.

2.4.2. Myeloma Bağlı Kemik Hastalığının Biyolojisi

Osteolitik kemik lezyonları MM'nin ayırt edici özelliklerindendir. MGUS'ta kemik metabolizmasında anormallikler gösteren bazı veriler olmasına rağmen, osteolitik kemik lezyonlarının varlığı aktif malignitenin başlangıcını işaret etmektedir. MM'nin karakteristik özelliği olan litik kemik lezyonlarının patogeneğinde, osteoklastların ve osteoblastların aktivitesi arasındaki bir dengesizliğin bu duruma aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu dengesizlik, osteoklastik aktivitenin artışının yanı sıra (diğer malignitelerin aksine) osteoblastik aktivitenin belirgin bir şekilde baskılanması ile oluşmaktadır. Sonuç olarak, MM'deki kemik lezyonları, osteoblastik bir bileşene sahip olma eğiliminde olan ve radyonükleotid kemik taramalarında daha iyi görüntülenen katı tümörlerin diğer kemik metastazlarına kıyasla tamamen osteolitik ve düz grafilere daha iyi görüntülenme eğilimindedir.

Artmış osteolitik aktiviteye (muhtemelen plazma hücrelerinin), osteoklastlardaki RANKL (nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörü) ekspresyonunun artması ile osteoblastlardaki decoy reseptörü ve osteoprotegerin (OPG) seviyesinde bir azalmanın aracılık ettiği düşünülmektedir (40) (41). Bu durum osteoklast aktivasyonuna ve kemik erimesine neden olan RANKL / OPG oranında bir artışa yol açar. Kemik stromal hücreleri tarafından üretilen makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa (MIP-1 alfa, CCL3), IL-3 ve IL-6 düzeylerinin artması da osteoklastların aşırı aktivitesine katkıda bulunur. Son olarak stromal hücreler ve myelom hücreleri tarafından stromal kaynaklı faktör 1α'nın (SDF-1 alfa) ekspresyonu artmıştır (42). SDF-1 alfa osteoklast öncülleri üzerindeki CXCR4'e bağlanarak osteoklast aktivasyonuna neden olur.

Osteoklast aktivasyonuna ek olarak, myelomda osteoblastların aktif baskılanması söz konusudur. Bu muhtemelen MM'de osteoblast farklılaşmasını inhibe eden IL-3, IL-7 ve dickkopf 1'in (DKK1) artmış seviyeleri ile ilişkilidir (43). MM hücreleri, Wnt sinyallemesinin bir inhibitörü olan DKK1'i eksprese eder ve bu hücreler tarafından DKK1'in artmış ekspresyonu, MM'de fokal kemik lezyonlarının varlığı ile ilişkilendirilmiştir (43). Artan IL-3 ve IL-7 seviyeleri de kemik yıkımında rol oynayabilir.

2.4.3. Sitogenetiğin Rolü

Primer sitogenetik anormallikler MGUS'un gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. MGUS ve MM vakalarının çoğu, floresan in situ hibridizasyon (FISH), çok renkli spektral karyotipleme, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon veya gen ekspresyon profili yöntemleri ile saptanabilen kromozomal anormalliklere sahiptir (44). Her bir anormalliği gösteren vakaların yüzdesi, kullanılan tespit yöntemi ve hastalık aşamasına göre değişir. Çoğu MGUS olgusunun, immüoglobulin ağır zincir (IgH) lokusunu (yaklaşık olarak yüzde 40) içeren translokasyon olaylarıyla, trizomilerin varlığıyla (yaklaşık olarak yüzde 40) veya translokasyonun ve trizominin yaklaşık yüzdelerde birlikte bulunmasıyla ortaya çıkan genetik instabilite ile ilişkil olduğu görülmektedir (45,46).

İmmüoglobulin ağır zincir translokasyonları: İlk bağışıklık yanıtı (birincil bağışıklık tepkisi), organizmayı tehdit edici antijeni hedefleyen IgM antikorlarının oluşmasıyla sonuçlanır. Aynı antijene sıkça maruz kaldığında, immüoglobulin ağır zincirinin (IgH) değişken kısmını kodlayan genlerde, IgM'nin sabit bölgesini kodlayan genden geçiş yapacağı bir "sınıf şalteri" olabilir. IgG (veya IgA) sabit bölgesini kodlayan gene benzeme süreci olarak sınıf şalteri etkisi ortaya çıkabilir. Bunun sonucu olarak, plazma hücresi tarafından yapılan antikorun IgM tipinden IgG veya IgA'ya (ikincil immün tepki) dönüşmesi sonucu "anahtar rekombinasyonu" veya "sınıf değiştirme" gerçekleşebilir.

MGUS vakalarının yaklaşık yarısı muhtemelen immüoglobulin anahtar rekombinasyonu sırasında meydana gelen translokasyon olaylarından (hatalarından) kaynaklanmaktadır. Bu translokasyonlar, immüoglobulin ağır zincirini genini (IgH) kromozom 14q32 üzerinde etkiler ve IgH lokusunun yanında bir onkojenin yan yana gelmesine neden olur. Bu durum etkilenen onkogenin anormal ifadesi ile sonuçlanır ve bunun MGUS'un gelişiminde kritik bir adım olduğu düşünülmektedir. Yeniden düzenlemeleri içeren vakalara IgH translokasyonlu MGUS veya hiperdiploid olmayan MGUS adı verilir. En sık görülen kromozom lokusu ve bu translokasyonlarda disregüle edilen gen paterneleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Önemi belirsiz monoklonal gamopatide primer sitogenetik değişiklikler (MGUS)

Sitogenetik anormallik	MGUS	Sitogenetik değişikliklerle düzensiz genler
Kromozom 14q32'yi (hiperdiploid olmayan MGUS) içeren primer IgH translokasyonları		
t (11; 14) (q13; q32)	Yüzde 25	CCND1 (siklin D1)
t (4; 14) (p16; q32)	Yüzde 15	FGFR-3 ve MMSET
t (14; 16) (q32; q23)	Yüzde 5	C-MAF
t (6; 14) (p21; q32)	Yüzde 3	CCND3 (siklin D3)
t (14; 20) (q32; q11) ile	Yüzde 2	MAFB
Hiperdiploidi (hiperdiploid MGUS)	Yüzde 45	Kromozom 1, 13 ve 21 hariç tek sayılı kromozomları içeren tekrarlayan trizomiler nedeniyle çoklu genler disregüle
Bilinmeyen	<Yüzde 5	Ne IgH translokasyonu ne de hiperdiploididir

IgH lokusu ile çeşitli onkojenlerin yan yana gelmesi, IgH genlerinin aktif promoter bölgesi tarafından indüklenen onkojenin aşırı ekspresyonuna yol açar. Bu translokasyon ürünleri, daha sonra büyümeyi ve replikasyonu teşvik eden transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörü reseptörleri ve hücre döngüsü mediyatörleri gibi davranır. Bu dönüşüm MGUS klonunu oluşturur.

Hastalık MGUS'tan MM'ye ilerledikçe IgH translokasyonlarını gösteren vakaların oranı artar. IgH translokasyonları, MGUS veya SMM'li hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde, MM'li hastaların% 55-73'ünde, plazma hücreli lösemilerin yüzde 85'inde ve in vitro insan myelom hücre dizilerinde % 90 oranında bulunur (47, 48). Bu, belirli tipte IgH translokasyonlu MGUS ve MM'nin (ör: t(14;16), t(14;20)), hiperdiploid tipteki MGUS'tan daha agresif olabileceği gerçeğini yansıtmaktadır.

Trizomiler: IgH'yi içeren translokasyonları olmayan MGUS vakalarının çoğu, trizomilerin varlığıyla ortaya çıkan bir genetik instabilite göstermektedir (49-51). MGUS'un bu alt kümesi, IgH ile değiştirilmemiş MGUS veya hiperdiploid MGUS olarak adlandırılır. Hiperdiploidi, klonal hücre popülasyonunda çok sayıda kromozomun (trizomiler) artışı manasına gelir. MM'de hiperdiploidi tipik olarak, 1, 13 ve 21 kromozomları haricinde, bir veya daha fazla sayıda tek sayılı kromozomu da içerir. Hiperdiploidi, etkilenen kromozomlarda bulunan genlerin aşırı ekspresyonuna yol açabilir. Bu genler, MGUS klonuna yol açan büyümeyi ve replikasyonu destekleyebilir.

Antijenik stimülasyona karşı anormal yanıt: MM'de sitogenetik anormallikleri tetikleyen olaylar bilinmemektedir, ancak bu değişikliklerin tetikleyicisinin antijenik uyarımla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Antijenik uyarının doğası ise bilinmemektedir ve muhtemelen vakalar arasında antijenin organizmaya etkisi açısından farklılıklar bulunmaktadır. Örnek olarak, bir çalışmada, Gaucher hastalığı ile ilişkili MM'de (20 hastanın 17'sinde) lizolipid LGL-1'e karşı reaktiviteye sahip monoklonal immünoglobulinlerin olduğu bulunmuştur (52). Aynı çalışmada buna karşılık, LGL-1 veya başka bir lizolipid ve lizofosfatidilkoline (LPC) karşı reaktivite olmuş monoklonal immünoglobulinler, sporadik MM (66 hastanın 22'si) hastaların üçte birinde gözlenmiştir.

Bir antijenik uyarının plazma hücreleri için anormal, sürekli, proliferatif bir sinyal oluşturmasının nedeni açık değildir. Nedeni ne olursa olsun, plazma hücrelerinin çoğalma sıklığındaki artış, standart onarım mekanizmalarından kurtulan ve kromozomal hasar riski artmış plazma hücre sayısını artırır. Ortaya çıkan kromozomal değişikliklerin, tek tipte immünoglobulinin aşırı üretiminden sorumlu olan bir plazma hücresi klonunun meydana gelmesine yol açtığı düşünülmektedir. Bu monoklonal immünoglobulindir ve MGUS lehine bir delil olarak tespit edilebilir.

Enfeksiyon ve benzeri maruziyetlere karşı artmış yanıt için potansiyel mekanizmalar arasında, toll-benzeri reseptörlerin (TLR'ler) anormal ekspresyonu ve plazma hücrelerinde IL-6 reseptörlerinin aşırı ekspresyonu yer alır.

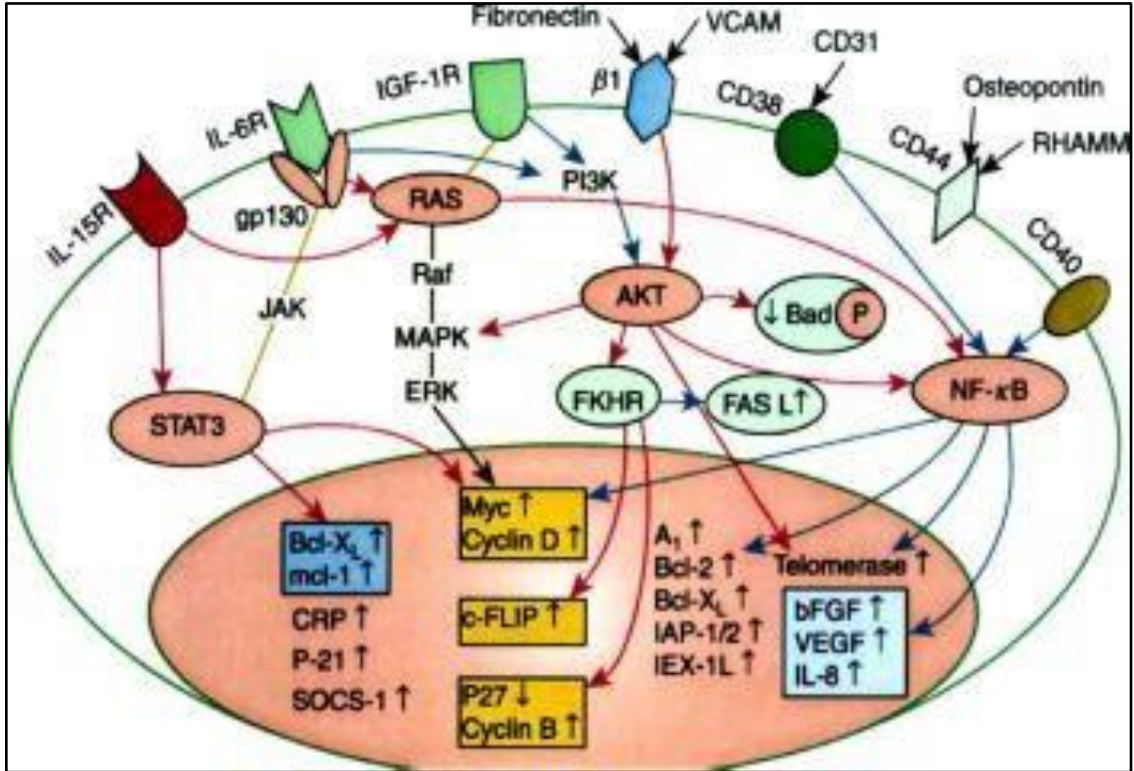
Toll benzeri reseptörler: Toll-benzeri reseptörler (TLR'ler) hücre yüzeyinde mikrobiyal enfeksiyonu tespit eden ve cevap veren moleküllerdir. Bunlar, spesifik olmayan veya "doğuştan gelen" immün savunmamızın bir parçasıdır ve antijenler üzerindeki moleküler kalıpları tanıyan reseptörler gibi davranırlar. Bu reseptörler için ligandlar patojenik enfeksiyon etkenlerinin bileşenleridir ve sıklıkla "patojen ile ilişkili moleküler paternler" (PAMP) olarak adlandırılır.

İn vitro çalışmalar insan myelom hücre dizilerinin ve primer myelom hücrelerinin geniş bir TLR aralığı ifade ettiğini göstermektedir (53). TLR'ler, spesifik ligandlara karşı artmış myelom hücresi proliferasyonu ve sağkalımı ile deksametazonla indüklenen apoptozise direnç gösterir (54, 55).

İnterlökin 6'ya yanıt: İnterlökin 6 (IL-6), hem normal hem de anormal plazma hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını destekleyen sitokindir. IL-6 myeloma hücrelerinin hayatta kalması için gerekli bir sitokin olarak gözükmektedir (56, 57).

Normal plazma hücreleri ile karşılaştırıldığında, MGUS'daki plazma hücreleri, IL-6 reseptörü alfa zincirinin (CD126) aşırı ekspresyonunu gösterir (58). İn vitro çalışmalar, IL-6'nın inhibisyonunun myelom hücre dizi proliferasyonunu yavaşlattığını göstermektedir (59,60).

In vivo olarak IL-6, kemik iliği mikroçevresince üretilir ve plazma hücrelerini uyarmak için parakrin etkili olur. Plazma hücrelerinin kemik iliği stromasına yapışması da IL-6 sekresyonunu etkilediği görünmektedir (61). IL-6 aşırı ifadesi ile ilişkili olayların sırası açık değildir. Plazma hücrelerinin IL-6 ile stimülasyonu, Bcl-xl ve Mcl-1'in seviyelerinin artmasıyla sonuçlanır. Plazma hücrelerinin IL-6 ile stimülasyonunda rol oynayabilecek diğer yollar ise şunlardır: JAK / STAT, ras / MAP kinaz ve JNK / SAPK (62,63).



Şekil 1: Patogeneizde yer alan yollar

Kaynak: Williams Hematology Eight edition. P 1648'den alınmıştır.

2.4.4. Sekonder Sitogenetik Değişiklikler

MGUS'un MM'ye malign dönüşümü muhtemelen sekonder sitogenetik olaylardan kaynaklanır. Bir dizi ikincil olay tespit edilirken, kesin patogenetik olay halen tanımlanamamış olarak durmaktadır. Literatürde bildirilen sekonder sitogenetik olaylar arasında IgH translokasyonları, 17p13'de delesyonları (p53 tümör baskılayıcı gen için lokus bölgesi), Ras genlerinin mutasyonları ve diğerleri yer almaktadır (49, 64).

Sekonder IgH translokasyonları: MYC onkojeni (8q24) içeren sekonder IgH translokasyonu, myelomlu hastaların az bir kısmında görülür ve bu translokasyon sıklığı hastalığın evresi ile artar (65,66). Daha az sıklıkla meydana gelen diğer sekonder translokasyonlar ise 6p25, 20q11 ve 1q21 translokasyonlarıdır (67).

17p13 delesyonu, p53 lokusuyla ilişkili olup MM hastalarının yüzde 10'unda bulunur ve hem konvansiyonel hem de hematopoietik hücre transplantasyonundan sonra

daha kısa bir sağkalım mevcuttur (47, 68). Bu delesyon, hastalık progresyonu, ilerlemiş hastalık evresi, plazma hücreli lösemi gelişimi ve merkezi sinir sistemi tutulumlu myelomla yüksek bir oranda ilişkilidir (49, 69).

Ras mutasyonları: N-ras ve K-ras genleri, normal doku sinyallemede ve hücre proliferasyonunun, farklılaşmasının ve yaşlanmasının düzenlenmesinde rol alan hücre içi sinyal transdüsörlerini kodlamaktadır. Mutasyona uğradıklarında zaman, güçlü onkogenler olarak hareket ederler. N- ve K-ras mutasyonları tanı anında MM'de yüzde 10 ila 40'ında görülür. MM'nin ilerlemiş ve terminal aşamalarında daha yüksek bir sıklıkta bulunur (70). N-ras veya K-ras'daki mutasyonlar, wild tip ras geni olanlara göre anlamlı olarak daha kötü bir sağkalım ile ilişkilidir (71). K-ras'da gösterilmemiş olsa da N-ras'daki mutasyonlar, bortezomibe karşı duyarlılığın azalması ile ilişkili bulunmuştur (72).

NF kappa B'nin aktivasyonu: MM vakalarının en az yarısında NF kappa B yolunun yapısal aktivasyonu gösterilmektedir (73). Diğer görevlerinin yanı sıra NF kappa B, normal dokuda osteolitik aktiviteyi düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak davranır. Artmış ekspresyon, kemikte osteoblastik ve osteoklastik aktivite dengesizliğine yol açar ve sonuçta litik kemik lezyonları oluşur. NF kappa B yolundaki aktivite artışı, amplifikasyon veya kromozomal translokasyonlar yoluyla veya supresörlerin inaktivasyonunun bir sonucu olabilir. NF kappa B'nin kendiliğinden düzenlenmesiyle de aktivite artırılabilir (45).

Hücre döngüsü düzensizliği: MGUS'un MM'ye ilerlemesiyle görülen klonal plazma hücrelerinin artmış proliferasyonu, kısmen hücre döngüsünün disregülasyonuna bağlı olabilir. Siklin proteinlerinin anormal ekspresyonu, hücre döngüsünün normal ilerlemesini bozan retinoblastoma yolunun fosforilasyonu ve inaktivasyonu ile hücre döngüsü düzensiz bir hale gelir. MM'de siklin proteinlerinin aşırı ifadesi ile sonuçlanabilen çeşitli durumlar vardır:

- İmmüoglobulin ağır zincir (IgH) lokusu ile translokasyonlar yoluyla siklin D1, siklin D2 veya siklin D3'ün aşırı ekspresyonu

- Siklin D kinaz inhibitörlerinin kaybı (Cdk-i; ayrıca p15, p16, p18 ve p19 olarak da bilinir) (74).

- Hipermetilasyon ile Cdk gen inaktivasyonu (75)

Siklin D kinaz inhibitörleri (CDK-i): MM vakalarının yaklaşık olarak % 75'inde bu inhibitörler metillenmiştir (76). Cdk-i'nin metilasyonu plazma hücrelerinde artmış proliferasyon oranı ve MM'de kötü prognoz ile ilişkilidir (75). p16 veya p17'nin metilasyonu da MGUS'ların% 20-35'inde bulunur (77).

Apoptoz düzensizliği: MGUS'tan MM'ye ilerlemede apoptozdan kaçış ve apoptoz disregülasyonu rol oynayabilir ve bu durum bir dizi faktörle ilişkili olabilir:

İnterlökin 6 (IL-6), plazma hücrelerinin büyümesini teşvik eden ve apoptozdan kaçınmalarını sağlayan bir sitokindir. Anormal IL-6 ekspresyonu, MM klonlarının çoğunda bulunur. Spontan ve ilaca bağlı apoptoz kaybına yol açar (78). Bu sürekli sağkalım sinyaline, Bcl-2 ailesinin anti-apoptotik bir proteini olan Mcl-1 de aracılık eder (79).

Anti-apoptotik protein Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu, MM hastalarının birçoğunda ve in vitro MM hücre dizilerinde görülür (80). Yüksek seviyelerde Bcl-2 proteini, MM hücrelerinin doksametonla gelişen, IL-6 eksikliğinde veya diğer ilaçlarla indüklenen apoptozise karşı direnç kazanmasına katkıda bulunabilir (81). In vitro bir çalışmada Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu, IL-6'ya bağımlı bir MM hücre klonu hattında IL-6'nın ortamdan geri çekilmesi ile indüklenmesi beklenen apoptozisi önlediği görülmüştür (82).

MM vakalarının yaklaşık yüzde 65'i, ölümle ilişkili protein (DAP) kinazın promoterinin hipermetilasyonunu göstermektedir (83). DAP-kinaz interferon alfa tarafından uyarılan apoptozisi düzenler ve genel prognozu etkileyebilir.

Normal B hücrelerinde Fas'ın Fas ligandına (FasL) bağlanması apoptozise neden olur (84). Fas (CD95) genindeki nokta mutasyonları, bazı MM klonlarında Fas proteininin yokluğu nedeniyle uzamış hücre sağkalımıyla sonuçlanabilir (85).

Normal B lenfosit hücrelerinin aksine MM hücreleri, in vitro olarak tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptoz indükleyici ligandı (TRAIL) tarafından öldürülme sürecine maruz kalır. TRAIL bağlanması bir sonucu olarak osteoprotegerin (OPG) azalması, hücrelerin apoptozisinin uyarılmasını inhibe edebilir (86).

2.5. Klinik Bulgular

MM'li çoğu hasta, plazma hücrelerinin kemik veya diğer organlara infiltrasyonu veya aşırı hafif zincirlerin neden olduğu böbrek hasarına bağlı bulgu ve semptomlar gösterir. Örnek olarak, tek bir kurumda MM tanısı konan 1027 ardışık hastanın retrospektif analizi ile şu semptomların ve bulguların sıklık yüzdeleri ortaya konulmuştur: (14)

- 1) Anemi - yüzde 73
- 2) Kemik ağrısı - yüzde 58
- 3) Yüksek kreatinin - yüzde 48
- 4) Yorgunluk / halsizlik - yüzde 32
- 5) Hiperkalsemi - yüzde 28
- 6) Kilo verme - yüzde 24 hastada görülmüş. Hastaların yarısı tanı öncesinde 9 kilogramdan fazla bir kilo kaybetmiş.

Hastaların yüzde 5 veya daha azında mevcut olan belirtiler ise şu şekilde sıralanmıştır: Parestezi (yüzde 5), hepatomegali (yüzde 4), splenomegali (yüzde 1), lenfadenopati (yüzde 1) ve ateş (yüzde 0,7). Plazma hücre infiltrasyonuna bağlı plevral efüzyon ve diffüz pulmoner tutulum ise nadir gözlenmiştir.

Ekstramedüller plazmasitoma (EP), MM teşhisi konulan hastaların yaklaşık olarak yüzde 7'sinde tanı anında görülür ve en iyi pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (PET / BT) taraması ile tespit edilir. MM tanılı hastada tanı anındaki EP varlığı, düşük sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca hastaların % 6'sında hastalık seyrinde sonradan EP gelişebildiği bildirilmiştir (87).



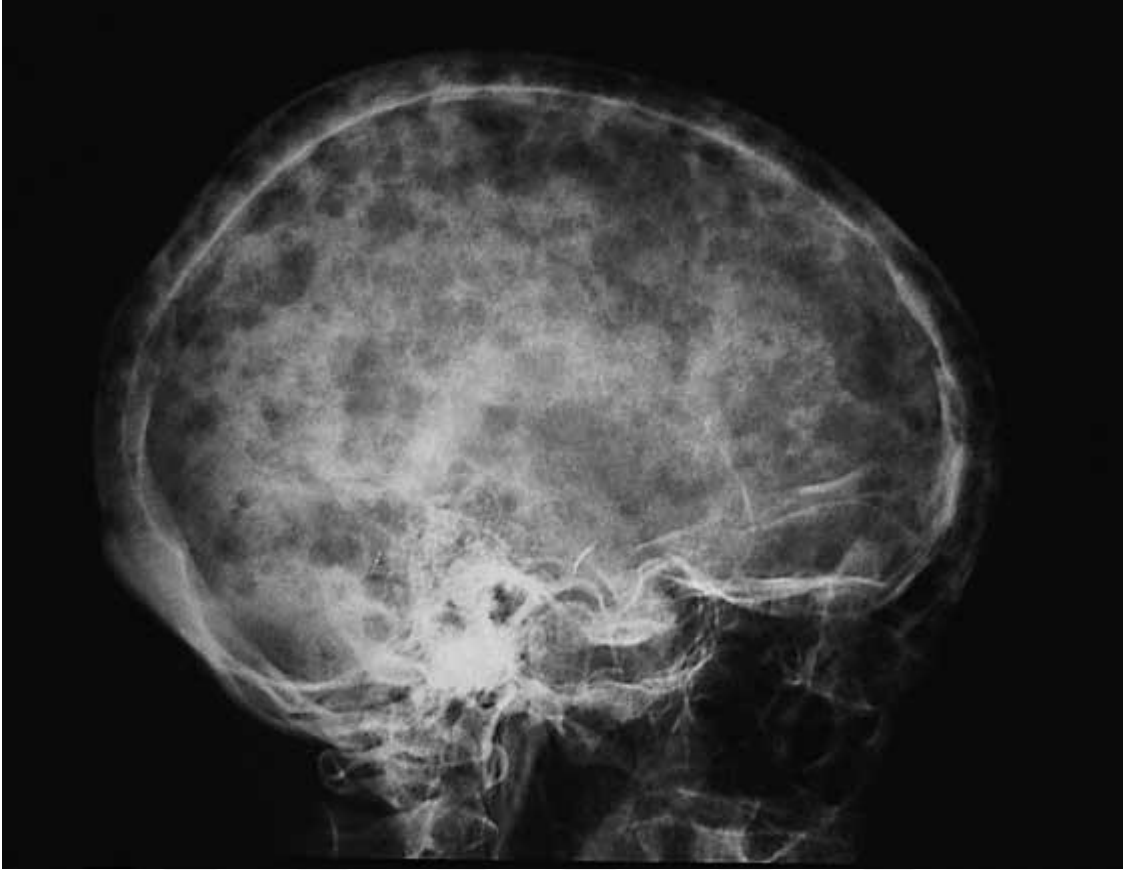
Resim 1: Aksial kontrastsız toraks BT incelemesi (mediasten penceresi); sağ anterior 4 ve 5. kostadan akciğere parankime doğru uzanım gösteren ekspansil, düzgün sınırlı, ovoid yumuşak doku dansitesinde plazmositoma ait kitle izlenmektedir.

Kaynak: Tekbaş ve ark, Soliter Plazmositom İle Prezente Olan Genç Bir Multiple Myelom Olgusu, Düzce Tıp Dergisi; 2011, Cilt 1 Sayı:2

2.5.1. Kemik Tutulumu

Özellikle sırt veya göğüste ve daha nadir olarak ekstremitelerde kemik ağrısı, hastaların yaklaşık yüzde 60'ında tanı anında mevcuttur (14). Ağrı genellikle hareket tarafından tetiklenir ve pozisyon değişikliği haricinde geceleri meydana gelmez. Vertebral çökme nedeniyle hastanın boyu birkaç santim kısalabilir.

Genişleyen kostal lezyonlar veya yumuşak doku kitleleri olarak kaburgaların plazmasitomaları hastada mevcut olabilir. Kemik lezyonlarını göstermede direkt grafiler, kemik sintigrafisi, MR, BT ve PET-CT kullanılır. Yeni oluşan litik lezyonları göstermede PET-CT, MR ve BT, direkt grafilerden çok daha üstündür.



Resim 2: Hastalığın en tipik bulgusu olan kafa grafisinde yaygın litik lezyonlar görülmektedir.

Kaynak:www.hematolojiatlasi.com

2.5.2. Hiperkalsemi

Bir çalışmada MM'li hastanın yüzde 28'inde tanı anında hiperkalsemi bulunmuştur. Serum kalsiyumunun yüzde 13'lük bir hastada grubunda 11 mg/dl (2.75 mmol/litre) üzerinde olduğu görülmüştür. Hiperkalsemi acil tedavi gerektirebilir (14). İyonize kalsiyum seviyesi, kanda yüksek serum kalsiyum seviyesi mevcutkenk hiperkalsemi belirtileri yoksa ölçülmelidir (88).

2.5.3. Renal Hastalık

Serum kreatinin konsantrasyonu hastaların yaklaşık yarısında artmış bulunmaktadır (tanı anında yaklaşık olarak % 20 oranında > 2 mg/dl [177 mmol/litre] üzerinde). Böbrek yetmezliği MM'nin ilk ortaya çıkış şekli olabilir (22). MM'li

hastalarda böbrek yetmezliğinin iki ana nedeni, hafif zincirlerin oluşturduğu kast nefropatisi (ayrıca myeloma böbreği) ve hiperkalsemidir. Hafif zincirleri salgılamayan hastalar, myeloma böbreği için risk altında değildir. Diğer renal yetmezlik nedenlerinin yokluğunda, yüksek oranda serbest hafif zincir (FLC) düzeylerinde (tipik olarak >1500 mg/l) , hafif zincirli bir nefropatinin ön tanısı konulabilir. Buna karşın, özellikle serumla ilişkili FLC seviyesi <500 mg/l ise, nefropati şüphesi olan hastalarda tipik histolojik değişiklikleri belgelemek için böbrek biyopsisi yapılmalıdır (89). MM'li bir hastada böbrek yetmezliğinin diğer nedenleri arasında, eşzamanlı hafif zincir (AL) amiloidozu, hafif zincir birikim hastalığı ve ilaca bağlı böbrek hasarı yer alır.

2.5.4. Enfeksiyon

MM'li hastalar, immün fonksiyon bozukluğu, fiziksel faktörler ve bağışlık sisteminin ilaçlarla etkileşimi nedeniyle yüksek enfeksiyon riski taşımaktadır. İmmün disfonksiyon, bozulmuş lenfosit fonksiyonundan, normal plazma hücre fonksiyonunun baskılanmasından ve hipogammaglobulinemiden kaynaklanır. Fiziksel faktörler arasında patolojik kırıkların, göğüs kafesi ve omurga tutulumunun yol açtığı ağrıya bağlı hipoventilasyon yer alır. *Streptococcus pneumoniae* ve gram-negatif organizmalar en sık görülen patojenlerdir.

2.5.5. Nörolojik Semptomlar

Genellikle torasik veya lumbosakral bölgeden kaynaklanan radikülopati, MM'nin en sık görülen nörolojik komplikasyonudur. Nöropati, sinirin paravertebral bir plazmasitoma ile nadiren de olsa çökmüş bir kemiğin sıkıştırılmasıyla ortaya çıkar.

Kordun sıkıştırılması: Bir ekstramedüller plazmasitoma bağlı omurilik sıkışması veya bir vertebral cisimden kopmuş kemik parçasının neden olduğu bası, hastaların yaklaşık yüzde 5'inde görülür. Şiddetli bel ağrısı, alt ekstremitelerde kas gücünde zayıflama veya parestezi, mesane veya bağırsak disfonksiyonu ve idrar kaçırma şikayeti olan hastalarda şüphe edilmelidir. Çünkü bu semptom grubu tıbbi bir acil durum oluşturmaktadır. Tüm omurganın manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) veya

bilgisayarlı tomografiyle yapılan sinir miyelografisi tanı için acilen yapılmalıdır. Kalıcı paraplejiyi önlemek için kemoterapi, radyoterapi veya nöroşirurji tarafından uygun bir tedavi prosedürü zaman kaybedilmeden başlanmalıdır.

Periferik nöropati: Periferik nöropati MM'nin başlangıç döneminde nadirdir ve mevcut olduğunda genellikle amiloidozdan kaynaklanmaktadır. Bu genel kuralın bir istisnası olarak, nöropatinin yaklaşık yüzde 100 olarak görüldüğü POEMS sendromu (osteosklerotik myelom) söz konusudur. Nöropatinin patogenezi belirsizdir fakat paraneoplastik bir mekanizma altta yatıyor olabilir.

Merkezi sinir sistemi (SSS) tutulumu: İntrakraniyal plazmasitomalar nadir görülmektedir fakat olduğu takdirde kafatasının klivus veya tabanını içeren plazmasitomun myelomöz lezyonlarının bir uzantısı olarak gelişir. Leptomeningeal myelomatoziste anormal beyin-omurilik sıvısı bulguları özellikle hastalığın ileri evrelerinde daha sık tespit edilmektedir (90). Hastada bulunduğu, sağkalım açısından kötü prognoza işaret eder (91). Genellikle yüksek riskli sitogenetik yapıyla ilişkilidir; LDH seviyeleri bu hastalarda çok yüksek olabilir. SSS tulumunda sağkalım, immünomodülatör ilaçların ve proteazom inhibitörlerinin ilk basamak tedaviye dahil edilmesinden bu yana bir miktar iyileşmiş görülmektedir (92).

Karaciğer tutulumunun olmadığı durumlarda, hiperviskozite veya kanda yüksek amonyak seviyelerine bağlı gelişen nadir ensefalopati vakaları bildirilmiştir (93) Mekanizma belirsiz olmasına rağmen, bu tür hastalardan izole edilip geliştirilen myelom hücre dizilerinin yüksek miktarlarda amonyak ürettiği görülmüştür (94). Altta yatan myelom hücreleri kemoterapiye cevap verdikleri takdirde, amonyak seviyeleri ve hastanın bilinç durumu normale dönmektedir.

2.5.5. Hiperviskozite

Myelom hastalarında %2-6 oranında semptomatik hiperviskozite sendromu görülür (95). Monoklonal immünglobulinlerin endoteli zedeleyerek, kapiller kan akımını engellemesi ile gelişen iskemi ve organ işlev kusuru temel sorundur. Paraprotein

düzeyleri ile kan viskozitesi ve vasküler komplikasyonlar arasında korelasyon her zaman bulunmayabilir ama çoğunlukla IgG ve IgA seviyelerinin 5g/dl'nin üzerine çıkmasıyla meydana gelir. Serum viskozitesi normalde 1,5- 1,8 Ostwald ünitesidir, hiperviskozite semptomları olan hastalarda ise bu değer 6'nın üzerindedir (96). Hiperviskozite hastada baş ağrısı, mental işlevlerde yavaşlık, ataksi, vertigo ve komaya neden olabilir. Artan plazma osmolarite miktarı kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Hiperviskozite sendromunun temel tedavisi plazmaferezdir (95, 96).

2.5.7. Amiloidoz

Multiple myelomda amiloidoz, hastaların yaklaşık %20' sinde bulunur (AL-amyloid light chain tipi amiloidoz) (97). AL (amiloid hafif zincir) tipi amiloidoz (daha önceleri primer amiloidoz olarak da adlandırılmıştır) ve hafif zincir birikim hastalığı da myelom gibi monoklonal hafif zincirlerin aşırı üretimi ile ilişkili plazma hücre proliferasyon bozuklukları arasındadır. Bununla birlikte, primer amiloidoz veya hafif zincir birikim hastalığı olan hastalarda nefrotik hastalık tablosu, kalp yetmezliği, hepatomegali ve amiloid fibrillerin veya fibril olmayan materyalin doku birikimlerine bağlı bulgular gelişebilir.

MM'li hastaların aksine, AL amiloidozlu hastalarda genellikle % 20'den az kemik iliği plazma hücresi, görüntülemelerde daha az litik kemik lezyonu ve daha düşük Bence Jones proteinüri miktarı görülmektedir. Primer amiloidoz tanısı, abdominal yağ dokusu, kemik iliği, rektum veya böbrek gibi etkilenmiş dokulardan alınan biyopside amiloid depozitlerinin gösterilmesiyle konulur. Multiple myelomda amiloidoz gelişmesi durumunda ortalama yaşam süresi yaklaşık olarak 12 aydır (97).

2.5.8. Anemi ve Kanama

Normositik, normokromik anemi (hemoglobin ≤ 12 g/dl) , tanı sırasında yüzde 73 oranında görülür ve hastalık seyrinde yüzde 97 gibi bir orana kadar çıkabilir (14). Bu aneminin nedenleri arasında kemik iliği replasmanı, böbrek hasarına bağlı kemik iliği uyarıcı hormon eksikliği ve büyük bir M-proteini durumunda kan onkotik basıncındaki

artışa bağlı dilüsyon gelişmesi sayılabilir. Anemi genellikle fizik muayenede görülen yorgunluk ve solukluk şikayetleri ile sonuçlanır. Anemi bazen mikrositik anemi şeklinde de görülür. (98).

Kanama durumu IgG myelomda %15 ve IgA myelomda %30 görülmesine rağmen ciddi kanama bulguları, myelomlu hastalarda nadirdir. Son dönem hastalarda artmış kemik iliği plazma hücre infiltrasyonuna sekonder gelişen ağır derece bir trombositopeni ve aşırı yüksek M proteinine bağlı hiperviskosite nedeniyle oluşabilen mukozal kanamalar gözlenebilmektedir. Amiloidozla seyreden myelomlu hastalarda, damar duvarı hasarına bağlı olarak kanamalar ortaya çıkabilmektedir. Kanama, trombositlerin disfonksiyonu veya kazanılmış bir koagülopatiyeye bağlı olarak da görülebilir. Trombositopeni, MM'de hastalığın erken döneminde kemik iliğinin şiddetli tutulumunda bile nadir gözlenen bir laboratuvar bulgusudur.

2.5.9 Venöz Tromboemboli

MM'de venöz tromboembolizme (VTE) belirgin bir yatkınlık artışı olmaktadır. Yüksek immünglobulin düzeylerinin fibrinojen yapısında değişikliklere neden olması ve fibrinolizi azaltması bu durumu açıklayabilir. Multiple myelomda immünglobulinlerin ve hafif zincirlerin lupus antikoagülanı gibi bir etki gösterdikleri bildirilmiştir. Koagülasyon sisteminde oluşan defektler in ise VTE riskini arttırdığı belirtilmektedir. Bortezomib ve talidomid gibi immünmodülatör ilaçların tek başına kullanımına oranla kombine kemoterapilerde kullanılması VTE riskini belirgin bir şekilde arttırmaktadır (99).

2.6. Labaratuvar Bulguları

Total protein, kreatinin, kalsiyum veya hemoglobin düzeyi gibi laboratuvar değerlerindeki anormallikler, hastaların %34'ünde asemptomatik olduğu dönemlerde dahi mevcuttur (14). Myeloma ile ilişkili organ ve doku bozukluklarının laboratuvar yansımaları arasında hiperkalsemi, desilitre başına 11 miligramdan daha yüksek serum kalsiyum düzeyi (litre başına 2.75 mmol); böbrek yetmezliği, serum kreatinin düzeyi desilitre başına 2 miligramdan daha büyük (litre başına 180 µmol); anemi, hemoglobin

seviyesi desilitre başına 10 gramdan az (litre başına 100 gram) sayılabilir (100). Bu myelom ile ilişkili bozukluklar en iyi CRAB (kalsiyum, renal, anemi, kemik) kısaltması kullanılarak hatırlanır.

Hastalık seyri esnasında nadir olarak görülen durumlar arasında yumuşak doku veya soliter kemik kitleleri (plazmasitomalar), hiperviskozite ile indüklenen arteryel infarktlar veya venöz tromboz; gastrointestinal semptomlar, periferik nöropati veya kardiyomegali ile eş zamanlı amiloidoz bulunur (101).

2.7. Tanı - Evreleme ve Prognoz

MM açısından, genellikle aşağıdaki klinik bulgulardan birinin veya daha fazlasının hastada olması nedeniyle şüphelenilmektedir:

- Rutin iskelet filmlerinde veya diğer görüntüleme yöntemlerinde keşfedilen litik lezyonlara bağlı kemik ağrısı
- Serum veya idrarda total serum protein konsantrasyonu ve / veya monoklonal (M) protein artışı
- Açıklanamayan anemi gibi maligniteyi düşündüren sistemik belirtiler veya semptomlar
- Semptomatik veya tesadüfen saptanan hiperkalsemi
- Nadiren eş zamanlı gelişebilen primer amiloidoz nedeniyle oluşmuş nefrotik sendrom ve akut böbrek yetmezliği

Değerlendirme: MM ön tanısı konulan hastalar başlangıçta tam bir fizik muayeneden geçirilmelidir. Semptomların başlangıcına, kemik ağrısına, halsizlik-yorgunluk semptomlarının süresine, nörolojik semptomlara ve enfeksiyon şikayetlerine özellikle dikkat göstermelidir. Fizik muayene ayrıntılı bir nörolojik muayeneyi de kapsamalıdır.

Ek olarak, MM için aşağıdaki başlangıç tarama tetkiklerinin istenmesi tüm hastalar için önerilmektedir. (102) :

- Periferik kan yaymasının incelenmesi ve eş zamanlı tam kan sayımı
- Serum kalsiyum, kreatinin, albümin, laktat dehidrogenaz, beta2 mikroglobulin ve C-reaktif protein ölçümelerini içeren biyokimya paneli
- Serbest monoklonal hafif zincir (FLC) analizi
- İmmünoфикsasyon ve immünoглобуlinlerin miktarının belirlenmesi için serum protein elektroforezi (SPEP).
- Rutin bir idrar tahlili ve elektroforez için 24 saatlik idrar toplama (UPEP) ve immünoфикsasyon (Serum FLC analizi için, SPEP ile birlikte 24 saatlik idrar toplama yerine veya sadece tarama amaçlı immünoфикsasyon da kullanılabilir (103). Bununla birlikte, bir plazma hücresi proliferatif bozukluğu tanımlanırsa, UPEP ve immünoфикsasyon gereklidir.)
- M-protein konsantrasyonu yüksekse (yani > 5 g / dL) veya hiperviskoziteyi düşündüren semptomlar varsa serum viskozite ölçümü
- İmmünofenotipleme, konvansiyonel sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi
- Kesin MM için değerlendirilen hastalarda kemik tutulumunun saptanması için düz radyografiler yerine kesitsel görüntülemenin tercih edilmesi (Seçim kriteri uygunluk, maliyet, kurumsal tercih ve klinik özelliklere göre değişebilmektedir.)

MM tanı kriterleri, 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group (IMWG)) tarafından revize edilmiştir. Tablo 2’de ilgili kriterlere yer verilmiştir.

Tablo 2: 2014 Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) MM tanı kriterleri

MGUS (önemi bilinmeyen monoklonal gamopati)	SMM (Smoldering Multipl Myelom)	Multipl myelom
• IgM dışı MGUS (IgG&IgA) (Bütün kriterler karşılanmalı) • Serum M (monoklonal) proteini • <3 g/dL • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10* • IgM MGUS (Bütün kriterler karşılanmalı) • Serum M proteini • IgM <3 g/dL • Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <%10 • Hafif zincir MGUS (Bütün kriterler karşılanmalı) • Anormal serum FLC oranı (<0,26 veya >1,65) • Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (FLC oranı >1,65 ise artmış kappa düzeyi veya FLC oranı <0,26 ise artmış lambda düzeyi) • İmmünfiksasyonda Ig ağır zincir karşılığının bulunmaması • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10* • İdrar M proteini <500 mg/24 saat ve hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması	• Serum M proteini ≥ 3 g/dL veya • İdrar M proteini ≥ 500 mg/24 saat ve/veya • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60* ve • Amiloidozun eşlik etmemesi ve hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması	• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq$ %10* veya • Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmasitom ve Myelom Tanımlayıcı Olay varlığı: En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması veya En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması

Belirli belirteçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemde kabaca %80'inin tedavi gerektiren myeloma dönüşmesi bu kriterlerin IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmesine neden olmuştur.

Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren myelomu tanımlayan CRAB (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı) bulgularına üç yeni belirteç daha eklenmiştir. SLiM kısaltmasıyla bu belirteçler özetlenmiştir. SLiM, kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MRI'da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı olarak tanımlanmıştır.

Tedavi gerektiren myelomu tanımlayan bulgular bütününe Myelom Tanımlayıcı Olaylar [Myeloma Defining Events (MDE)] adı verilmiştir (104) (Tablo 3).

Tablo 3: Myelom tanımlayıcı olaylar

SLiM kriterleri	CRAB belirti ve bulguları
• (S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı >%60, • (Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı >100*, • (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı	• (C) Artmış serum kalsiyum düzeyi: Serum kalsiyumun 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 grafide, (MR) tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması

Myelom için pek çok risk belirleme sistemi geliştirilmiş, bunlardan en geniş kabul gören sistem olan Uluslararası Skoring Sistemi (ISS) yakın dönemde laktat

dehidrogenaz ve sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde revize edilmiştir [revised ISS (R-ISS)] (Tablo 4).

Tablo 4: Güncel risk belirleme sistemleri

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) ²
1. Serum B2 mikroglobin düzeyi $<3,5$ mg/L ve serum albümin düzeyi $\geq 3,5$ g/dL 2. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması 3. Serum B2 mikroglobin düzeyi $\geq 5,5$ mg/L ISS'ye göre ortalama genel sağkalım: ISS evre 1: 62 ay ISS evre 2: 44 ay ISS evre 3: 29 ay	ISS evre gruplarına ek olarak Interfaz FISH ile kromozomal anomaliler: - Yüksek risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı - Standart risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu LDH: - Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi - Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi Yeni risk modellemesi (R-ISS) R-ISS evresi: 1. ISS evre 1 ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH 2. R-ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması 3. ISS evre 3'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı R-ISS'ye göre ortalama genel sağkalım: R-ISS evre 1: Ortanca sağkalıma erişilememiş R-ISS evre 2: 83 ay R-ISS evre 3: 43 ay

Yine myelom tanısı konan hastalarda, hastalık seyrini öngören pek çok farklı, hastaya veya hastalığa özgül faktör bulunmaktadır. Multipl myelomda yüksek riski belirleyen faktörler Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5: Multipl myelomda yüksek riski belirleyen faktörler

Hastaya özgül faktörler	Hastalığa özgül faktörler
• Yaş • Komorbiditeler (kardiyak hastalıklar, diyabetes mellitus gibi) • Düşük performans durumu • Böbrek hastalığı • ISS evresi-‘R-ISS’ evresi • Kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı • Yüksek LDH plazmablastik hücre morfolojisi • Artmış plazma hücre proliferasyon hızı • Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu	• Yüksek sayıda (>400 hücre/mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı • İlik dışı hastalık (ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi) • Yanıtsızlık durumu (en uygun tedaviyi takiben gelişen erken nüksler) • Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler) • İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt
Kötü prognostik sitogenetik anomaliler • Kompleks karyotipik anomali • t(4;14), t(14;16), t(14;20) • Metafaz del 13 • del 17p • 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı) • 1p delesyonları • Hipodiploidi	Kötü prognostik etkisi olmayan sitogenetik anomaliler (standart risk veya nötral etki) • t(6;14) • t(11;14) • 5q amplifikasyonu • Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir*)

Myelom öncülü durumlar için de geniş hasta serilerinin izlemi sonucunda ilerleme riskini öngören belirli faktörler tanımlanabilmiştir (104).

Tablo 6: Myelom öncülü durumlarda riski belirleyen faktörler

Yüksek riskli Smoldering multipl myelom • Mayo: Serum M protein düzeyi ≥ 3 g/dL ve kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı $\geq 10\%$ • İspanyol grubu: Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı $\geq 10\%$, kemik iliğinde immünofenotipleme ile normal plazma hücre yokluğu (aPC/nPC $> 95\%$), bir veya daha fazla immünooglobinde immünoparezi
Ek olarak diğer çalışmalarda kötü prognostik rolü gösterilmiş durumlar; • Anormal FLC oranı (8-100) • Del 17p, t(4,14), 1q amp • İlerleyiş hızı • IgA SMM • M proteininin 4 g/dL'nin üzerinde olması • Periferik kanda artmış dolaşan plazma hücre sayısı • Artmış plazma hücre proliferasyon hızı
Yüksek riskli MGUS • Serum M proteini düzeyi $\geq 1,5$ g/dL veya • IgG dışı ağır zincir tutulumu veya • Anormal FLC oranı ($< 0,26$ veya $> 1,65$)

2.8. Ayırıcı Tanı

MM'yi diğer plazma hücreli diskrazilerden prognoz ve tedavi planı farklılıkları nedeniyle ayırmak ve bening nedenleri dışlamak önemlidir. MM'nin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar şunlardır: Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), Smoldering Multiple Myeloma (SMM), Waldenström Makroglobulinemisi, soliter plazmasitoma, primer amiloidoz (AL), POEMS sendromu ve metastatik karsinom (105).

Belirsiz önemi olan monoklonal gamopati: Aşağıdaki şu üç kriteri karşılayan hastalara MGUS tanısı konur:

- Serum M-proteini (IgA, IgG veya IgM olsun) 3 g/dl'den az olması
- Klonal kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu oranının yüzde 10'dan az olması
- Plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek litik lezyonların, aneminin, hiperkalseminin ve böbrek yetmezliğinin (uç organ hasarı) yokluğu

MGUS, yılda yaklaşık yüzde 1 oranında MM'ye ilerleme riski taşır (106). MGUS'un MM'den ayrımı zor olabilir fakat esas olarak son organ hasarının varlığı veya yokluğu önem taşımaktadır. Açık MM veya plazma hücre lösemisine kıyasla, MGUS veya SMM'li hastaların çoğunda monoklonal plazma hücreleri kanda ya çok az sayıdadır ya da hiç yoktur.

Smoldering multiple myeloma: Smoldering multiple myeloma (SMM) tanısı şu kriterlere göre konur:

- M-protein ≥ 3 g / dl ve / veya yüzde 10 ila 60 oranında kemik iliği plazma hücresi infiltrasyonu
- Son organ hasarının, myelom tanımlayıcı olayların ve amiloidozun hastada bulunmaması (107)

Bu nedenle, SMM tanısı için aşağıdaki myeloma tanımlayıcı olaylardan hiçbiri hastada bulunmamalıdır:

- Alta yatan plazma hücresi bozukluğuna atfedilebilecek son organ hasarının olması (litik lezyonlar, anemi, böbrek hastalığı veya hiperkalsemi)
- Kemik iliğinde $\geq 60\%$ klonal plazma hücresinin olması (108).
- Etkilenen / etkilenmeyen serbest hafif zincir (FLC) oranının 100'ün üzerinde olması (109).
- Birden fazla fokal lezyonu olan MR görüntülemesi varlığı (kemik veya kemik iliğini içerir) (110).

Yukarıda listelenen bir veya daha fazla myelom tanımlayıcı olayı olan asemptomatik hastaların, SMM'den ziyade MM olduğu düşünülmelidir çünkü iki yılda %80'in üzerinde bir olasılıkla hastalığın MM'ye ilerleme riski vardır (107).

MGUS ve SMM'nin myelomdan ayrımı ile ilgili şüpheler varsa ve kemoterapiye hemen başlanıp başlanmayacağına karar verilmişse, hasta iki ya da üç ayda bir tekrar değerlendirilmelidir. SMM'li hastalar uzun süre stabil kalabilirler.

Waldenström makroglobulinemisi ve IgM tipi Multiple Myelom:

Waldenström makroglobulinemisi (WM), kanda IgM monoklonal gamopatisi olan, kemik iliğinde lenfoplazmik lenfoma (LPL) bulguları gösteren belirgin bir klinikopatolojik durumdur. Hastalar hematopoetik dokuların infiltrasyonu veya monoklonal IgM'nin kandaki etkileriyle nedeniyle semptomatik olurlar.

Çoğu durumda, WM ve MM arasındaki ayrım, klinik özellikler farklı olduğu için basittir. WM'de görülen M-protein türü hastalığa özgüdür (IgM). WM'li hastaların kemik iliğinde görülen LPL, CD56'nın yokluğu ve CD19 eksprese eden önemli bir küçük lenfositik bileşen varlığı sayesinde ayırt edilebilir. MM'de CD20 pozitifliğinin ve t(11; 14) translokasyonunun varlığında, WM'ye benzeyebilen bir lenfoplazmik veya küçük olgun plazma hücresi morfolojisi görülebilir. Ancak, t(11; 14) translokasyonu WM'de görülmez.

IgM paraproteinli (IgM multipl myelom) klasik MM oldukça nadirdir ve Mayo Clinic serisinin sadece % 0,5'ini oluşturur (14). IgM tipi MM'nin tanısı için Mayo Clinic kriterlerine göre (ve WM'den ayrımı), plazma hücre bozukluğuna sekonder olan litik kemik lezyonlarının ve/veya t(11; 14) translokasyonun var olduğunun gösterilmesi gerektir (111).

Soliter plazmasitoma: Plazmasitomalar, MM'de görülenle histolojik olarak aynı olan, değişken olgunluğa sahip plazma hücrelerinden oluşan tümörlerdir. Sadece kemikte ortaya çıkarlarsa, bunlar kemiğin soliter kemik plazmasitoması olarak

adlandırılır. Yumuşak dokularda (kemiğin dışında) ortaya çıkmaları durumunda ise soliter ekstramedüller plazmasitoma adını alırlar.

Soliter plazmasitoma tanısı koymak için aşağıdaki dört kriterin varlığı gerektir:

- Klonal plazma hücrelerini gösteren kemik veya yumuşak dokudan alınmış bir biyopsi ile kanıtlanmış soliter lezyon
- Klonal plazma hücreleri artışına yönelik bulgu taşımayan normal kemik iliği örnekleme
- Primer soliter lezyon haricinde iskeletin MR görüntülemelerinin normal olması
- Litik lezyonların, aneminin, hiperkalseminin ve böbrek yetmezliğinin yokluğu

Biyopsi ile kanıtlanmış soliter medüller veya ekstramedüller lezyonları olan aynı zamanda kemik iliğindeki klonal plazma hücrelerinin artışına dair kanıtı olan hastalar genellikle soliter plazmasitomaya benzer bir şekilde tedavi edilir.

AL amiloidoz: 1960-1994 yılları arasında Mayo Klinik'te yapılmış primer amiloidozlu 1596 hastadan oluşan bir seride, sadece 6 (% 0.4) hasta, MM'ye ek olarak (10 ila 81 ay) amiloidoza gecikmiş bir progresyon gösterdi (112). Öte yandan, bilinen MM'li bir hastada dipstick-pozitif proteinüri, hipoalbuminemi, ödem veya kalp yetmezliğinin gelişmesi, altta yatan amiloidoz veya hafif zincir birikim hastalığına işaret etmektedir.

POEMS sendromu: **P** olyneuropathy, **O** rganomegaly, **E** ndocrinopathy, **M** protein, **S** kin changes kelimelerini baş harfleriyle adlandırılmış bu sendrom da MM gibi bir monoklonal plazma hücre hastalığıdır. Diğer bir adı osteosklerotik myelomdur. Periferik nöropati, osteosklerotik lezyonlar, Castleman hastalığı belirtileri, organomegali, endokrinopati (diabetes mellitus veya hipotiroidizm hariç), ödem, tipik cilt değişiklikleri görülür. Bu hastalar tipik olarak artmış serum VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) seviyelerine sahiptir.

Klasik MM'de polinöropati yaygın değildir ve mevcut olduğunda genellikle amiloidoz varlığına bağlıdır. Anemi varlığı, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, patolojik

kırıklar ve kemik iliğinde plazma hücrelerinin yüksek bir oranda olması, klasik MM'yi POEMS sendromundan ayırmaya yarar.

Nadir durumlarda, MM diffüz ve fokal osteosklerotik olmayan kemik lezyonlarının varlığı ile ilişkili olabilir. Bu tür hastalar MM'nin tipik klinik ve laboratuvar özelliklerine sahiptir ve diğer POEMS sendromu özelliklerine sahip değildir.

Metastatik karsinom: Monoklonal gamopatisi olan bir hastada litik kemik lezyonlarının varlığı MM olasılığını düşündürür. Bununla birlikte, metastatik karsinomlar da (örneğin, böbrek, meme, küçük hücre dışı akciğer kanseri) litik lezyonlar üretebilir. Bu şekilde ortaya çıktığında myelomla ilişkisiz bir monoklonal gamopati bulgusu (örneğin, MGUS) gösterebilir. Kemik iliğinde litik kemik lezyonları, halsizlik-yorgunluk gibi semptomların varlığı, küçük bir M bileşeni ve yüzde 10'dan az klonal plazma hücresi ile başvuran bu kişilerde MM ile ilişki göstermeyen MGUS'un geliştiği düşünülmelidir.

Benzer şekilde serum veya idrarda hiçbir M proteininin bulunmadığı litik lezyonları olan hastalarda, litik lezyonlardan birinden biyopsi yapılarak, nonsekretuar myelom ile metastatik karsinom ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

2.9. Tedavi

Tedavide ana hedef tam yanıt oranı yüksek rejimlerle indüksiyon sağlamak ve tümör yükünü mümkün olduğunca azaltabilmektedir. Elde edilen yanıtın kalıcılığının sağlanması için idame tedaviler güncel protokollere göre uygulanmalıdır.

MM'de tedavi alternatifleri değerlendirilirken yaş kriteri oldukça önem kazanır. 65 yaş altında ve eşlik eden ciddi sistemik bir hastalığı bulunmayan hastalarda güncel tedavi İmid (talidomid, lenalidomid) ve bortezomib içeren kombine kemoterapi protokolleri ile tam yanıt sağlanmasıdır. İndüksiyon sonrasında kalıcı yanıt gözlenmesi halinde otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) uygulanması hedeflenmektedir. Bu

tedavi rejimlerinin uygulanmadığı durumlarda klasik vinkristin, adriamisin ve deksametazon içeren VAD kemoterapisi uygulanmaktadır (113).

OKİT adayı olmayan 65 yaş üstü hastalarda da yine İmid ve bortezomib içeren tedavi protokolleri ile indüksiyon sağlanması hedeflenir. 75 yaş üstü hastalarda ise bu tedavi protokollerinin toksisite riski nedeniyle tedaviye ara verme sıklıklarını azaltmak için düşük yoğunluklu tedavi rejimlerine öncelik verilir (113).

OKİT adayı hastalarda transplantasyon öncesi sürenin mümkün olduğunca kısa tutulması önemlidir. Bununla birlikte mümkün olan en düşük tümör yükünün elde edilmiş olması sağaltımı ve transplant sonrası olaysız sağkalımda yüksek başarı getirmektedir. OKİT öncesi bu hedeflere ulaşmak için 3-6 kür çoklu ajan içeren tedaviler kullanılmaktadır. Aynı zamanda kemik iliği hasarı yaptığı bilinen ajanlardan kaçınılmaktadır. Allojenik kök hücre transplantasyonunun rutin kullanımı MM'de tartışmalıdır ancak klinik çalışma düzeyinde uygulanması mümkün olmaktadır. Tedavi ilişkili mortalitenin yüksek olması ve toksisite nedeniyle allojenik nakil hastalara çok fazla önerilmemektedir (114).

Tedavide kullanılan başlıca ajanlar; deksametazon, doksorubisin, siklofosfamid, melfalan, bortezomib, talidomid, lenalidomid gibi ilaçlardır. Bu ajanların kullanımında en sık karşılaşılan yan etkiler ise, gastrointestinal sistem yan etkileri, cilt döküntüleri, kemik iliği supresyonu, nöropati, tromboembolik olay sıklığının artışıdır (115)

2.9.1. Tedavi Yanıtın Değerlendirilmesi

MM'de tedaviye yanıt değerlendirmesinin, kemoterapi alan ve almış hastalarda ara dönemlerde, otolog veya allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda ise nakil sonrası düzenli aralıklarla yapılması önerilmektedir. Elde edilen sonuçlara göre mevcut tedavinin etkinliği ve hastalığın son durumu ortaya konulmaktadır. Multiple myelom hastalarında tedaviye yanıt değerlendirilmesi IMWG (International Myeloma Working Group) kriterleri doğrultusunda yapılmaktadır.

Tablo 7: International Myeloma Working Group tedavi yanıt değerlendirmesi kriterleri

Yanıt kategorisi	Yanıt kriterleri
Tam yanıt (CR)	Negatif serum ve idrar immünfiksasyon ve yumuşak doku plazmasitomalarının kaybolması ve kemik iliğinde < 5% plazma hücresi
Mükemmel tam yanıt (ECR)	Tam yanıt kriterlerine ek olarak; normal serbest hafif zincir oranı ve kemik iliğinde immünhistokimya veya immünofloresan yöntemi ile klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	Serum ve idrar M proteini elektroforezde yok ancak immünfiksasyonda saptanabiliyor veya Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalma ve idrar M proteininin <100 mg/24 saat olması
Kısmi Yanıt (PR)	Serum M proteininde %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteininin %90 azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa ve serum hafif zincir de ölçülemiyorsa M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla olması Başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarında %50 azalma
Duraęan (stabil) hastalık (SD)	Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2012 – Eylül 2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde International Myeloma Working Grup (IMWG) kriterlerine göre Multiple Myelom tanısı almış, tedavisi ve takibi bu merkezde yapılmış hastaların verisi incelenmiştir. Bu inceleme neticesinde hastane elektronik bilgi yönetim sisteminden (ENLİL) hasta dosyalarının geriye dönük taraması yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan uygun hastaların alınması planlanmıştır. Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.06.2018 tarihli 2018/154 nolu kararına göre çalışmamız uygun görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri ise tanı anında; akut enfeksiyon, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığı, kollajen vasküler hastalık, daha önce geçirilmiş veya eşlik eden diğer malignitelerin varlığı, primer veya sekonder trombositopeni, kronik anti-enflamatuvar ilaç kullanımı gibi durumların hastada bulunmaması olarak belirlenmiştir. Çalışmaya bu kriterleri karşılayan yaşayan ve vefat etmiş hastalar alınmıştır. Yeterli hasta sayısının belirlenmesi amacıyla power analizi yapılmış olup çalışma için gerekli hasta sayısının en az 198 olması önerilmiştir. Bu sebeple en az 200 hastanın dosyasının geriye dönük incelenmesi ve çalışmaya alınması planlanmıştır. 200 üzerinde bir hasta sayısına erişilmesi halinde erişilecek en fazla hasta sayısı için bir sınırlama konulmamıştır. Verilerin tümünün taranmasıyla 327 hastanın verilerine ulaşılmıştır ve bu 327 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Tanı yaşı, hastanın yaşam durumu, tanı anındaki performans durumu (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group performans skalasına göre) cinsiyet, takip süresi, ISS'ye göre hastalık evrelemesi, patoloji raporunda belirtilen kemik iliği infiltrasyon yüzdesi, ölen hasta sayısı, klasik konvansiyonel kemoterapötik tedavi yada yeni immünmodülatuar ve proteozom inhibitörü ajan kullanımı, otolog kemik iliği nakline gidiş gibi hastalarla ilgili verileri elde etmek için retrospektif bir dosya incelemesi gerçekleştirildi.

Karnofsky Performans Skalası hastanın durum değerlendirmesinde 0-100 arası puanlama gerektirmesi nedeniyle tercih edilmedi. Performans durum değerlendirilmesinde ECOG performans skalası kullanıldı. (Tablo 8)

Tablo 8: ECOG performans skalası

Skor	Kriter
0	Tam aktif tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabiliyor
1	Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabiliyor Örneğin; Hafif ev ve ofis işleri
2	Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor, ancak herhangi bir işte çalışmıyor ve gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatıyor veya sandalye de oturuyor
4	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı

Laboratuvar parametreleri olarak hemoglobin (Hb), ortalama korpusküler hacim (MCV), ortalama korpusküler hemoglobin (MCH), ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit hücre dağılım genişliği (RDW), beyaz kan sayımı (WBC), mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, trombosit sayısı, kan üre azotu (BUN), glomerüler filtrasyon hızı (Modification of Diet in the Renal Disease (MDRD) formülü ile hesaplanmış), kalsiyum, albümin, albümin/globülin oranı, serum total protein miktarı, laktat dehidrogenaz ve beta2 mikroglobulin seviyeleri değerlendirildi. Genel sağkalım (Overall Survival- OS), hasta vefat ettiyse teşhis tarihi ile herhangi bir sebepten ölüm tarihi; eğer hasta yaşıyorsa teşhis ile son takip ayı arasındaki süre olarak tanımlandı.

Hastaların glomerüler filtrasyon hızı (GFR), MDRD yöntemindeki şu formülle hesaplanmıştır:

$$GFR (mL / dak / 1,73 m^2) = 175 \times (Serum kreatinini)^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} \times (kadınlarda 0.742) \times (Afrika kökenli ise 1.212)$$

Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisine bakılarak ortalama yaşam ve sağ kalım için nötrofil / lenfosit ve trombosit / lenfosit oranları için kesim noktası olacak

oranların belirlenmesi planlandı. Optimum kesim noktaları için ilgili oranlar olarak en yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı sağlayan ROC eğrisindeki değerlerin alınması öngörüldü.

Tanı anındaki nötrofil / lenfosit ve trombosit / lenfosit oranları ile hastalarda tanı anındaki özellikler, laboratuvar parametreleri, ortalama yaşam, hastalık evresi arasındaki ilişkinin (korelasyonun) ele alınması planlandı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Shaphiro wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için 2 bağımsız grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde Spearman rank korelasyon analizi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlere ilişkin kesim noktası belirlenmesi için ROC analizi uygulanmıştır. Yaşam olasılıkları Kaplan Meier yöntemiye ve Hazard oranları ise Cox regresyon analizi ile tahmin edilmiştir. Analizler için SPSS 22 programının windows versiyonu kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2012 – Eylül 2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde International Myeloma Working Grup (IMWG) kriterlerine göre Multiple Myelom tanısı almış en az 327 hasta dahil edildi. Hastalar için genel tanımlayıcı istatistikler Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Genel tanımlayıcı istatistikler (n:327)

	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Sapma
Tanı yaşı	29	85	60,04	11,02
Takip süresi (ay)	1	80	32,80	25,04
Hemoglobin (g/dl)	5,3	16,5	10,41	1,99
MCV(μm^3)	61,80	109,30	90,11	7,22
MCH (pg/hücre)	19,50	37,70	30,03	2,82
MCHC (g/l)	27,20	36,80	33,26	1,29
RDW (%)	11,50	30,80	16,49	2,87
Nötrofil Sayısı (μL)	1000	13130	4460,59	2049,88
Lenfosit Sayısı (μL)	380	10670	2159,60	1069,21
Trombosit Sayısı (μL)	28000	580000	236960,24	101749,21
N/L Oranı	0,30	13,61	2,49	1,77
T/L Oranı	10,09	735	132,29	86,06
GFR (ml/dk/1.73 m²)	2,60	160	68,24	35,63
Kreatinin (mg/dl)	0,37	19,48	1,65	1,80
Albumin (g/dl)	1,60	5,12	3,48	0,68
Total Protein (g/dl)	3,89	20,20	9,26	2,39
Albumin / Globulin	0,09	5,85	0,8329	0,62
Kalsiyum (mg/dl)	3,22	17,70	9,77	1,61
B2 mikroglobulin (mg/L)	1,71	49,97	8,72	8,51
LDH (U/L)	81	824	221,96	101,25

N/L Oranı: Nötrofil / Lenfosit Oranı, **T/L Oranı:** Trombosit / Lenfosit Oranı,

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Çalışmaya dahil edilen hastaların %54,7'si erkek %45,3'ü kadındır. Hastaların tanı yaşı ortalama $60,04 \pm 11,03$ olup takip süresinin ortalama $32,80 \pm 25,04$ ay olduğu gözlemlendi. Hastaların %49,2'sinin hala hayatta olduğu saptandı (Tablo 11)

Tablo 11: Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı ve hayatta olma durumu

	En düşük	En yüksek	Ort $\pm$ SS
Tanı yaşı	29,00	85,00	60,04 $\pm$ 11,03
	Sayı	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
<i>Erkek</i>	179	54,7	
<i>Kadın</i>	148	45,3	
Durum			
<i>Yaşıyor</i>	161	49,2	
<i>Ex</i>	166	50,8	

Tam kan sayımında ortalama hemoglobin düzeyi $10,41 \pm 1,99$ olarak gözlenirken, nötrofil sayısı $4460,60 \pm 2049,88$, lenfosit sayısı $2159,60 \pm 1069,21$ ve trombosit sayısı $236960,24 \pm 101749,22$ olarak hesaplandı. Hastaların nötrofil / lenfosit (N/L) ve trombosit / lenfosit (T / L) oranları sırası ile $2,49 \pm 1,78$ ve $132,30 \pm 86,07$ olarak saptandı. Hastaların renal fonksiyonları değerlendirildiğinde glomerüler filtrasyon hızının ortalama $68,24 \pm 35,63$ ml/dk/1.73 m², albumin düzeyinin $3,48 \pm 0,69$, total protein düzeyinin $9,26 \pm 2,39$ olduğu saptandı.

Hastalarda en sık görülen MM tipi G kappa (%50,5) ve G lambda (%30,0) iken üçüncü sırada %11,9 sıklıkta A kappa gözlemlendi. Hastaların %57,5'inin ECOG puanlarının 1 puan ve altında olduğu, %52,3'ünün tanı anında evresinin ISS Evre 3 olduğu tespit edildi. Hastaların tedavi geçmişleri incelendiğinde %82,6'sının immünmodülatuar ve proteozom inhibitörleri ile tedavi aldığı geri kalanının konvansiyonel kemoterapi aldığı gözlemlendi. Hastaların %23,2'sine kök hücre nakli yapıldığı saptandı. (Tablo 12)

Tablo 12: Hastaların ECOG Performans Durumu, ISS Evresi, Plazma Hücre Tipi, Aldığı Tedavi, Otolog Kök Hücre Nakli Durumu

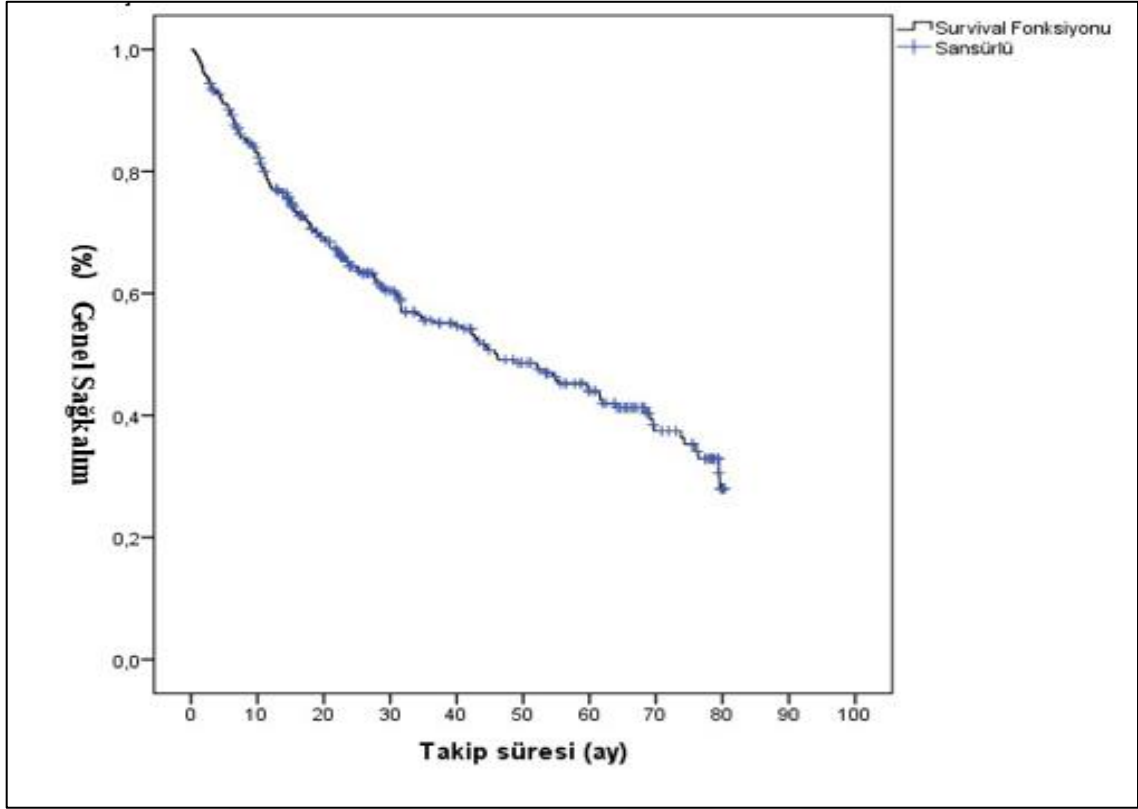
		Sayı	Yüzde (%)
<i>ECOG</i>	0-1 puan	188	57,5
	2-4 puan	139	42,5
<i>ISS evresi</i>	Evre 1	64	19,6
	Evre 2	92	28,1
	Evre 3	171	52,3
<i>Plazma hücre tipi</i>	A kappa	39	11,9
	A lambda	20	6,1
	M kappa	1	0,3
	M lambda	0	0,0
	G kappa	165	50,5
	G lambda	98	30,0
	Non sekretuar	4	1,2
<i>Tedavi</i>	Konvensiyonel kemoterapi	57	17,4
	İmid+Proteozom İnhibitörü	270	82,6
<i>Otolog Kök Hücre Nakli</i>	Evet	76	23,2
	Hayır	251	76,8

Hastaların ortanca ve ortalama hayatta kalma süreleri değerlendirildi. Ortanca yaşam süresi 46,06±6,85 ay olarak saptanmıştır. (Tablo 13)

Ortanca ve ortalama hayatta kalma süreleri (p<0,05)

Ortalama ^a				Ortanca Değer			
Tahmini Değer	Std. Hata	95% Güven Aralığı		Tahmini Değer	Std. Hata	95% Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır			Alt Limit	Üst Limit
46,178	1,844	42,564	49,792	46,062	6,848	32,640	59,483
a. Ön görülen tahmin en büyük hayatta kalma süresiyle sınırlıdır.							

1 yıllık genel sağ kalım olasılığı %77,4, 2 yıllık sağ kalım %64,5, 5 yıllık sağ kalım %44 olarak tahmin edilmiştir. (Şekil-3)



Şekil 3: Genel Sağkalım ve Takip Süresi (ay)

N/L oranındaki her bir birimlik artış ölüm riskini 1,093 kat arttırmaktadır (HR:1,093 %95 GA:1,018-1,173, P:0,015). Trombosit / lenfosit (T/L) oranındaki değişimin rölatif ölüm riski artışı üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir (HR:1,00 %95 GA:0,998-1,002, P:0,957). (Tablo 14)

Tablo 14: Nötrofil / Lenfosit (N/L) ve Trombosit / Lenfosit (T/L) oranının rölatif ölüm riski üzerine etkisi ($p < 0,05$)

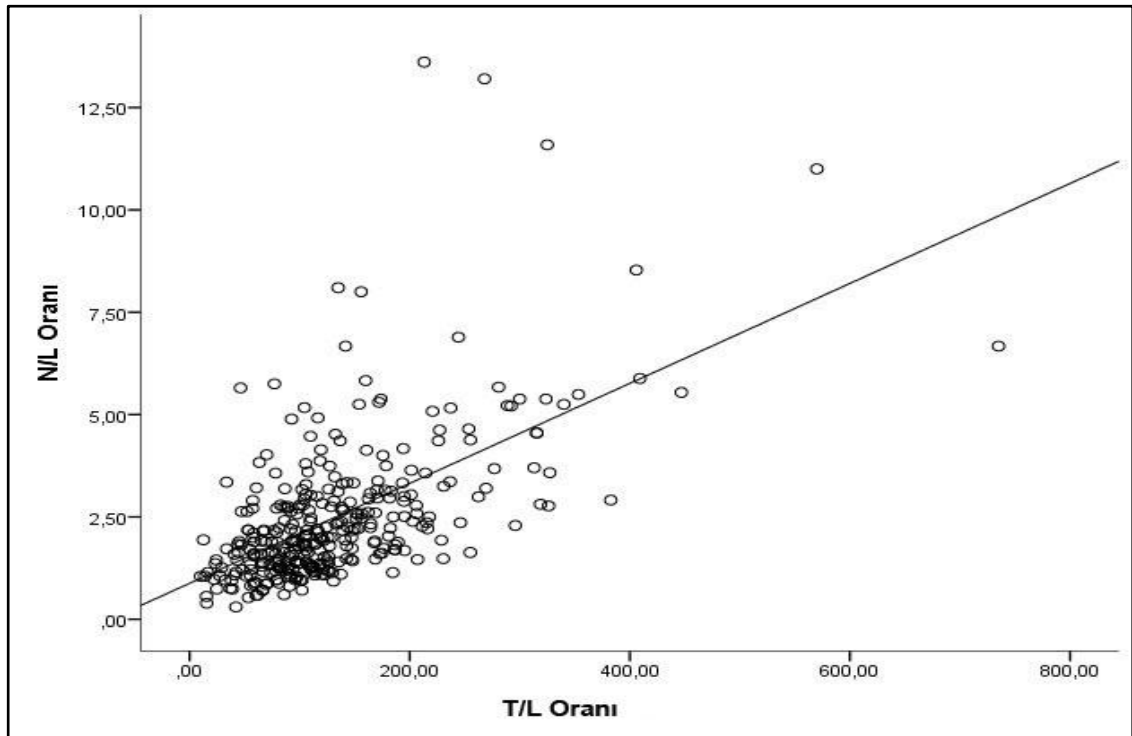
	Sabit Katsayı	Standart Hata	Wald ki-kare testi	Serbestlik derecesi	P Değeri	Hazard Ratio (Rölatif Risk)	95,0% Güven Aralığı (HR için)	
							Alt Limit	Üst Limit
N/L Oranı	0,088	0,036	5,973	1	0,015	1,093	1,018	1,173
T/L Oranı	0,000	0,001	0,003	1	0,957	1,000	0,998	1,002

Tanı yaşının artması, N/L artışıyla korelasyon göstermektedir ve tanı yaşının her bir birimlik artışı ile ölüm riskinde 1,018 oranında bir artış görülmektedir. (HR:1,018, p:0.011 %95 GA:0,998-1,151). Bu durum, tanı yaşı ile genel sağ kalım arasında beklenen bir ilişkidir.(Tablo 15)

Tablo 15: N/L oranı ve Tanı Yaşı arasındaki ilişki (p<0,05)

	<i>Sabit Katsayı</i>	<i>Standart Hata</i>	<i>Wald ki-kare testi</i>	<i>Serbestlik derecesi</i>	<i>P Değeri</i>	<i>Hazard Ratio (Rölatif Risk)</i>	<i>95,0% Güven Aralığı (HR için)</i>	
							<i>Alt Limit</i>	<i>Üst Limit</i>
N/L Oranı	0,069	0,036	3,593	1	0,058	1,072	0,998	1,151
Tanı Yaşı	0,018	0,007	6,442	1	0,011	1,018	1,004	1,033

N/L oranı ile T/L oranı arasında pozitif yönde güçlü bir anlamlı korelasyon saptanmıştır. (r:0,579, p:0.001). N/L değerinin 3 altında olduğu ve T/L değerinin 200 altında olduğu durumlarda korelasyon ilişkisi daha da artmaktadır. (Şekil 4)



Şekil 4: N/L ve T/L oranları arasındaki korelasyon grafiği

Tanı yaşının N/L oranı ile korelasyon göstermesi nedeniyle hastalar 65 yaş üstü ve altı olmak üzere iki gruba ayrılarak alt gruplar arasındaki N/L oranın genel sağ kalım ve ölüm riskindeki artışa etkisi incelenmiştir. Tanı yaşının 65 altında olduğu grupta N/L artışıyla anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ve tanı yaşının her bir birimlik artışı ile ölüm riskinde 1,129 oranında bir risk artışı öngörülmektedir. (HR:1,129, p:0.024 %95 GA:1,016 - 1,255) (Tablo 16)

Tablo 16: 65 yaş altında ve üstünde N/L oranının rölatif risk üzerine etkisi (p<0,05)

Yaş grupları		Sabit Katsayı	Standart Hata	Wald ki-kare testi	Serbestlik derecesi	P Değeri	Hazard Ratio (Rölatif Risk)	95,0% Güven Aralığı (HR için)	
								Alt Limit	Üst Limit
<65	N/L Oranı	0,122	0,054	5,069	1	0,024	1,129	1,016	1,255
>=65	N/L Oranı	0,062	0,050	1,556	1	0,212	1,064	0,965	1,173

Kadın cinsiyet grubunda N/L'nin bir birimlik artışı ile ölüm riskinde 1,229 oranında bir risk artışı öngörülmektedir. (HR:1,229, p:0.002 %95 GA:1,077 - 1,401) Erkek cinsiyet grubunda anlamlı bir risk artışı gözlenmemiştir. (HR:1,064, p:0.212 %95 GA:0,965 - 1,173) (Tablo 17)

Tablo 17: N/L oranının cinsiyet alt gruplarında rölatif risk üzerine etkisi (p<0,05)

Cinsiyet		Sabit Katsayı	Standart Hata	Wald ki-kare testi	Serbestlik derecesi	P Değeri	Hazard Ratio (Rölatif Risk)	95,0% Güven Aralığı (HR için)	
								Alt Limit	Üst Limit
Erkek	N/L Oranı	0,033	0,048	0,469	1	0,494	1,033	0,941	1,135
Kadın	N / L Oranı	0,206	0,067	9,426	1	0,002	1,229	1,077	1,401

ECOG Perfomans Skalası'na göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Skala'da 2-4 grubunda yer alan hastalarda N/L'nin bir birimlik artışı ile ölüm riskinde 1,120 oranında bir risk artışı öngörülmektedir. (HR:1,120, p:0.044 %95 GA:1,003 - 1,251) (Tablo 18)

Tablo 18: N/L oranının ECOG Perfomans Skalası'na göre belirlenmiş iki grupta rölatif risk üzerine etkisi ($p<0,05$)

ECOG Perfomans Skalası		Sabit Katsayı	Standart Hata	Wald ki- kare testi	Serbestlik derecesi	P Değeri	Hazard Ratio (Rölatif Risk)	95,0 % Güven Aralığı (HR için)	
								Alt Limit	Üst Limit
0-1 grubu	N/L Oranı	0,026	0,060	0,193	1	0,661	1,027	0,913	1,154
2-4 grubu	N/L Oranı	0,114	0,056	4,060	1	0,044	1,120	1,003	1,251

Tanı esnasında aneminin, artmış mortalite riski açısından değerlendirilmesi amacıyla hemoglobinin değeri 10 gr/dl'nin altında ve üstünde olmak üzere hastalar 2 gruba ayrıldı. Hemoglobinin değeri 10'un altında olan grupta N/L oranının bir birimlik artışı ile ölüm riskinde 1,243 oranında bir risk artışı öngörülmektedir. (HR:1,243, $p:0.004$ %95 GA:1,074 - 1,440) (Tablo 19)

Tablo 19: N/L oranının tanı anındaki hemoglobinin değeri 10'un üstünde veya altında olması halinde rölatif risk üzerine etkisi ($p<0,05$)

Hemoglobin (g/dl)		Sabit Katsayı	Standart Hata	Wald ki-kare testi	Serbestlik derecesi	P Değeri	Hazard Ratio (Rölatif Risk)	95,0% Güven Aralığı (HR için)	
								Alt Limit	Üst Limit
<10	N/L Oranı	0,218	0,075	8,479	1	0,004	1,243	1,074	1,440
>=10	N/L Oranı	0,058	0,049	1,420	1	0,233	1,060	0,963	1,166

Kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu yüzdesinin mortalite üzerine etkisi açısından regresyon analizi yapılarak kesim noktası için %40 değeri belirlendi. İnfiltrasyon yüzdesi %40'ın altında ve üstünde olmak üzere hastalar iki grupta değerlendirildi. %40'ın altındaki infiltrasyon değerleri için anlamlı bir korelasyon görülmeydi. ($p:0,728$) N/L oranının bir birimlik artışı ile %40 ve üzerinde kemik iliği infiltrasyonu olan hastalarda ölüm riskinde

1,166 oranında bir risk artışı öngörülmektedir. (HR:1,166, p:0.000 %95 GA:1,071 - 1,270) (Tablo 20)

Tablo 20: N/L oranının, tanı anındaki kemik iliği plazma hücre infiltrasyon yüzdesi değerinin %40'ın üstünde veya altında olması halinde rölatif risk üzerine etkisi (p<0,05)

Kemik İliği Plazma Hücre infiltrasyon Yüzdesi		Sabit Katsayı	Standart Hata	Wald ki-kare testi	Serbestlik derecesi	P Değeri	Hazard Ratio (Rölatif Risk)	95,0% Güven Aralığı (HR için)	
								Alt Limit	Üst Limit
<40	N/L Oranı	0,026	0,075	0,121	1	0,728	0,974	0,841	1,129
>=40	N/L Oranı	0,154	0,044	12,417	1	0,000	1,166	1,071	1,270

Hastaların tanı anındaki albümin düzeyi ve globülin düzeylerinin N/L ve T/L ile olan ilişkisine Sperman rank korelasyon katsayısı ile bakıldığında, Albumin/Globulin ile N/L oranı arasında pozitif yönde çok zayıf bir korelasyon saptandı (r:0,171, P:0,002). Albumin/Globulin ile T/L arasında benzer şekilde pozitif yönde çok zayıf bir korelasyon saptandı (r:0,191, P:0,001). Yalnızca Albumin değerinin N/L ve T/L oranlarıyla bir korelasyonunun olmadığı gözlemlendi. (Tablo 21)

Tablo 21: Albumin ve Albumin/Globulin değerlerinin N/L ve T/L oranlarıyla korelasyonu (p<0,05)

		N /L Oranı	T/L Oranı
Albumin (g/dl)	R	0,000	0,084
	P	1,000	0,130
	N	327	327
Albumin/Globulin	R	0,171**	0,191**
	P	0,002	0,001
	N	327	327

r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

N/L oranı ile LDH, kreatinin, beta2 mikroglobulin ve MDRD formülüyle hesaplanmış GFR (Glomerüler Filtrasyon Hızı) arasında korelasyon değerlendirildi. GFR ile herhangi bir korelasyon bulunmaz iken (p:0,072) kreatinin düzeyi ile çok zayıf pozitif

anlamlı bir korelasyon saptandı. ($r:0,142$, $p:0,010$). Diğer parametrelerden beta2 mikroglobulin ile bir korelasyon görülmezken ($P:0,283$), LDH ile çok zayıf pozitif anlamlı bir korelasyon tespit edildi. ($r:0,139$, $P:0,012$) (Tablo 22)

Tablo 22: N/L oranı ile GFR, kreatinin, LDH, beta 2 mikroglobulinin arasındaki korelasyon ($p<0,05$)

			GFR(mL/min/1.73 m ²)	Kreatinin (mg/dl)	LDH (U/L)	Beta 2 mikroglobulin (mg/L)
N/L Oranı	r		0,100	0,142*	0,139*	0,060
	p		0,072	0,010	0,012	0,283
	n		327	327	327	327

Hastaların tanı anındaki ISS evresi ile N/L oranı değerlendirildiğinde sadece ISS Evre 2 olan durumlarda anlamlı bir korelasyon görüldü. N/L oranının bir birimlik artışı ile evre 2 hastalarda ölüm riskinde 1,431 oranında bir risk artış öngörülmektedir. (HR:1,431, $p:0.002$ %95 GA:1,145 - 1,788) (Tablo 23)

Tablo 23: N/L oranının ISS Evre 1, 2, 3 hastalarda rölatif risk üzerine etkisi ($p<0,05$)

ISS Evresi		Sabit Katsayı	Standart Hata	Wald ki-kare testi	Serbestlik derecesi	P Değeri	Hazard Ratio (Rölatif Risk)	95,0% Güven Aralığı (HR için)	
								Alt Limit	Üst Limit
1	N / L	0,235	0,153	2,370	1	0,124	1,265	0,938	1,707
2	N / L	0,358	0,114	9,951	1	0,002	1,431	1,145	1,788
3	N / L	0,031	0,045	,464	1	0,496	1,031	0,944	1,126

Hastalar aldıkları tedaviye göre iki gruba ayrıldı. Sadece klasik konvansiyonel kemoterapi rejimleri alan hastalar, proteozom inhibitörlü rejimler ve immünmodülatuar (İmid) ilaç tedavisi (lenalidomid, talidomid, pomalidomid) alan hasta grubundan ayrı olarak değerlendirildi.

N/L oranının bir birimlik artışı ile İmid ve proteozom inhibitörü alan hasta grubunda ölüm riskinde 1,082 oranında bir risk artış öngörülmektedir. (HR:1,082, $p:0.040$ %95

GA:1,003 - 1,166) (Tablo 24). Konvansiyonel kemoterapi alan grupta ise böyle bir ilişki saptanmamıştır. (p:0,147)

Tablo 24: Tedavi gruplarında N/L oranının rölatif risk üzerine etkisi (p<0,05)

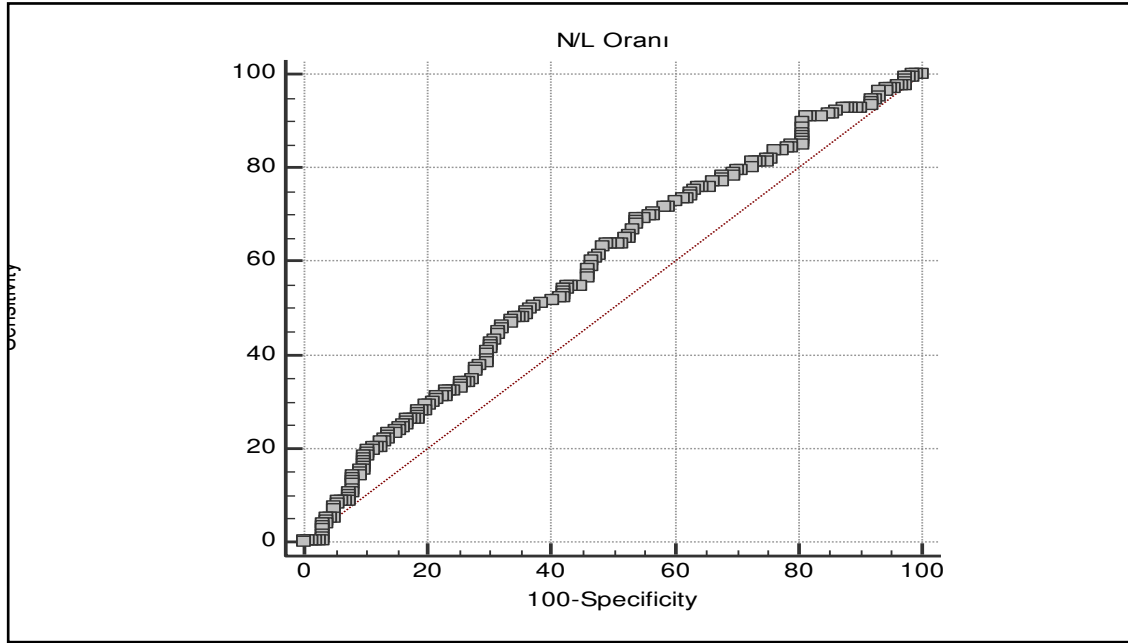
		<i>Sabit Katsayı</i>	<i>Std. Hata</i>	<i>Wald ki-kare testi</i>	<i>Serbestlik derecesi</i>	<i>P Değeri</i>	<i>Hazard Ratio (Rölatif Risk)</i>	<i>95,0% Güven Aralığı (HR için)</i>	
								<i>Alt Limit</i>	<i>Üst Limit</i>
Konvensiyonel kemoterapi	N/L	0,173	0,119	2,104	1	0,147	1,188	0,941	1,50
İmid + Proteozom İnhibitörleri	N/L	0,078	0,038	4,200	1	0,040	1,082	1,003	1,16

Hastalar tanı anında kalsiyum düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. Tanı anındaki kalsiyum düzeyinin 11 değerinin altında ve üstünde olmasına göre hastalar değerlendirildi. N/L oranının bir birimlik artışı ile kalsiyum değeri 11'e eşit veya büyük olan hasta grubunda ölüm riskinde 1,304 oranında bir risk artış öngörülmektedir. (HR:1,304, p:0.040 %95 GA:1,042 - 1,632) (Tablo 25)

Tablo 25: Kalsiyum düzeyine göre oluşturulmuş gruplarda N/L oranının rölatif risk üzerine etkisi (p<0,05)

		<i>Sabit Katsayı</i>	<i>Std. Hata</i>	<i>Wald ki-kare testi</i>	<i>Serbestlik derecesi</i>	<i>P Değeri</i>	<i>Hazard Ratio (Rölatif Risk)</i>	<i>95,0% Güven Aralığı (HR için)</i>	
								<i>Alt Limit</i>	<i>Üst Limit</i>
<11	N/L	0,070	0,041	2,948	1	0,086	1,073	0,990	1,163
>=11	N / L	0,265	0,115	5,361	1	0,021	1,304	1,042	1,632

Değişkenlerle, N/L oranı arasındaki korelasyon mevcut olup olmadığı incelendikten sonra genel sağ kalım için hangi değer en uygun bir kesim noktası olacağı belirlenmeye çalışıldı. (Şekil 5)



Şekil 5: ROC eğrisinde N/L değeri için spesifite ve sensitivite en yüksek değer 1,7 olarak tespit edildi

T/L oranıyla sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunmaması nedeniyle herhangi bir kesim noktası belilenemedi. Optimum kesim noktasının, N/L oranı için en yüksek özgüllük ve duyarlılık veren ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisindeki eşik değerin, 1,7 olduğu tespit edildi. ($p:0,078$ 0,528- 0,638) (Tablo 26)

Tablo 26: ROC eğrisindeki 1,7 değeri için p değeri ve güven aralığı ($p<0,05$)

ROC eğrisi altındaki alan (AUC)	0,584
Standart Hata^a	0,0315
95 % Güven Aralığı^b	0,528 - 0,638
P değeri (Alan=0.584 iken)	0,0078

N/L oranı için 1,7 değerinin duyarlılığı (sensivite) yaklaşık yüzde 70 iken özgüllüğü (spesifite) yüzde 46 olarak bulundu. Özgüllük açısından bakıldığında %95'lik güven aralığı içerisinde yüzde 50'lik diliminde bulunması nedeniyle (GA: %38,1 – 54,0) N/L oranı için 1,7 değerinin tanı anında hastanın prognozunu değerlendirmeye yönelik bir belirteç olarak kullanılması zayıf bir klinik öngörü sağlamaktadır.

Tablo 27: N/L oranı için kesim noktasının 1,7 değeri için sensitivite ve spesifitesi ($p<0,05$)

Değer	Sensivite (Duyarlılık)	95 % GA	Spesifite	95 % CI	+PV	95 % GA	-PV	95 % GA
>1,7	69,28	61,7 - 76,2	45,96	38,1 - 54,0	56,9	52,6 - 61,2	59,2	52,2 - 65,8

5. TARTIŞMA

İnflamasyon ve kanser arasındaki ilişki birçok çalışmada yaygın olarak araştırılmıştır. Tümöre sağkalım için elverişli bir ortam sağlayan bazı inflamasyon türleri vardır. Tümör mikroçevresindeki inflamatuvar hücreler makrofajlar, dendritik hücreler ve lenfositler gibi hücrelerin, tümör hücrelerin büyümesi, kanserin progresyonu, anjiyogenez ve metastazın uyarılmasıyla bu sürece dahil olduğu bilinmektedir. Ek olarak, kanser hastalarında bulunan proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler de doğrudan malign progresyona katkıda bulunur ve anti-kanser tedaviye direnci artırır (116).

Kanser hastalarında proinflamatuvar sitokinler ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengeler, neoplastik sonuca katkıda bulunan inflamasyon seviyesi üzerinde bir etkiye sahip olabilir (117). Hastalarda pro-inflamatuvar durumu yansıtmak için etkili belirteçler oluşturmak gerekliliği bu hipoteze dayanmaktadır. Bu amaçla N/L ve T/L oranlarının inflamatuvar durumu değerlendirmeye yönelik bir belirteç olup olmadığı ve prognoz üzerinde bir etkisi bulunup bulunmadığına çalışmamızda cevap aranmıştır ve Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde takip edilen 327 multiple miyelomlu (MM) hastaların bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

ABD'de her yıl 11200 erkek hasta, 8700 kadın hasta multiple myelom tanısı almaktadır ve erkek cinsiyette daha fazla görülmesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir (99). Bizim çalışmamızda da hastaların %54,7'si erkekti. (n:179)

Literatürde Kyle ve ark.(8) çalışmasına göre, MM'un görülme insidansı yaşla birlikte artmaktadır ve tanı anındaki ortalama yaş 67 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların sadece yaklaşık %3'ünün 40 yaş altında olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ortalama tanı yaşının 60 olduğu ve hastaların %5,8'nin (n:19) tanı anında 40 yaşın altında olduğu saptandı. En düşük tanı yaşı 29 iken en yüksek tanı yaşı 85'ti.

189 multiple myelom hastasını içeren bir çalışmada hastaların mutlak lenfosit sayısı, mutlak monosit sayısı, lenfosit/monosit oranının sağkalım ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmada düşük mutlak lenfosit sayısı ($<1400/l$), yüksek mutlak monosit sayısı ($>490/l$) ve düşük mutlak lenfosit sayısı/mutlak monosit sayısı oranının zayıf prognostik faktör olduğu raporlanmıştır (118). Daha önce yapılan bu çalışmaya dayanarak zayıf prognoz ilişkisi görülen lenfosit ile monositin yerine lenfosit değerinin nötrofil ve trombosit değerleriyle oranlanması hastalığın prognozu ve hastanın sağ kalımı açısından korelasyona sahip olup olmadığı tarafımızca değerlendirilmek istendi. N/L oranındaki her bir birimlik artış, ölüm riskini 1,093 kat arttırdığı çalışmamızda saptandı (HR:1,093 %95 GA:1,018-1,173, P:0,015). T/L oranındaki değişimin ise rölatif ölüm riski artışı üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmedi (HR:1,00 %95 GA:0,998-1,002, P:0,957).

Kim DS ve ark. (119) yaptığı bir çalışmada myelom prognostik indeksi belirlenmeye çalışılmış ve tanı öncesi yüksek nötrofil lenfosit oranı (NLR), düşük trombosit sayısı ve yüksek C reaktif protein (CRP) düzeyi, genel sağkalım için bağımsız bir öneme sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca beta 2 mikroglobulin seviyesi de kuvvetli ve güvenilir bir prognostik gösterge olarak kabul edilmiştir.

Artmış beta2 mikroglobulin seviyeleri birçok çalışmada erken ölümü öngörmektedir. Sonraki dönemlerde başka çalışmada ise serum C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz ve albumin seviyesi, kemik iliği plazma hücreleri proliferatif aktivitesinin önemli prognostik faktörler arasında olduğu belirtilmiştir (120).

Bizim çalışmamızda bir prognostik indeks oluşturulamamış olup N/L oranının diğer değişkenlerle korele olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu anlamda N/L oranı ile laktat dehidrogenaz, kreatinin, beta2 mikroglobulin ve MDRD formülüyle hesaplanmış GFR (Glomerüler Filtrasyon Hızı) arasında korelasyon varlığı araştırıldı. Çalışmamızda GFR ile herhangi bir korelasyon bulunamazken ($p:0,072$) kreatinin düzeyi ile çok zayıf pozitif anlamlı bir korelasyon saptandı ($r:0,142$, $P:0,010$). Diğer parametrelerden beta2 mikroglobulin ile bir korelasyon görülmezken ($P:0,283$), LDH arasında çok zayıf pozitif anlamlı korelasyon tespit edildi ($r:0,139$, $P:0,012$). Beta2 mikroglobulin kan düzeyi, renal klirensin azaldığı durumlarda yükselmekte olup tanı anında hafif zincir nefropatisi gelişmiş hastaların gerçek evresini değerlendirmekte doğru bir yol göstermeyebilir. Aynı zamanda kast nefropatisinin gelişmiş olması GFR'yi de etkilemekte olup tedavi ile

nefropatinin düzelebilmesi hastaların prognozunun olduğundan daha kötü olarak değerlendirilmesine neden olabilir. Bu sebeple N/L oranı ile beta 2 mikroglobulin ve GFR değerlerinin bir korelasyon göstermemiş olduğunu düşünmekteyiz.

Onec B ve ark. (121) yaptığı bir çalışmada 65 yaş altı ve üstü yapılan hasta gruplandırmasında, yaş ile ortalama sağ kalım ve N/L oranı arasında bir korelasyon saptanmamıştır (p:0,26). Aynı çalışmada ECOG perfomans durumu 2-4 arasında olan grup ile yüksek N/L değeri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p:0,026). Bizim çalışmamızda tanı yaşının her bir birimlik artışı ile ölüm riskinde 1,018 oranında bir artış saptandı (HR:1,018, p:0.011 %95 GA:0,998-1,151). Tanı yaşının N/L oranı ile korelasyon göstermesi nedeniyle hastalar 65 yaş üstü ve altı olmak üzere iki gruba ayrıldığında, tanı yaşının 65 altında olduğu grupta N/L oranını artışıyla sağ kalım arasında belirgin bir korelasyon gösterilmiştir. Bu grupta tanı yaşının her bir birimlik artışı ile ölüm riskinde 1,129 oranında bir risk artışı öngörülmüştür (HR:1,129, p:0.024 %95 GA:1,016 - 1,255). ECOG perfomans durumu skalasında 2, 3, 4 grununda yer alan hastalarda N/L oranının her bir birimlik artışı ile ölüm riskinde 1,120 oranında risk artışı tespit edilmiştir (HR:1,120, p:0.044 %95 GA:1,003 - 1,251).

MM'de en sık kullanılan prognostik sistem 1975 yılında ortaya konmuş olan Durie-Salmon evreleme sistemidir. Myelomlu olgularda hastaları sınıflandıran ve onları risk gruplarına göre tabakalandıran bir evreleme sistemidir. Uluslararası olarak her hastada uygulanabilecek basit ve güvenilir bir evreleme sistemi olarak tasarlanmış ve uzun yıllar boyunca ihtiyacı karşılamış olsa da günümüzde uluslararası evreleme sistemi (ISS) daha çok kabul görmektedir. Greipp ve arkadaşlarının yaptığı çalışma neticesinde ortaya konulan ISS, beta2 mikroglobulin ve serum albümin düzeylerini dikkate almaktadır. Sağkalım ile ileri derecede istatistiksel anlamlılık gösteren bir evreleme sistemidir (122). Evre I, II ve III olarak değerlendirilen hastaların ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 62, 44 ve 29 aydır. Yakın zamanda ISS evreleme sistemine LDH ve sitogenetik risk de eklenerek Revise ISS (R-ISS) oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızda R-ISS sisteminin hasta evrelemesinde kullanılmaması bir eleştiri noktası olabilir. Hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği, tanı yıllarındaki hastane imkanları, hasta evrelemelerinin ve tedavilerinin ISS sistemi ile yapıldığı göz önüne alınmalıdır.

482 hastayı içeren IFM 2005-01 çalışmasında beta2 mikroglobulin düzeyinin >3 mg/l üzerinde olması kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır ($p<0.001$) (123). Bizim çalışmamızda %18 hastada (n:59) beta 2 mikroglobulin düzeyi tanı anında 3 mg/l'nin altındaydı. Onec B. ve ark yaptığı bir çalışmada düşük beta2 mikroglobulin düzeyi N/L oranının 1,72'nin altında olduğu grupta düşük saptanmış ve iyi prognoz lehine değerlendirilmiştir (121). Bizim çalışmamızda N/L oranı ile beta2 mikroglobulin arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($p:0,283$).

Anemi multiple myelom hastalarına kötü prognostik faktörlerdendir (124). Yapılan bir çalışmada, 1027 yeni tanı multiple myelom hastasında ortalama hemoglobin değeri 10,9 olarak tespit edilmiştir (14). Bizim çalışmamızda hastaların %45'inin (n:148) tanı anındaki hemoglobin değeri 10 ve altındaydı. Ortalama hemoglobin değeri ise 10,41 olarak hesaplandı. Wongrakpanich ve ark. (125) yaptığı bir çalışmada yüksek N/L oranı düşük hemoblobin ile ilişkili bulunmuştur ($p:0,001$). Bizim çalışmamızda da aynı değer kesim noktası olarak belirlendi. Hemoglobin değeri 10 gr/dl'nin altında ve üstünde olan hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Hemoglobinin 10 değerinin altında olduğu grupta N/L oranının bir birimlik artışı ile ölüm riskinde 1,243 oranında bir risk artışı tespit edildi.

Kemik iliği plazma hücre oranı ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkinin incelendiği Iman A Abdelgawad ve ark (126) yaptığı 89 kişilik çalışmada kemik iliği plazma hücre oranı için kesim değeri %30 kabul edilmiştir. Düşük kemik iliği plazma hücre oranı daha iyi hastalıksız sağkalım süreleri ile ilişkilendirilmiştir ($p:0.01$). Bizim çalışmamızda N/L oranıyla korelasyon için optimal kesim değeri %40 olarak belirlenmiştir. %40 ve üzerindeki bir kemik iliği infiltrasyonu olan hastalarda N/L oranının artmasıyla ölüm riskinde 1,166 oranında bir risk artış öngörülmüştür. (HR:1,166, $p:0.000$ %95 GA:1,071 - 1,270) %40 'ın altındaki infiltrasyon değerleri için anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p:0,728$).

Çalışmamızda hastaların % 15,6'sında (n:51) ilk başvuru anında serum kalsiyum seviyelerinin 11 mg/dl üzerinde olduğu tespit edildi. Kyle'nin serisinde ise hastaların %

13'ünde kalsiyum seviyesi 11 g/dl üzerinde bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda ortalama kalsiyum düzeyi 9,77 g/dl saptandı.

Wongrakpanich ve ark. (125) yaptığı bir çalışmada N/L oranı için 2,78 değeri kesim noktası olarak belirlendiğinde kalsiyum düzeyi ile N/L oranı arasında sağ kalım açısından bir korelasyon saptanmamıştır (p:0,353). Bizim çalışmamızda ise MM'de tanımlanmış risk faktörlerinden olan kalsiyum değerinin 11 ve üzeri olması durumu kesim noktası olarak belirlenmiştir. N/L oranının bir birimlik artışı ile kalsiyum değeri 11'e eşit veya büyük olan hasta grubunda ölüm riskinde 1,304 oranında bir risk artışı öngörülmüştür (HR:1,304, p:0.040 %95 GA:1,042 - 1,632).

Son yıllarda transplanta uygun hastaların indüksiyon tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. İndüksiyon tedavisinde VAD (vinkristin, doksorubisin, deksametazon) rejimi sık kullanılan rejimlerden olup nörotoksisite yan etkisi ve tedavide diğer rejimlerle kıyaslandığında etkinliğinin az olması nedeni ile artık ilk tercih değildir.

Li Y. ve ark. (127) yaptığı bir çalışmada N/L değeri için kesim noktası 2 değeri olarak alınmış olup bortezomib ve kemoterapi alan hastalar N/L oranlarının korelasyonu açısından 2 gruba ayrılarak incelenmiştir. Konvansiyonel kemoterapi alan grupta N/L oranının 2'nin altında olması ile etkili tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p:002). Bizim çalışmamızda ise hastalar aldıkları tedaviye göre iki gruba ayrıldı. Sadece klasik konvansiyonel kemoterapi rejimleri alan hastalar ile proteozom inhibitörlü rejimler ve immünmodülatuar (İMİD) ilaç tedavisi (lenalidomid, talidomid, pomalidomid) alan hastalar 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. N/L oranının bir birimlik artışı ile İMİD ve proteozom inhibitörü alan hasta grubunda düşük tedavi yanıtına bağlı ölüm riskinde 1,082 oranında bir artış öngörülmektedir (HR:1,082, p:0.040 %95 GA:1,003 - 1,166). Konvansiyonel kemoterapi alan grupta buna benzer bir ilişki saptanmadı (p:0,147).

Palumbo ve ark. (123) 273 hasta ile yaptıkları çalışmada yüksek doz melfalan sonrası OKHN ve konsolidasyon tedavisi yapılan hasta grubu ile lenalidomid bazlı rejim (melfalan, prednizon, lenalidomid) ile konsolidasyon tedavisi yapılan hasta grubunu sağkalım açısından karşılaştırmıştır. OKHN uygulanan grupta daha yüksek

progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları elde edilmiştir (sırasıyla 43, 22.4 ay) ($p<0.001$). Otolog transplantasyonun erken dönemde uygulanması ile hastalarda semptomsuz, tedavisiz ve tedavi ile ilişkili toksisitesiz geçen dönemin, ileri dönemde uygulanan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun olduğu görülmüştür (128). Bizim çalışmamızda hastaların %23,6'sı otolog nakil tedavisi görmüştür (n:76).

Birçok çalışmada N/L oranı için bir kesim noktası belirterek hastalar değerlendirmiştir. Onec B. ve ark (121) yaptığı çalışmada N/L oranı için 1,72 Wongrakpanich ve ark. (125) yaptığı bir çalışmada N/L oranı için 2,78 Shi L. ve ark (130) yaptığı bir çalışma N/L oranı için 4 değeri kesim noktası olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda N/L oranı için en yüksek özgüllük ve duyarlılık veren ROC eğrisindeki eşik değerin 1,7 olduğu tespit edildi ($p:0,078$ GA: 0,528- 0,638). N/L oranı için 1,7 değerinin duyarlılığı (sensivite) yaklaşık yüzde 70 iken özgüllüğü (spesifite) yüzde 46 olarak bulundu. Özgüllük açısından bakıldığında %95'lik güven aralığı içerisinde yüzde 50'lik diliminde bulunması nedeniyle (GA: %38,1 – 54,0) N/L oranı için 1,7 değerinin, tanı anında hastanın prognozunu değerlendirmeye yönelik bir belirteç olarak kullanılması zayıf bir klinik öngörü sağlamaktadır.

6. SONUÇ

Solid tümörlerde yapılan çok sayıda çalışmayla birlikte N/L oranının hematolojik malignitelerde klinik bir önemi olup olmadığı yeni çalışmalara konu olmaktadır. Çoğunlukla lenfomalarda bu çalışmalar sürdürülmektedir olup Multiple Myelom hastalarında bu oranın çalışıldığı az sayıda bir çalışma bulunmaktadır.

Periferik kandaki nötrofil sayısı, miyelodisplastik kök hücrelerinin varlığını bizlere yansıtabilir ve kandaki lenfosit sayısı ise hastalıktaki T hücre aktivitesi ile ilişkili olabilir. Kemik iliği plazma hücre infiltrasyon oranının arttığı durumlarda da trombosit değerlerinde bir düşme gözlemlenebilir. Bu hipotezler N/L ve T/L oranlarını potansiyel bir belirteç yapmaktadır.

Sitogenetik ve FISH analizleri uluslararası kılavuzların risk değerlendirme kılavuzlarında yer almasına ve uygun MM tedavisinin göz ardı edilemez gereklilikleri olmasına rağmen, bu analizler son derece maliyetlidir. Çoğu merkezde ileri incelemeler yapılmadığından, son yıllarda basit ölçümlerle prognozun belirlenmesine dikkat çekilmektedir.

Birçok çalışmada N/L değerinin prognoz ve sağ kalımı öngörmesine yönelik bir kesim noktası verilmektedir. Bizim çalışmamızda 1,7 değerinin bir kesim noktası olarak öne çıktığı görüldü. Çalışmamızda N/L oranının zayıf bir prognostik önemi olduğunu fakat T/L oranının prognoz açısından bir değeri olmadığını saptadık. MM’de evrelemeyi değerlendirmek için ISS ve R-ISS gibi sistemlere ek olarak N/L oranının bir ön görüş sağlamadığını tespit ettik.

MM’de risk faktörleri içerisinde yer alan biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar değerlerinin oranlanmasıyla elde edilecek kesim noktalarının prognoz açısından önemi olup olmadığının yeni çalışmalarla ele alınmasını öneriyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 2007; 100:635.
2. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
3. Matsui W, Wang Q, Barber JP, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer Res* 2008; 68:190.
4. Matsui W, Huff CA, Wang Q, et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood* 2004; 103:2332.
5. Pilarski LM, Jensen GS. Monoclonal circulating B cells in multiple myeloma. A continuously differentiating, possibly invasive, population as defined by expression of CD45 isoforms and adhesion molecules. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:297.
6. Tricot G. New insights into role of microenvironment in multiple myeloma. *Lancet* 2000; 355:248.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7.
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer* 2004; 101:2667.
9. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol* 2004; 127:299.
10. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.
11. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3:524.
12. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol* 2018; 4:1221.

13. Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:225.
14. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21.
15. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, et al. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol* 2013; 163:465.
16. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010; 116:5501.
17. Huang SY, Yao M, Tang JL, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. *Cancer* 2007; 110:896.
18. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
19. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017; 356:j477.
20. Bladé J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* 1998; 30:493.
21. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, et al. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1479.
22. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48:1347.
23. Grosbois B, Jegou P, Attal M, et al. Familial multiple myeloma: report of fifteen families. *Br J Haematol* 1999; 105:768.
24. Broderick P, Chubb D, Johnson DC, et al. Common variation at 3p22.1 and 7p15.3 influences multiple myeloma risk. *Nat Genet* 2011; 44:58.
25. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: relationship to radiation dose absorbed by marrow. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69:323.
26. Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:225.
27. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, et al. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood* 2009; 113:1639.

- 28.** Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994; 137:S68.
- 29.** Lewis EB. Leukemia, Multiple myeloma, and Aplastic anemia in American radiologists. *Science* 1963; 142:1492.
- 30.** Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20:637.
- 31.** Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113:5412.
- 32.** Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2210.
- 33.** Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, et al. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood* 2003; 101:1715.
- 34.** Galea HR, Cogné M. GM-CSF and IL-12 production by malignant plasma cells promotes cell-mediated immune responses against monoclonal Ig determinants in a light chain myeloma model. *Clin Exp Immunol* 2002; 129:247.
- 35.** Vacca A, Ria R, Ribatti D, et al. A paracrine loop in the vascular endothelial growth factor pathway triggers tumor angiogenesis and growth in multiple myeloma. *Haematologica* 2003; 88:176.
- 36.** Roccaro AM, Sacco A, Maiso P, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression. *J Clin Invest* 2013; 123:1542.
- 37.** Kumar S, Witzig TE, Timm M, et al. Bone marrow angiogenic ability and expression of angiogenic cytokines in myeloma: evidence favoring loss of marrow angiogenesis inhibitory activity in multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2210.
- 38.** Kumar S, Witzig TE, Timm M, et al. Expression of VEGF and its receptors by myeloma cells. *Leukemia* 2003; 17:2025.
- 39.** Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* 2012; 120:1067.
- 40.** Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1921.
- 41.** Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350:1655.

42. Sezer O. Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2009; 14:276.
43. Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2483.
44. Zandecki M, Lai JL, Facon T. Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Haematol* 1996; 94:217.
45. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:2210.
46. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood* 2018; 132:587.
47. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101:4569.
48. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood* 2002; 99:2185.
49. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004; 64:1546.
50. Drach J, Angerler J, Schuster J, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization identifies chromosomal abnormalities in plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 1995; 86:3915.
51. Kaufmann H, Ackermann J, Baldia C, et al. Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are early events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma. *Leukemia* 2004; 18:1879.
52. Nair S, Branagan AR, Liu J, et al. Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374:555.
53. Mantovani A, Garlanda C. Inflammation and multiple myeloma: the Toll connection. *Leukemia* 2006; 20:937.
54. Jegu G, Bataille R, Geffroy-Luseau A, et al. Pathogen-associated molecular patterns are growth and survival factors for human myeloma cells through Toll-like receptors. *Leukemia* 2006; 20:1130.
55. Bohnhorst J, Rasmussen T, Moen SH, et al. Toll-like receptors mediate proliferation and survival of multiple myeloma cells. *Leukemia* 2006; 20:1138.

- 56.** Van Damme J, Opdenakker G, Simpson RJ, et al. Identification of the human 26-kD protein, interferon beta2 (IFN-beta2), as a B cell hybridoma/plasmacytoma growth factor induced by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1987; 165:914.
- 57.** Nordan RP, Mock BA, Neckers LM, Rudikoff S. The role of plasmacytoma growth factor in the in vitro responses of murine plasmacytoma cells. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 557:200.
- 58.** Rawstron AC, Fenton JA, Ashcroft J, et al. The interleukin-6 receptor alpha-chain (CD126) is expressed by neoplastic but not normal plasma cells. *Blood* 2000; 96:3880.
- 59.** Kawano M, Hirano T, Matsuda T, et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature* 1988; 332:83.
- 60.** Anderson KC, Jones RM, Morimoto C, et al. Response patterns of purified myeloma cells to hematopoietic growth factors. *Blood* 1989; 73:1915.
- 61.** Uchiyama H, Barut BA, Mohrbacher AF, et al. Adhesion of human myeloma-derived cell lines to bone marrow stromal cells stimulates interleukin-6 secretion. *Blood* 1993; 82:3712.
- 62.** Xu FH, Sharma S, Gardner A, et al. Interleukin-6-induced inhibition of multiple myeloma cell apoptosis: support for the hypothesis that protection is mediated via inhibition of the JNK/SAPK pathway. *Blood* 1998; 92:241.
- 63.** Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells. *Immunity* 1999; 10:105.
- 64.** Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. *Blood* 2010; 116:e56.
- 65.** Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:175.
- 66.** Shou Y, Martelli ML, Gabrea A, et al. Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:228.
- 67.** Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2006; 108:1724.
- 68.** Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007; 109:3489.

- 69.** Chang H, Sloan S, Li D, Keith Stewart A. Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13.1 (p53) deletions. *Br J Haematol* 2004; 127:280.
- 70.** Kalakonda N, Rothwell DG, Scarffe JH, Norton JD. Detection of N-Ras codon 61 mutations in subpopulations of tumor cells in multiple myeloma at presentation. *Blood* 2001; 98:1555.
- 71.** Liu P, Leong T, Quam L, et al. Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Trial. *Blood* 1996; 88:2699.
- 72.** Mulligan G, Lichter DI, Di Bacco A, et al. Mutation of NRAS but not KRAS significantly reduces myeloma sensitivity to single-agent bortezomib therapy. *Blood* 2014; 123:632.
- 73.** Keats JJ, Fonseca R, Chesi M, et al. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma. *Cancer Cell* 2007; 12:131.
- 74.** Kulkarni MS, Daggett JL, Bender TP, et al. Frequent inactivation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p18 by homozygous deletion in multiple myeloma cell lines: ectopic p18 expression inhibits growth and induces apoptosis. *Leukemia* 2002; 16:127.
- 75.** Mateos MV, García-Sanz R, López-Pérez R, et al. Methylation is an inactivating mechanism of the p16 gene in multiple myeloma associated with high plasma cell proliferation and short survival. *Br J Haematol* 2002; 118:1034.
- 76.** Tasaka T, Asou H, Munker R, et al. Methylation of the p16INK4A gene in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 101:558.
- 77.** Guillermin G, Gyan E, Wolowiec D, et al. p16(INK4a) and p15(INK4b) gene methylations in plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2001; 98:244.
- 78.** Klein B, Zhang XG, Lu ZY, Bataille R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood* 1995; 85:863.
- 79.** Derenne S, Monia B, Dean NM, et al. Antisense strategy shows that Mcl-1 rather than Bcl-2 or Bcl-x(L) is an essential survival protein of human myeloma cells. *Blood* 2002; 100:194.
- 80.** Ong F, van Nieuwkoop JA, de Groot-Swings GM, et al. Bcl-2 protein expression is not related to short survival in multiple myeloma. *Leukemia* 1995; 9:1282.
- 81.** Schwarze MM, Hawley RG. Prevention of myeloma cell apoptosis by ectopic bcl-2 expression or interleukin 6-mediated up-regulation of bcl-xL. *Cancer Res* 1995; 55:2262.

- 82.** Gauthier ER, Piché L, Lemieux G, Lemieux R. Role of bcl-X(L) in the control of apoptosis in murine myeloma cells. *Cancer Res* 1996; 56:1451.
- 83.** Ng MH, Chung YF, Lo KW, et al. Frequent hypermethylation of p16 and p15 genes in multiple myeloma. *Blood* 1997; 89:2500.
- 84.** Silvestris F, Tucci M, Cafforio P, Dammacco F. Fas-L up-regulation by highly malignant myeloma plasma cells: role in the pathogenesis of anemia and disease progression. *Blood* 2001; 97:1155.
- 85.** Landowski TH, Qu N, Buyuksal I, et al. Mutations in the Fas antigen in patients with multiple myeloma. *Blood* 1997; 90:4266.
- 86.** Shipman CM, Croucher PI. Osteoprotegerin is a soluble decoy receptor for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2 ligand and can function as a paracrine survival factor for human myeloma cells. *Cancer Res* 2003; 63:912.
- 87.** Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* 2011; 29:3805.
- 88.** Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:572.
- 89.** Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011; 8:43.
- 90.** Petersen SL, Wagner A, Gimsing P. Cerebral and meningeal multiple myeloma after autologous stem cell transplantation. A case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1999; 62:228.
- 91.** Chamberlain MC, Glantz M. Myelomatous meningitis. *Cancer* 2008; 112:1562.
- 92.** Chen CI, Masih-Khan E, Jiang H, et al. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2013; 162:483.
- 93.** Talamo G, Cavallo F, Zangari M, et al. Hyperammonemia and encephalopathy in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol* 2007; 82:414.
- 94.** Otsuki T, Yamada O, Sakaguchi H, et al. In vitro excess ammonia production in human myeloma cell lines. *Leukemia* 1998; 12:1149.
- 95.** Siami GA, Siami FS. Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein- induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenström's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher.* 3:8-19, 1999.

- 96.** Alexanian R, Fraschini G, Smith L. Amyloidosis in multiple myeloma or without apparent cause. *Arch Intern Med* 144:2158-60, 1984.
- 97.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 1.2011, 10/15/10.
- 98.** Kyle RA, Rajkumar SV, Lust JA. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 2004.
- 99.** This National Cancer Institute (NCI) NIH Publication No.08-1575 Revised August 2008.
- 100.** Smith A, Wisloff F, Samson D, for the UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group, and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*. 2006;132(4):410–451.
- 101.** Multiple Myeloma Research Foundation. Intro to myeloma http://www.multiplemyeloma.org/about_myeloma/index.html. Accessed December 10, 2007.
- 102.** Smith A, Wisloff F, Samson D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006; 132:410.
- 103.** Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23:215.
- 104.** Multiple Myeloma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Sürüm 1.02. 2016, Ekim. Türk Hematoloji Derneği. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/77/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf>.
- 105.** Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302:1347.
- 106.** Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564.
- 107.** Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15:e538.
- 108.** Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 365:474.
- 109.** Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:785.

- 110.** Merz M, Hielscher T, Wagner B, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28:1902.
- 111.** Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. IgM multiple myeloma: disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010; 85:853.
- 112.** Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998; 82:1501.
- 113.** Kenshi S. Current Therapeutic Strategy for Multiple Myeloma. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(2):116-124.
- 114.** Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Cohen AD, Devine S, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN clinical practice guidelines in oncology: Multiple myeloma Version 1.2013. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:11-7.
- 115.** Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Hematol* 2011; 154(1):32- 75.
- 116.** Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-545.
- 117.** Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-867.
- 118.** Prognostic Significance of Absolute Lymphocyte Count/Absolute Monocyte Count Ratio at Diagnosis in Patients with Multiple Myeloma Su-Jin Shin, Jin Roh, Misung Kim, Min Jung Jung, Young Wha Koh, Chan-Sik Park, Dok Hyun Yoon, Cheolwon Suh, Chan-Jeong Park, Hyun Sook Chi and Jooryung Huh. *Korean Journal of Pathology* . Dec2013, Vol. 47 Issue 6, p526-533. 8p
- 119.** Kim DS, Yu ES, Kang KW, Lee SR, Park Y, Sung HJ, et al: Myeloma prognostic index at diagnosis might be a prognostic marker in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 711–721.
- 120.** Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and beta2- microglobulin produce a simple powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733-737.
- 121.** Onec B, Okutan H, Albayrak M, et al. The Predictive Role of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Survival with Multiple Myeloma: A Single Center Experience. *J Clin Lab Anal.* 2017;31:e22032–e22038.
- 122.** Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2005;23(15):3412-20.

123. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial Philippe Moreau et al.

124. Smadja NV, Fruchart C, Isnard F, et al. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia*. 1998;12:960-969.

125. Significance of Proliferation Markers and Prognostic Factors in Egyptian Patients with Multiple Myeloma Iman A Abdelgawad, Noha H Radwan, Roxan E Shafik, Hala A Shokralla.

126. Wongrakpanich S, George G, Chaiwatcharayut W, et al. The prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with multiple myeloma. *J Clin Lab Anal*. 2016;30:1208–1213.

127. Li Y, Li H, Li W, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio but not platelet/Lymphocyte ratio has a prognosis impact in multiple myeloma. *J Clin Lab Anal*. 2017;31:e22107.

128. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. *Blood* 1998;92:3131-6.

129. Shi L, Qin X, Wang H, Xia Y, Li Y, Chen X, Shang L, Tai YT, Feng X, Acharya P, Acharya C, Xu Y, Deng S, Hao M, Zou D, Zhao Y, Ru K, Qiu L, An G: Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Oncotarget* 2017;8:18792-18801.

