



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPLE MYELOM TANILI HASTALARDA
R-ISS (Revised International Staging System for
Myeloma), R-MCI (Revised Myeloma Comorbidity
Index), KFI(Kaplan-Feinstein Comorbidity Index),
HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation -
Specific Comorbidity Index) KULLANILARAK
PROGNOZUN RETROSPEKTİF
BELİRLENMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Tuğba ŞAHİN**

**Danışman
Prof. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU**

AYDIN-2020

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPLE MYELOM TANILI HASTALARDA
R-ISS (Revised International Staging System for
Myeloma), R-MCI (Revised Myeloma Comorbidity
Index), KFI(Kaplan-Feinstein Comorbidity Index),
HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation -
Specific Comorbidity Index) KULLANILARAK
PROGNOZUN RETROSPEKTİF
BELİRLENMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Tuğba ŞAHİN**

**Danışman
Prof. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU**

AYDIN-2020

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tez çalışmasını bana verdiği için danışman hocam Prof. Dr. İrfan Yavaşoğlu'na şükranlarımı sunuyorum. Tez çalışması boyunca bana karşı sonsuz sabrı için minnettarım. Tez çalışması boyunca bilgi ve engin tecrübelerini benimle paylaştı. Hekimlik sanatında yol gösterici oldu.

Öğrencilik ve uzmanlık eğitim sürecimde desteklerini esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım, bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yol gösterici olan değerli hocalarımdan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. A. Zahit BOLAMAN olmak üzere Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK, Prof. Dr. M. Hadi YAŞA, Prof. Dr. Engin GÜNEY, Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Prof. Dr. Sabri BARUTÇA, Prof. Dr. Nezih MEYDAN, Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Doç. Dr. Adil COŞKUN, Doç. Dr. Mustafa ÜNÜBOL, Doç. Dr. Hilal BEKTAŞ UYSAL, Doç. Dr. Songül ÇİLDAĞ, Doç. Dr. Özlem OLTULU, Doç. Dr. Esin OKTAY, Doç. Dr. Gökhan SARGIN' a teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Tuğba ŞAHİN

Aydın, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	VII
GRAFİK DİZİNİ	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Etiyoloji	4
2.5. Patogenez.....	4
2.5.1. Multipl Miyelom Biyolojisi	5
2.5.2. Kemik iliği mikroçevresinde MM patogenezi	6
2.5.3. Mezenkimal kök hücreler	7
2.5.4. Osteoblastlar	7
2.5.5. Osteoklastlar	8
2.5.6. Osteositler	8
2.5.7. Adipositler	8
2.6. Multipl Myelomda Klinik Bulgular	9
2.6.1. Kas ve İskelet Bulguları.....	9
2.6.2. Enfeksiyon Riskinde Artış	9
2.6.3. Böbrek Yetmezliği.....	10
2.6.4. Hematolojik bulgular	10

2.6.5. Nörolojik Bulgular.....	11
2.7. Multipl Myelom Tanısı ve Risk Belirlenmesi	11
2.8. Multipl Myelom’ da Gözlenen Sitogenetik Değişiklikler	13
2.8.1. Sayı Anomalileri	14
2.9. Multipl Myelom’ da sık görülen kromozomal anormallikler (KA).....	14
2.9.1. Delesyon 13q	14
2.9.2. p53 Delesyonu	15
2.9.3. IgH Geni Yeniden Düzenlenmesi	15
2.10. Tedavi Seçenekleri.....	16
2.10.1. Kemoterapi	17
2.10.1.1. Proteazom inhibitörleri	17
2.10.1.2. İmmunomodülatör ilaçlar ve monoklonal antikorlar	17
2.10.1.3. Bisfosfonatlar.....	19
2.10.2. Multipl Myelomda Otolog Kök Hücre Nakli Uygulaması	19
2.11. Otolog Nakil Sonrası Sağkalım ve Komplikasyonlar.....	20
2.11.1. Otolog nakil sonrası başlıca komplikasyonlar	20
2.11.1.1. Hastalık nüksü	20
2.11.2. Yeni Tanı Almış Multipl Myelom’ da Ön Değerlendirme ve Tedavi	21
2.11.2.1. Laboratuvar tetkikleri:	21
2.11.3. Multipl Myelom Risk Belirleme Ölçütleri	22
2.11.3.1. Uluslararası Skolama Sistemi (ISS)	22
2.11.3.2. Revize Edilmiş Uluslararası Skolama Sistemi (R-ISS).....	23
2.11.3.3. Revize Edilmiş Myelom Komorbidite İndeksi (R-MCI).....	23
2.11.3.4 . Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)	24
2.11.3.5 . Hematopoetik Kök Hücre Nakli Spesifik Komorbidite İndeksi (HCT-CI).....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25

3.1 Hasta Seçimi	25
3.2 Yöntem	25
3.3 Multipl Myelom Risk Düzeylerinin Hesaplanması	26
3.3.1 Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS)	26
3.3.2 Revize Edilmiş Uluslararası Skorlama Sistemi (R-ISS)	26
3.3.3 Revize edilmiş Myelom Komorbidite İndeksi (R-MCI)	27
3.3.4 Frajilite skoru	27
3.3.5 Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)	29
3.3.6 Hematopoetik kök hücre nakli spesifik komorbidite indeksi (HCT-CI)	30
3.4. Etik Kurul Onayı	32
3.5. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. Demografik Bulgular	33
4.2. Hematolojik Bulgular	33
4.3. Biyokimyasal Bulgular	34
4.4. Hepatit ve HIV Serolojisi	34
4.5. Genetik Özellikler	36
4.6. Myelom Alt Grupları	38
4.7. Görüntüleme Bulguları	39
4.8. Komorbidite Durumu	40
4.9. Komorbidite Skorları	41
4.9.1. ISS Sonuçları	41
4.10. R-ISS Sonuçları	42
4.10.1. R-MCI Sonuçları	43
4.10.2. CCI Sonuçları	44
4.10.3. HCT-CI Sonuçları	44

4.11. Eş zamanlı malignite.....	45
4.12. Hastaların takibi sırasında gelişen sekonder maligniteler	46
4.13. Mortalite	46
4.14. Sağkalım Analizi	48
4.14.1. CCI Skoruna Göre Sağkalım	49
4.14.2. HCT-CI Skoruna Göre Sağkalım.....	50
4.14.3. ISS Skoruna Göre Sağkalım	51
4.14.4. R-ISS Skoruna Göre Sağkalım	52
4.14.5. R-MCI Skoruna göre sağkalım durumu	53
4.14.6. Myelom Alt Tiplerine Göre Sağkalım.....	54
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ.....	65
7. ÖZET	66
8. SUMMARY.....	68
9. KAYNAKLAR.....	70

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Myelom ilişkili ve Myelom öncülü durumların tanı kriterleri.....	12
Tablo 2. Myelom tanımlayıcı olaylar (MTO)	13
Tablo 3. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	26
Tablo 4. Güncellenmiş Uluslararası Skolama Sistemi (R-ISS)	27
Tablo 5. ECOG IMWG Multipl Myelom Frajilite Skoru hesaplanması.....	28
Tablo 6. Karnofsky performans ölçeği.	29
Tablo 7. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) skor hesaplanması	30
Tablo 8. HCT-CI skoru hesaplama tablosu.....	31
Tablo 9. Demografik bulguları gösteren tablo.	33
Tablo 10. Laboratuvar bulgularını gösteren tablo.....	34
Tablo 11. Hastaların Hepatit ve HIV test sonuçlarını gösteren tablo.	35
Tablo 12. MM tanılı hastaların takip ve komorbidite skor bulguları.....	36
Tablo 13. Genetik özellikleri gösteren tablo.	36
Tablo 14. MM Grup dağılımı.....	39
Tablo 15. Hastalara yapılan görüntüleme tetkiklerinin dağılımını gösteren tablo.....	39
Tablo 16. ISS sonuçlarının dağılımı.	41
Tablo 17. R-ISS skor dağılımını gösteren tablo.....	42
Tablo 18. R-MCI skorlarının dağılımını gösteren tablo.	43
Tablo 19. CCI skoruna göre risk dağılımı.....	44
Tablo 20. HCT-CI sonuçlarına göre risk dağılımını gösteren tablo.	44
Tablo 21. Hastalarda tanı anında sekonder malignite durumu.....	45
Tablo 22. Hastaların takibinde sekonder malignite dağılımını gösteren tablo.	46
Tablo 23. Hastaların sağkalım durumları ve ölüm nedenlerinin dağılımı.	47

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. MM tümör hücrelerinin Kİ mikroçevre ile etkileşimleri.	7
Şekil 2. IMWG Frajilite İndeksi, R-ISS, HCT-Cİ, KFI ve R-MCI skorlarının hesaplanmasında kullanılan parametreler ve ortak değişkenler.	29



GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Hastaların Hepatit ve HIV test sonuçlarının dağılımı.	35
Grafik 2. Genetik analiz ile saptanan delesyon ve translokasyonların dağılımı.....	37
Grafik 3. Genetik bulgulara göre prognostik özelliklerin dağılımı.	37
Grafik 4. Bantlama sonuçlarının dağılımını gösteren grafik.	38
Grafik 5. MM Alt Tipleri.....	38
Grafik 6. Komorbiditelerin dağılım grafiği.	40
Grafik 7. Hastaların başvuruları sırasında ilk şikayetleri.	41
Grafik 8. ISS skorlarının dağılımını gösteren grafik.	42
Grafik 9. R-ISS skor dağılımını gösteren grafik.....	43
Grafik 10. R-MCI skorlarının dağılımını gösteren tablo.	43
Grafik 11. CCI skoruna göre risk dağılımını gösteren grafik.	44
Grafik 12. HCT-CI sonuçlarına göre risk dağılımını gösteren grafik.	45
Grafik 13. Hastalarda tanı anında sekonder malignite dağılımını gösteren grafik.	45
Grafik 14. Hastaların takibinde sekonder malignite dağılımını gösteren tablo.	46
Grafik 15. Hastaların ölüm nedenlerinin dağılımı.	47
Grafik 16. MM tanılı hastaların takipleri süresince genel sağkalım grafiği.	48
Grafik 17. CCI skoruna göre sağkalım grafiği.	49
Grafik 18. HCT-CI skoruna göre sağkalım grafiği.....	50
Grafik 19. ISS risk gruplarına göre sağkalım grafiği.	51
Grafik 20. R-ISS risk gruplarına göre sağkalım grafiği.	52
Grafik 21. R-MCI risk gruplarına göre sağkalım grafiği.....	53
Grafik 22. MM alt tanı gruplarına göre sağkalım grafiği	54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devleti
BMSC	: Kemik iliği kök hücresi
KA	: Kromozomal Anomali
CCI	: Charlson Komorbidite İndeksi
DKK-1	: Dickhoff-1 proteini
FLC	: Serbest hafif zincir
HCT-CI	: Hematopoietic Cell Transplantation (HCT)-specific Komorbidite İndeksi
Ig	: İmmunglobulin
IL-6	: İnterlökin-6
IMWG	: International Myeloma Çalışma Grubu
iFISH	: İnterfaz floresan hibridizasyon
KF	: Kaplan-Feinstein Score
Kİ	:Kemik İliği
LDH	: Laktat dehidrojenaz
MAP-K	: Mitojenle aktive edilmiş protein kinaz
MTO	: Myelom Tanımlayıcı Olaylar
MGUS	: Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati
MIP-1α	: Makrofaj reseptör aktivatörü inhibitör faktör
MM	: Multipl Myelom
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF-γB	: Nuclear Faktör kappa B
NSAİİ	: Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç
OAF	: Osteoklast aktive edici faktörler

R-ISS	: Revised Multiple Myeloma International Staging System
R-MCI	: Revize edilmiş Myelom Comorbidite İndeksi
SDF	: Stromal türevli faktör
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SMM	: Smoldering Multiple Myelom
TNF	: Tümör nekroz faktörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom (MM) monoklonal immunoglobulin salgılayan plazma hücresi klonunun neoplastik proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malignensidir. Tüm kanserlerin % 1' ini ve hematolojik malignitelerin % 10' unu oluşturur (1). MM, yaşlı yetişkinlerin bir hastalığıdır. Hematolojik maligniteler içerisinde MM görülme sıklığı giderek artmakta olup hastaların daha çok ileri yaşlarda ek hastalıklarının olması hastalıksız sağ kalımı ve mortaliteyi etkilemektedir. Hastaların sahip oldukları komorbiditelerin artması ile birlikte MM tedavisi ile hastalıklı ve hastalıksız sağkalım süreleri önemli ölçüde değişmektedir.

Bu nedenle klinik uygulamada başta ileri yaş hastalar olmak üzere tüm MM tanılı hastaların tedavi öncesinde komorbidite varlığının ilişkili klinik risk durumu açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. MM tanılı hastaların tedavi öncesinde prognozunu belirlemede farklı sınıflandırmalar ve ölçütler geliştirilmiştir. MM tanılı hastaların takip ve tedavi sürecinde ISS (International Staging System for myeloma), R-ISS (Revised-International Staging System for myeloma), R-MCI (Revised Myeloma Comorbidity Index), CCI (Charlson Comorbidity Index), HCT-CI (Hematopoietic cell transplantation - specific comorbidity index) gibi ölçütler kullanılmaktadır.

Bu çalışmada kliniğimizde MM tanısı ile tedavi uygulanan hastalarda retrospektif olarak tanı anında değerlendirilen ISS, R-ISS, R-MCI, HCT-CI ve CCI ölçütlerinin prognozu belirlemedeki yeri amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Monoklonal gamopatiler, homojen bir monoklonal (M) protein üreten tek bir plazma hücresi klonunun çoğalmasıyla karakterize edilen bir grup bozukluktur. MM, monoklonal gamopati adı verilen ve M-proteinin kanda artmış şekilde ölçüldüğü, ancak MM kanıtı bulunmadığı, genellikle iyi huylu bir öncü durumdan ilerler (2,3).

MM' de genişleyen plazma hücre klonu osteolitik lezyonlar oluşturur; iskelet ağrısı ve kırıklarına neden olan yaygın osteoporoz ve kompresyon kırıklarına yol açar. Diğer önemli klinik bulgular ise enfeksiyonlar, anemi, böbrek yetmezliği, hiperviskozite ilişkili bulgular ve immün yetmezliktir (4).

2.2. Tarihçe

MM antik çağlardan beri bilinmektedir. Dünyanın farklı yerlerinde yapılan arkeolojik kazılarda MM' a benzeyen karakteristik multipl osteolitik lezyonlara sahip iskeletler ortaya çıkarılmıştır. En eskisi 3000-4000 yıl öncesine kadar tanımlanmıştır, bu da binlerce yıldır miyelomun insanlarda bir hastalık olarak var olduğunu düşündürmektedir (5). Bu konuda ilk iyi belgelenmiş vaka 1844' te Samuel Solly tarafından rapor edilmiştir. Tıp literatüründe en yaygın kabul gören vaka ise 1850' de Londra' dan oldukça saygın bir esnaf olan Thomas Alexander McBean isimli hastadır. McBean' in MM nedeni ile idrarda büyük miktarda protein attığı 19. yüzyılın ortalarında Henry Bence Jones tarafından ortaya konulmuştur (6) (**Resim 1**). 1961' de ise İsveçli hematolog Jan Waldenström ilk kez, doğal bağışıklık sistemindeki antijen sunumuna normal bir antikor yanıtı olarak bilinen poliklonal ve monoklonal gamopatilerin oluşumunu ve monoklonal gamopati durumunda serum protein elektroforezinde dar bant oluşumunu tanımlamıştır (7).

CERTIFIED COPY OF AN ENTRY OF DEATH

GIVEN AT THE GENERAL REGISTER OFFICE

Application Number 3543301-1

REGISTRATION DISTRICT **MARYLEBONE**

1846 DEATH in the Sub-district of **Cavendish Square** in the County of **Middlesex**

Column -	1	2	3	4	5	6	7	8	9
No.	When and where died	Name and surname	Sex	Age	Occupation	Cause of death	Signature, description and residence of informant	When registered	Signature of registrar
228	First of January 1846 at No 77, Somers Lane, Hill	Thomas Alexander McBean	Male	45 years	Grocer	Attack from Rheumatism certified	Mary Overden present at death No 22, Decumbent Street	Eighth of January 1846	William Elphinstone Registrar

CERTIFIED to be a true copy of an entry in the certified copy of a Register of Deaths in the District above mentioned.

Given at the GENERAL REGISTER OFFICE, under the Seal of the said Office, the 3rd day of October 2011

DYD 119881

CAUTION: THERE ARE OFFENCES RELATING TO FALSIFYING OR ALTERING A CERTIFICATE AND USING OR POSSESSING A FALSE CERTIFICATE "CROWN COPYRIGHT"

WARNING: A CERTIFICATE IS NOT EVIDENCE OF IDENTITY.

See note overleaf

SEAL OF THE GENERAL REGISTER OFFICE, ENGLAND

Resim 1. Literatürde ilk bildirilen MM vakası olan Thomas Alexander McBean isimli hastanın ölüm raporundaki hastalık tanısı albüminüri olarak görülmektedir.

2.3. Epidemiyoloji

MM ikinci en sık görülen hematolojik malignitedir ve tüm kanserlerin yaklaşık % 1' ini oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri(ABD)' nde Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar Programı (SEER) veri tabanındaki 2011-2015 verilerine dayanarak, yaşa göre düzeltilmiş insidans ve mortalite oranları, milyon kişi başına yılda 67 vaka ve 33 ölüm olarak bulunmuş olup Avrupa ve Kanada' da görülen rakamlar ile paralellik göstermektedir (8).

MM mortalitesi halen oldukça yüksek oranda seyretmekle birlikte, tüm hasta yaş gruplarında ve etnik açıdan farklı toplumlarda beş yıllık sağkalım oranlarında göreceli şekilde belirgin bir iyileşme eğilimi vardır (9–11). Mortalitedeki bu azalmanın 1990' ların ortasında otolog kök hücre transplantasyonu(OKİT) uygulamasının ve 2000' lerin ortasında ise talidomid,

lenalidomid ve bortezomib gibi diğer yeni terapötiklerin kullanıma girmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (10).

Ayrıca yaşlı hastalarda MM insidansının ve prevalansının, önümüzdeki dönemde genel popülasyonun yaşam beklentisindeki artış ve yeni ajanların kullanılmasıyla elde edilen sağkalım sürelerinin uzaması nedeniyle artması beklenmektedir (12).

2.4. Etiyoloji

MM' nin kesin etiyojisi bilinmemektedir. MM için kabul edilen risk faktörleri; MM için pozitif aile öyküsü, ileri yaş, siyahi ırk, erkek cinsiyet kabul edilmekle birlikte obezite, kötü beslenme ve düşük sosyoekonomik düzey de artmış MM riski ile ilişkilidir (9-15). Yapılan bazı çalışmalarda zirai ilaç (pestisit) kullanımı nedeni ile çiftçilerde de MM riskinin arttığı gösterilmiştir [Odds oranı: 1.39 (95% güven aralığı, 1.18-1.65)] (13,14). AIDS varlığının 4,0-12,0 kat, herpes zoster enfeksiyonu hikayesinin 1,2-2,6 kat risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (13).

Bununla birlikte daha önce birçok kanser tipinin gelişimi ile yakın ilişkisi gösterilmiş olan sigara içiciliği, alkol ve asbest maruziyetinin MM gelişimi ile ilişkisi gösterilememiştir (15,16). İyonizan radyasyon ile MM gelişimi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda ise farklı sonuçlar mevcuttur (17).

MM gelişiminde etkili olduğu bilinen c-myc, n-ras ve k-ras gibi onkogenlerdeki genetik anormalliklerin plazma hücresi proliferasyonunun gelişiminde rol oynayabileceğini gösteren kanıtlar vardır. MM hastalarında prognostik öneme sahip çeşitli kromozomal değişiklikler bulunmuştur. Miyelomdaki neoplastik olay, B hücresi farklılaşmasında plazma hücresinden daha erken hücreleri içerebilir. Hastaların büyük bir kısmında morfolojik kriterler temelinde iyi huylu plazma hücrelerinin malign hücrelere dönüşüm aşamasının ayırt edilmesi kolaylıkla mümkün olmamaktadır (18).

2.5. Patogenezi

MM hücreleri, hücre yüzeyi yapışma molekülleri yoluyla kemik iliği(Kİ) stromal hücrelerine ve MM hücre büyümesini, hayatta kalmasını, ilaç direncini ve Kİ çevresinde göçü tetikleyen hücre dışı matrikse bağlanır.

MM' nin antikor üreten bir plazma hücresi alt grubu olan ve Kİ' ne yerleşen ve orada yıllarca yaşayarak immunolojik hafızaya katkıda bulunan uzun ömürlü plazma

hücrelerinin transformasyonundan ortaya çıktığına inanılmaktadır (19). Antijenik profilin analizi ve immünglobulin (Ig) değişken bölgelerinin sekanslanması sonucunda, MM hücrelerinin postgerminal merkezden, pre-B hücresi evresinde erken genetik mutasyonlara uğrayan ortak bir öncül (progenitör) hücreden ve daha sonrasında plazma hücresine farklılaşma aşamasında gerçekleşen onkojenik olaylardan köken aldığı gösterilmiştir (20).

2.5.1. Multipl Miyelom Biyolojisi

MM, postgerminal merkez B hücreleri kökenli asemptomatik premalign proliferatif klonal plazma hücrelerinin malign dönüşümü ile sonuçlanan çok aşamalı bir süreçler dizisinin son aşaması olarak ortaya çıkmaktadır. Neredeyse bütün MM vakaları, premalign benign bir aşama olan, önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) olarak adlandırılan bir aşamadan gelişim göstermektedir. MGUS' taki kemik kaybında artış ve MM' ye ilerleme arasındaki ilişki günümüzde araştırılmakta olan oldukça güncel bir ilgi alanıdır (21).

Klinik semptomların yokluğunda, MGUS, kan dolaşımında immünoglobulin artışının ve Kİ' de < % 10' luk bir plazma hücresi popülasyonunun gösterilmesi ile tanı alır. Plazma hücre içeriği % 10' u aştığında, hastalık durumu ya asemptomatik MM (SMM) ya da MM' ye (klinik olarak kendini gösterirse) geçer (22).

MGUS hastalarının % 1-2' si bir yıl içinde MM' ye ilerler ve bu geçiş, muhtemelen MM hücre popülasyonlarının mutasyonel çeşitliliği veya klonalitesinin yanı sıra Kİ ve diğer sistemik faktörlerdeki dinamik değişikliklerden etkilenir (23–25).

Yapılan araştırmalar sonucunda MM hücrelerinin başlangıçta bir plazmasitoma gibi tek bir tümör oluşturduğu ve daha sonra MM hastalığını oluşturmak için birden fazla lezyona dönüştüğü düşünülmektedir (26).

Smoldering miyelom (SMM) ise MGUS ve MM arasında bir ara klinik evredir. Hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonları gibi ek miyelom tanımlayıcı olayların yokluğunda yüksek serum veya idrar monoklonal proteinin yanı sıra klonal Kİ plazma hücreleri yoğunluğunun % 10-60 aralığında olması ile sınıflandırılır (27).

MM ise sonrasında Plazma Hücreli Lösemi (PHL) olarak adlandırılan yaygın bir forma ilerleme gösterebilmektedir (3,6). MM' nin çok aşamalı gelişim süreci iki ana etkene bağlıdır:

1) PHL' de hastalık sürecinde gerçekleşen genetik ve epigenetik değişimleri içeren iç faktörler (28) ve

2) MM plazma hücrelerinin Kİ mikroçevresinde gerçekleştirdiği etkileşimleri içeren dış faktörler (29).

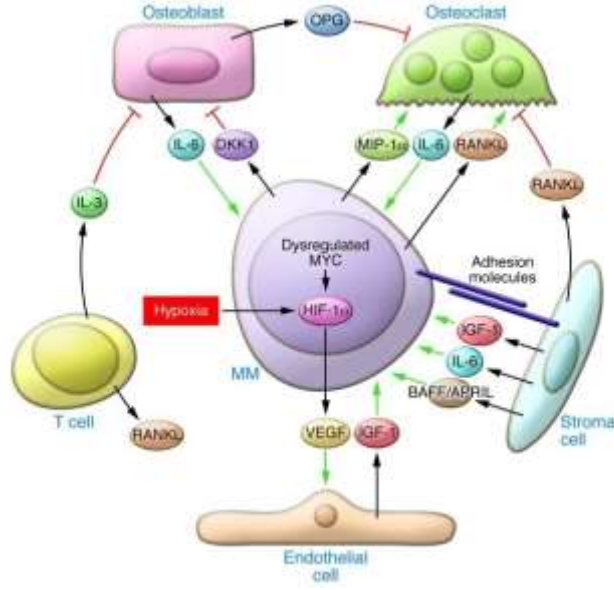
2.5.2. Kemik iliği mikroçevresinde MM patogenezi

Kİ, çeşitli hasarlanmalar sonrasında kendini yenileyebilen ve sistemik stres durumlarına, enflamatuvar olaylara ve endokrin sinyallere cevap verebilen son derece dinamik bir dokudur (30–33). Kİ malign transformasyonun ve sonrasında MM' nin ilerlemesinin birincil düzenleyicisidir (34,35).

Bu etkiler hem doğrudan MM hücresi-Kİ stromal hücresi bağlanmasına hem de IL-6, insülin benzeri büyüme faktörü tip I (IGF-I), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve stromal hücreden türetilmiş büyüme dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin (SDF-1 α) indüksiyonuna bağlıdır. Büyüme, ilaç direnci ve yer değiştirmeye sırasıyla Ras/Raf/mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAP-K), PI3-K/Akt ve protein kinaz C sinyallemeye kaskadları aracılık eder (36,37).

Kİ' deki MM tümör mikroçevresi, moleküler biyokimyasal, genetik özellikler ve hücre popülasyonlarının tipi ve sayısal çeşitliliğine yanıt olarak sürekli değişim göstermektedir. Tipik bir MM tümör mikroçevresi, MM mezenkimal stromal hücreleri, osteoblast (OB) ve osteoklast (OC) kemik hücreleri, BM adipositleri ve çeşitli immünomodülatör hücre tiplerini (örn. Makrofajlar, NK hücreleri, düzenleyici T hücreleri vb.) içerir. (Şekil 1).

MM' de görülen genetik anormallikler iki ana gruba ayrılmaktadır; primer erken dönem kromozomal sapmalar ve sekonder geç başlangıçlı kromozomal mutasyonlar ve gen mutasyonları. Bu genetik lezyonlar; hücre proliferasyonu, sağkalımı, farklılaşması ve transformasyonunu düzenleyen önemli genlerin ekspresyonunu ve işlevini etkilemelerinden dolayı MM oluşumunda büyük öneme sahiptir. Primer genetik olaylar açısından MM, hiperdiploid ve hiperdiploid olmayan biçiminde iki gruba ayrılabilir. Hiperdiploid grup, tek sayılı kromozomlardaki trizomi ile karakterize iken, hiperdiploid olmayan formda immünglobulin ağır zincir (IgH) bölgelerinde translokasyonlarının yer aldığı bilinmektedir (6,38).



Şekil 1. MM tümör hücrelerinin Kİ mikroçevre ile etkileşimleri.

2.5.3. Mezenkimal kök hücreler

Mezenkimal kök hücreler (MSC' ler), osteoblastlar (OB' ler), osteositler (OC' ler) ve adipositler de dahil olmak üzere çeşitli Kİ hücrelerine ortak progenitör olarak yardım ettikleri için Kİ' de anahtar öneme sahiptir (39,40). MM-MSC' lerin ayrıca tümör büyümesini destekleyen proteinler ve mikroRNA' lar içeren eksozomlar ürettiği gösterilmiştir. MM-MSC' leri hedeflemede farmakolojik tedavilerin rolü ile ilgili çok sayıda klinik çalışmalar mevcuttur (41).

2.5.4. Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemik yüzeyini, BM' den “kemik yeniden modelleme bölmesi (BRC)” olarak adlandırılan bir tabakada veya osteoklastlar tarafından yönetilen bir kesme bölgesinin arkasında ayrılan temel çok hücreli birimlerde yer alır (42).

Sağlıklı koşullarda, osteoklast olgunlaşması ve aktivitesi sırasında salınan bağlanma faktörleri tarafından aktive edildiğinde, osteoblastlar sağlıklı kemik matrikslerini mineralize eder ve yeniden oluşturulmasını sağlar (43). MM patogenezinde ise osteoblast büyümesi önemli ölçüde bastırılır ve dengesiz osteoklastik kemik rezorpsiyonu ve anormal kemik döngüsü ile sonuçlanır (34,44). Osteoblastlar tarafından sentezlenen ve salgılanan osteokalsin, osteopontin, FGF ve TGFβ gibi faktörler, MM hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını düzenleyen faktörler olarak tanımlanmıştır (34).

2.5.5. Osteoklastlar

MM' de kontrolsüz kalan RANK / RANKL / OPG sinyal yolu, kemik yeniden yapımı ile rezorbsiyonu arasındaki dengenin korunmasında yer alan önemli düzenleyici yollardan biridir. NF- κ B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü, osteoblast-progenitör hücreler ve MM hücreleri tarafından üretilir ve osteoklast farklılaşmasını uyarmak için osteoklast-progenitörlerin yüzeyi üzerindeki reseptörüne bağlanarak sinyal verir.

RANKL ayrıca RANK / RANKL sinyalini ve dolayısıyla osteoklastogenezi inhibe eden osteoprotegerine (OPG) de bağlanır (45). Kİ stromal hücrelerinde ve osteoblastlarda artmış RANKL ekspresyonunu ve azalmış OPG' yi aktive ederek bu sistemi dolaylı şekilde uyarır (45).

2.5.6. Osteositler

Kemik yapının aktivitelerinde yavaşlayan bir osteoblast alt kümesi, kemik matriksine tamamen gömülü halde kalarak osteositlere farklılaşana kadar kalır. Laküner alandaki osteositler kemik içindeki küçük yarıklar içinde oturur ve kemik hücrelerinin yaklaşık % 95' ini oluşturur (46). Bu hücreler, osteoblast ve osteoklast aktivitesini modüle etmek için sklerostin ve RANKL dahil faktörlerin Kİ içine salgılanması yoluyla kemiğin mekanik strese tepkisini düzenler (47–49).

2.5.7. Adipositler

Kemik hücrelerine ek olarak, Kİ' deki adipositler de MM hücreleri ile etkileşime girer. Klasik soy bağılılığı modelinde, adipositler MSC' lerden kaynaklanır ve yağ dokusunda bulunan ana hücre tipidir. Lipid yüklü adipositler Kİ' de bir enerji rezervi görevi görür ve ayrıca adipokinler (örn., Leptin ve adiponektin) olarak bilinen hormonların ekspresyonu ve salgılanması ve büyüme faktörleri (örn., IL-6, TNF- α , MCP-1 ve insülin), miyeloma dönüşümü ve hastalık ilerlemesini destekleyebilir (50).

Obez bireyler, normal kilodaki bireylere kıyasla MM gelişimi için 1.5-2 kat risk artışına sahiptir (50,51). Adipositlerin Kİ' nde MM gelişimini destekleyebileceğini düşündürmektedir; ancak bu hipotezi değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.6. Multipl Myelomda Klinik Bulgular

2.6.1. Kas ve İskelet Bulguları

Kemik ağrısı, hastaların yaklaşık % 70' ini etkileyen, miyelomda en sık görülen semptomdur. Ağrı genellikle sırt ve kaburgaları içerir ve genellikle geceleri daha kötü olan metastatik karsinomun ağrısından farklı olarak, myelom ağrısı hareketle azalma eğilimi gösterir. Myelomlu bir hastada kalıcı lokalize ağrı genellikle patolojik bir kırığı gösterir. Myelomun kemik lezyonlarına tümör hücrelerinin çoğalması, kemiği yok eden osteoklastların aktivasyonu ve yeni kemik oluşturan osteoblastların baskılanması neden olur (4,52).

Artmış osteoklast aktivitesine myelom hücreleri tarafından yapılan osteoklast aktive edici faktörler (OAF) aracılık eder (OAF aktivitesi, IL-1, lenfotoksin, VEGF, NF- γ B [RANK-L] ligandı, makrofaj reseptör aktivatörü inhibitör faktör [MIP] -1 α ve tümör nekroz faktörü [TNF] dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerle aracılık edebilir) (36).

Lokalize kemik lezyonları; özellikle kafatası, klavikula ve sternumda yerleşen kitle lezyonları palpe edilebilecek dereceye kadar genişleyebilir ve vertebra çökme kırıkları nedeni spinal kord basısına yol açabilir. Kemik lezyonları litik özellikte olur ve miyelom hücreleri tarafından üretilen dickhoff-1 (DKK-1) tarafından baskılanmaları nedeniyle nadiren osteoblastik yeni kemik oluşumu ile ilişkilidir. Bu nedenle radyoizotopik kemik taraması tanıda düz radyografiden daha az yararlıdır. Kemik lizisi, kalsiyumun kemikten önemli ölçüde mobilizasyonuna neden olur ve hiperkalseminin ciddi akut ve kronik komplikasyonları klinik tabloya hakim olabilir (36).

2.6.2. Enfeksiyon Riskinde Artış

Miyelom hastalarındaki diğer en yaygın klinik problem bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlıktır. En yaygın enfeksiyonlar ise pnömoni ve piyelonefrittir. Hastaların yaklaşık % 25' inde tekrarlayan enfeksiyonlar ortaya çıkar ve hastaların % 75' inden fazlasında hayatının bir döneminde ciddi bir enfeksiyon gelişmektedir. MM tanılı hastalarda enfeksiyona yatkınlığın çeşitli nedenleri vardır. İlk olarak, M bileşeni hariç tutulursa miyelom hastalarında yaygın hipogamaglobulinemi vardır. Hipogamaglobulinemi, hem azalmış üretim hem de normal antikorların artan yıkımı ile ilgilidir (53).

Ayrıca, bazı hastalar MM gelişimine yanıt olarak normal antikor sentezini baskılayabilen bir dolaşım düzenleyici hücre popülasyonu oluşturur. Bu hastaların granülositlerindeki lizozim içeriği düşüktür ve miyelom hastalarında granülosit göçü normalden daha yavaş olmaktadır. Myelom hastalarında kompleman fonksiyonlarında da çeşitli anormallikler oluşur. Tüm bu faktörler, bu hastaların immun yetmezliğine katkıda bulunur. Ayrıca MM tedavisinde yaygın olarak kullanılan terapötik ilaçlar (örneğin; deksametazon) bağışıklık yanıtlarını baskılar ve enfeksiyona duyarlılığı arttırır (54).

2.6.3. Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği, miyelom hastalarının yaklaşık % 25' inde görülür ve hastaların yaklaşık % 50' sinde çeşitli klinik derecelerde tanımlanmış böbrek patolojisi mevcuttur. Buna birçok faktör katkıda bulunur. Hiperkalsemi, böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Glomerüler amiloid depolanması, hiperürisemi, tekrarlayan enfeksiyonlar, ağrı kontrolü için steroid olmayan antienflamatuar ajanların (NSAİİ) sık kullanımı, görüntüleme için iyotlu kontrast kullanımı, bisfosfonat kullanımı ve böbreklerin myelom hücreleri tarafından infiltrasyonu renal yetmezliğe katkıda bulunmaktadır (55).

Bununla birlikte, hafif zincirlerin atılımı ile ilişkili renal tübül hasarı neredeyse her zaman mevcuttur. Normalde hafif zincirler süzülür, tübüllerde yeniden emilir ve katabolize edilir. Tübüle sunulan hafif zincirlerin miktarındaki artışla, tübüler hücreler bu proteinlerle aşırı yüklenir ve tübüler hasar (doğrudan hafif zincir toksik etkilerinden veya dolaylı olarak hücre içi lizozomal enzimlerin salınmasından dolayı) şiddetlenir. Hafif zincir birikimi hastalığı, hafif zincir döküm nefropatisi ve amiloidoz nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu etkili tedavi ile kısmen geri dönüşümlüdür. Myelom hastaları dehidrate kaldıklarında akut böbrek yetmezliği gelişimine yatkındır (56).

2.6.4. Hematolojik bulgular

Myelom hastalarının yaklaşık % 80' inde normositik ve normokromik anemi görülür. Kİ' nin plazma hücreleri ile infiltre olması, tümör tarafından üretilen mediatörler ile hematopoezin inhibisyonu ve renal eritropoietin üretiminin azalması ile ilişkilidir. Ek olarak, hafif hemoliz anemiye katkıda bulunabilir. Hastalarda normal polülasyona göre daha sık oranda folat veya B12 vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik anemi mevcuttur. Granülositopeni ve trombositopeni, tedaviye bağlı gelişenler dışında çok nadirdir. Antikor kaplı trombositlerin düzgün fonksiyon gösterememesi veya M komponentinin pıhtılaşma

faktörleri (Faktör I, II, V, VII ve VIII) ile etkileşimi nedeniyle pıhtılaşma anormallikleri görülebilir (36).

Hiperviskozite, suyla karşılaştırıldığında serumun göreceli viskozitesi temelinde tanımlanır. Normal bağıl serum viskozitesi 1.8' dir (yani serum normalde sudan neredeyse iki kat daha viskozdur). Hiperviskozite belirtileri genellikle IgM için yaklaşık 40 g/L (4 g/dL), IgG3 için 50 g/L (5 g/dL) ve IgA için 70 g/L (7 g/dL) paraprotein konsantrasyonlarında ulaşılan 4 santipoizden (cP) daha yüksek bir seviyede ortaya çıkar (57).

2.6.5. Nörolojik Bulgular

Nörolojik semptomlar hastaların az bir kısmında ortaya çıkmasına rağmen, birçok nedeni olabilir. Hiperkalsemi uyuşukluk, halsizlik, depresyon ve konfüzyona neden olabilir. Hiperviskozite baş ağrısı, yorgunluk, görme bozuklukları ve retinopatiye yol açabilir. Kemik hasarı ve çökme kırıkları kord basısına, radiküler ağrıya, barsak ve mesane kontrolünün kaybına yol açabilir. Periferik sinirlerin amiloid ile infiltrasyonu, karpal tünel sendromuna ve diğer sensorimotor mono- ve polinöropatlilere neden olabilir (58).

MGUS ve MM monoklonal gamopatisi ile ilişkili nöropati, motor nöropatiden daha sık duyusaldır ve diğer izotiplerden daha fazla olarak IgM ile ilişkilidir. Duysal nöropati ayrıca talidomid ve bortezomib tedavisinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkabilir (59). Özetle MM klinik özelliklerinin çoğu, örneğin, kord kompresyonu, patolojik kırıklar, hiperviskozite, sepsis ve hiperkalsemi, tıbbi acil durumlar olarak ortaya çıkabilir. Plazma hücrelerinin vücuttaki yaygın dağılımına rağmen, tümör genişlemesi baskın olarak kemik ve Kİ içinde bulunur ve tam olarak açıklanamayan nedenlerle nadiren dalak, lenf düğümleri veya barsakla ilişkili lenfatik dokunun genişlemesine neden olur (60).

2.7. Multipl Myelom Tanısı ve Risk Belirlenmesi

Erken bir aşamada, MM asemptomatik olabilir (smoldering) ve yıllarca bu şekilde kalabilir. Myelomlu hastaların çoğunluğu semptomlarla kendini gösterir ve acil tedaviye ihtiyaç duyar (61).

Myelomun klasik üçlüsü Kİ plazmasitozu (>% 10), litik kemik lezyonları ve bir serum ve/veya idrar M proteini bileşenidir. Kİ plazma hücreleri CD138+ ve monoklonaldır. Myelomlu hastalarda en önemli ayırıcı tanı, MGUS' lu hastalar ile SMM tanılı hastaların

arasında yapılmalıdır. MGUS myelomdan çok daha yaygın görülmekte olup 50 yaşından büyüklerin % 1' inde ve 75 yaşından büyük bireylerin ise yaklaşık %10' unda görülmektedir (12).

Hastaların neredeyse tümü, MM tanısı konulmasından önce asemptomatik selim bir evre olan MGUS döneminde yer aldığı kabul edilmektedir. Klinik olarak oldukça heterojen bir hematolojik malignite olan MM, genellikle tedavi gerektirmeyen SMM ve tedavi gerektiren (aktif) MM olmak üzere sınıflandırılmaktadır (**Tablo 1**).

Tablo 1. Myelom ilişkili ve Myelom öncülü durumların tanı kriterleri

MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati)	SMM (Smoldering Multipl myelom)	Multipl Myelom
IgM dışı MGUS (IgG & IgA) [Bütün kriterler karşılanmalı]	• Serum M Proteinini ≥ 3 g/dL veya	• Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı $\geq 10\%$ veya
• Serum M (Monoklonal) Proteinini <3 g/dL	• İdrar M Proteinini ≥ 500 mg/ 24 saat ve/veya	• Biyopsi ile kanıtlanmış ekstrapedüller plazmasitom ve
• Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı $<10\%$ *	• Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı: $10\%-60\%$ ve	Myelom Tanımlayıcı Olay Varlığı: En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması veya
• İdrar M proteini <500 mg/24 saat	• Amiloidozun eşlik etmemesi ve	En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması
IgM MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı]	Hiçbir Myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması	
• Serum M Proteinini IgM <3 g/dL		
• Kemik İliği Lenfoplazmositer Hücre İnfiltrasyonu $<10\%$ *		
• Lenfoplazmatik sürece bağlı B semptomları, anemi, hiperviskosite, organomegali, lenfadenopati olmaması		
Hafif Zincir MGUS [Butun kriterler karşılanmalı]		
• Anormal Serum FLC Oranı ($<0,26$ veya $>1,65$): Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise FLC Oranı $>1,65$, artmış olan lambda ise FLC Oranı $<0,26$) (son dönem böbrek yetmezliğinde referans değerler 0,37-3,1 olarak kullanılması uygun olacaktır.		
• İmmünfiksasyonda immünglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması (IgD ve IgE tipinin de ayırt edilmesi uygundur.		
• Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı $<10\%$ *		
• İdrar M proteini <500 mg/24 saat ve Hiçbir myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması ve Amiloidozun eşlik etmemesi		

MM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu [International Myeloma Working Group (IMWG)] tarafından revize edilmiştir (61). Belli belirteçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemde yaklaşık % 80' inin tedavi gerektiren MM' a evrilmesi bu kriterlerin IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren myelomu tanımlayan (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı) [calcium, renal, anemia, bone (CRAB)] bulgularına üç yeni belirteç eklenmiş (SLiM – Kİ' nde % 60' ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut manyetik rezonansda (MR) birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) ve tedavi gerektiren myelomu tanımlayan bulgular bütününe Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MTO) adı verilmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Myelom tanımlayıcı olaylar (MTO)

SLiM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
• S) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı $\geq$%60,	• (C) Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması,
• (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı $\geq$100*,	• (R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması,
• (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.	• (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/ dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması,
	• (B) Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon. PET'de artmış FDG tutulumu olması gerekmez).
* Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır. Eğer tek MDE Serbest Hafif Zincir oranı bozukluğu ise özellikle etkilenen hafif zincirin idrar atılımının da olduğunun gösterilmesi ve bu doğrultuda klinik değerlendirme yapılması önemli olacaktır.	

2.8. Multipl Myelom' da Gözlenen Sitogenetik Değişiklikler

Genetik anomaliler diğer hematolojik malignansilerde olduğu gibi MM' de de prognozu göstermesi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle yeni tanı MM hastalarında mutlaka sitogenetik değerlendirme yapılmalıdır. Kromozom anomalileri genel olarak sayı ve yapı anomalileri olarak iki başlık altında sınıflandırılmaktadır.

2.8.1. Sayı Anomalileri

MM' de sitogenetik anormalliklerin saptanması, risk sınıflandırması ve risk özelliklerine uyarlanmış tedavi stratejileri için son yıllarda artan öneme sahiptir (62,63). Kromozom sayısındaki artma yönündeki değişimler hiperploidi, azalma yönündeki değişimler ise hipoploidi olarak nitelendirilir (25). Örneğin hiperdiploidinin varlığı yüksek riskli sitogenetik yapıya sahip olan MM hastalarının olumsuz prognozunu iyileştirebilir. Bununla birlikte, hem hiperdiploidi hem de eşlik eden ek sitogenetik anormallikleri olan hastalar ise [del(17p), t (4; 14) ve 1q amplifikasyonu gibi] kötü prognoza sahiptir (64). Prognozu etkileyen spesifik trizomi açısından, trizomi 3 veya 5 genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirirken, trizomi 21 ise azalmış genel sağkalım ile ilişkilidir (65).

MM prognozu esas olarak kromozomal değişikliklere bağlıdır. Kötü sonuçlarla birlikte olan iki ana kromozomal anormallik (KA) del (17p) ve t (4; 14)' tür (62,66). Bununla birlikte, bu yüksek riskli hastaların sonuçları kesin değildir, bazı hastalar uzun sağkalım gösterir. 1q21 amplifikasyonu ise MM' li hastaların % 30-40' ında en sık görülen yapısal anormalliktir. 1q amplifikasyonu, bağımsız bir kötü prognostik faktördür. 1q21 kopyalarının sayısı, hem hastalık ilerlemesi hem de kötü prognoz ile ilişkilidir (67,68).

2.9. Multipl Myelom' da sık görülen kromozomal anormallikler (KA)

Son yıllarda MM' da yapılan konvansiyonel sitogenetik ve moleküler sitogenetik çalışmalarda pek çok tekrarlayan genetik anomali ortaya konulmuştur (69). MM' de sıklıkla, 13q14 delesyonu ve monozomi 13 gibi 13. kromozom anomalileri, 17. kromozomda yer alan p53 geninin delesyonu ve 14. kromozomda yer alan IgH geninin farklı ek genlerle yeniden düzenlenmeleri sıklıkla gözlenmektedir (70).

2.9.1. Delesyon 13q

Kromozom 13' teki anomaliler, MM hastalarında sık görülen bir kromozomal anomali olup FISH yöntemi ve konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle incelendiğinde olguların yaklaşık yarısında gözlemlendiği ve tüm kromozom kayıplarının yaklaşık % 10-12' sini oluşturduğu bildirilmiştir. Gözlenen bu sitogenetik anomaliler; 13. kromozomun monozomisi, uzun kolunun q14 veya q34 bölgesinin delesyonu şeklinde olabilir (71). Kromozom 13 ün 13q14 bölgesinde RB (Tümör supresör geni) geni, 13q34 bölgesinde ise

LAMP1 (Lizozomal membran protein), CUL4A (Regülatör ve tümör supresör geni) ve PROZ (K vitaminine bağımlı kinaz proteini) bulunmaktadır (72).

13q delesyonuna non-hiperdiploid karyotip veya bir translokasyon eşlik ediyorsa hastalığın prognozu yine kötü olarak bildirilmektedir (73). 13q delesyonu saptanan MM olgularının % 85-90' ında t(4;14) (p16.3;q32) ya da t(14;16) (q32;q23) gözlenmektedir (65).

2.9.2. p53 Delesyonu

İlk kez 1979 yılında tanımlanan TP53 geni, 17p13.1 lokusunda bulunan tümör süpresör bir gendir (74). Bu genin ürünü olan p53 proteini bir transkripsiyon faktörü olup hücre döngüsünün duraksaması, yaşlanma, apoptoz ve DNA tamiri gibi çok önemli hücre içi yolaklarda rol alır. Bu gendeki mutasyonlar MM ve diğer kanser türlerinde de rapor edilmiş olup bildirilen en yaygın sitogenetik değişikliktir.

P53 proteini normal şartlarda sürekli sentezlenen ve hızla parçalanan bir protein olduğu için hücrelerde çok az miktarda bulunur. P53 proteini sağlıklı bir hücre döngüsünü bozacak, genomda mutasyona neden olabilecek herhangi bir hücresel stres durumunda aktive olarak hücre döngüsünü yavaşlatır veya durdurur (75,76). Gelişen birçok olay çekirdek içindeki aktif p53 proteinini hızlı bir şekilde artışına sebep olmaktadır. Onkogenler, UV ışınları ve iyonize radyasyon, hipoksi, sitokininler ve büyüme faktörleri gibi uyaranlar sonucu TP53 geni aktif olmakta ve p53 proteininin artışına sebep olmaktadır (77,78). Bu gibi hasarlara p53 iki farklı cevap verebilmektedir. Bunlar; DNA onarımı için hücre döngüsünü durdurmak ya da onarılamaz DNA hasarlarında hücreyi apoptozise götürmektir.

Aktif p53 proteini, hasarlı bir hücreye apoptozis yoluyla intihar edebilmesi için yol gösterebilir. Birçok kanser türü ve MM' de da rapor edilen p53 gen kaybı; ileri hastalık evresi, kısa sağkalım süresi ve kötü prognozla ilişkilendirilidir (79).

2.9.3. IgH Geni Yeniden Düzenlenmesi

Myelom hastalarının % 50-70' inde kromozomal translokasyonlar gözlenir ve bu translokasyonların % 90' ından fazlası 14q32' de IGH lokusu içeren kromozom 14' ü içerir (69,73,80). t(11; 14) (q13; q32) MM' de en sık gözlenen translokasyondur ve hastalardan % 15-20' inde saptanır. Geleneksel sitogenetik yöntem ile yapılan çalışmalarda t(11;14)' ün çoğu durumda dengelendiğini ve vakaların sadece % 25' inde monozomi 13 ile birlikte

olduğu gösterilmiştir (66). Ayrıca MM hastalarının % 10-15' inde de t(4;14) (p16;q32) translokasyonu saptanır. İlginç bir şekilde, t(4;14) olgunun çoğunda hipodiploidi ve monozomi 13 birlikteliği gözlenmektedir ve bu durum olumsuz bir prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır (72). IMWG ve revize edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS), t (4; 14)' ü yüksek riskli sitogenetik anormallik olarak tanımlamaktadır. MM' li hastaların % 2-5' inde ise t(14; 16) (q32; q23) translokasyonu mevcuttur. t(14;16) pozitif MM hastalarında yapılan bir çalışmada bu translokasyonun CD56 ekspresyonu eksikliği ve yüksek proliferatif aktivite ile ilişkili olduğunu ve yeni ilaç çalışmalarında bile olumsuz klinik sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir (63).

2.10. Tedavi Seçenekleri

MM' nin tam anlamı ile kür şansı zor olmakla birlikte, yeni tedaviler hastaların yaşam kalitesini ve sağkalım oranlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. MM' nin tedavisi konusunda son on yılda yeni farmasötik ajanların geliştirilmesi, bisfosfonat ilaçların kullanımı ve otolog kök hücre naklinin (OKİT) gelişmesi ile birlikte önemli ilerleme kaydedilmiştir (81). MM tedavisinde yeni yaklaşımlar; spesifik proteazom inhibitörleri (Pİ), immünomodülatör ilaçlar (IMiD'ler), monoklonal antikorlar ve histon deasetilaz inhibitörlerinin tedavide birlikte kullanılmasına odaklanmıştır. Bununla birlikte, kemoterapi ve steroidler çoğu MM hastası için etkili tedaviler olmaya devam etmektedir (82,83).

SMM hastalığı yıllar içerisinde yavaş progresyon göstermekte olup bu hastalık semptomsuzdur. Bu hastalarda erken tedavinin hastalık üzerinde bir etkisi olmayıp tedaviye ihtiyaç duyulmamaktadır. Sessiz miyelom hastaları üç ay aralıklar ile klinik ve biyokimya sonuçları yönünden izlenir. Kemoterapi tedavisine ihtiyaç duyulmaz. Ancak semptomatik ve progresyon gösterdiği düşünülen hastaların tedavisi gereklidir. Bu tedaviler genel olarak myelomun progresyonunu ve diğer komplikasyonları önlemek amacıyla yapılan basamaklı sistematik özellikte ve destekleyici tedavilerdir.

Tedaviye cevabın değerlendirilmesi için tedavi öncesinde yapılacak bazı değerlendirmeler gerekmektedir. Tam kan sayımı, plazma hücre klonu artışı, β 2 mikroglobulin, LDH düzeyi, CRP, serum albumin düzeyleri ile 13q ile P53 delesyonu, hipodiploidi ve t(4;14), t(14;16) gibi sitogenetik özelliklerin tedavi öncesinde mutlaka tetkik edilmesi önerilmektedir (1).

2.10.1. Kemoterapi

MM genellikle kanser hücrelerini hedeflemek ve yok etmek için klasik kemoterapilerle tedavi edilir (84). MM için yaygın olarak kullanılan kemoterapötikler; melfalan, vinkristin, doksorubisin ve lipozomal doksorubisindir (85). Kemoterapötikler genellikle hem kök hücreleri yenileyebilen hem de potansiyel olarak Kİ onarımını indükleyebilen OKİT ile birlikte kullanılır (86). Bu tedavi kombinasyonunun MM hastalarında progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca nüks, refrakter MM tedavisinde de kemoterapi seçenekleri mevcuttur (87,88).

2.10.1.1. Proteazom inhibitörleri

Bortezomib veya ikinci kuşak karfilzomib gibi proteazom inhibitörleri, proteazomu bloke ederek MM hücrelerinde protein birikimine yol açarak yıkımlarına neden olur (89). Özellikle, bortezomibin MM hücrelerinde apoptozu ve osteoklastları (kemik kaybını azaltan) uyardığı ve osteoblast farklılaşmasına neden olduğu gösterilmiştir (90–92). Bortezomibin bazı eşzamanlı tedavilerin (örn. lenalidomid ve deksametazon) aktivitesini artırdığı gösterilmiştir ve genellikle kemosensitize edici etkileri nedeniyle diğer anti-MM ilaçları ile kombinasyon halinde kullanılır (93–96). Bununla birlikte, bortezomib tedavisi ile ilişkili ilaç direnci ve periferik nöropati dahil hedef dışı etkiler gibi klinik zorluklar vardır (97).

Karfilzomibin, yeni MM tanısı konan hastalarda minimal rezidüel hastalığı önemli ölçüde azaltarak lenalidomid ve deksametazon ile birlikte kullanıldığında da etkili olduğu gösterilmiştir (98–100). Bortezomibin etkinliği nedeniyle, yeni nesil proteazom inhibitörleri de günümüzde geliştirilmeye devam etmektedir (örneğin; oprozomib, ixazomib, marizomib ve delanzomib). Bu yeni proteazom inhibitörlerinin birçoğu bortezomib direncinin oluştuğu, nüks veya refrakter MM olgularında bortezomib tedavisinden sonra kullanılmaktadır (101).

2.10.1.2. İmmunomodülatör ilaçlar ve monoklonal antikorlar

Endojen immünomodülatör etkiler ve/veya immün yetmezlik, MM tümör hücresi büyümesini teşvik etmek veya bastırmak için Kİ dinamiklerini önemli ölçüde etkileyebilir (102,103). MM de dahil olmak üzere birçok kanser türü için son ilaç tedavileri, malign hastalığın tedavisi ve tedavisi için immünomodülatör bir yaklaşımın kullanılmasında bir paradigma değişikliğini desteklemeye devam etmektedir. Son zamanlarda Kawano ve ark. tarafından yapılan bir derlemede, MM tümör hücreleri Kİ' de hem sistemik hem de lokal

olarak belirgin immünosupresyona neden olabilir (104). Kİ' deki immün yetmezlik, düzenleyici T hücreleri ve miyeloid türevli baskılayıcı hücreler (MDSC' ler) dahil olmak üzere immünosüpresif hücre popülasyonlarındaki bir artış ile karakterizedir (105–107).

MM patogeneğinde, MDSC' lerin bağışıklık koruyucu makrofajlara ve granülositlere farklılaşma yeteneği engellenir (104,105). Bu nedenle, tümör baskılayıcı immünomodülasyonun restorasyonu, anti MM ilaç tedavilerinin geliştirilmesinde önemli bir bileşendir. Lenalidomid ve pomalidomid, ikinci nesil immünomodülatör ilaçlar (IMiD' ler), MM hücrelerinin hem bortezomib hem de deksametazona duyarlılığını artırır.

Ayrıca konakçı bağışıklık savunma mekanizmalarının tümör baskılayıcı etkilerini de teşvik ederler. Bu nedenle, klinik uygulamada ilerlemeyi veya nüksü geciktirerek ve semptom yönetimini iyileştirerek tedaviye yanıtı iyileştirmek için sıklıkla çoklu kombinasyon tedavileri kullanılır (106,107).

Faz 3 çalışması, düşük doz deksametazon ile kombine edilmiş pomalidomid tedavisinin, daha önce bortezomib veya talidomid ile tedavi edilen relaps MM hastalığı olan hastalarda güvenli ve etkili olduğu saptanmıştır (108).

Birinci nesil IMiD olan talidomid, anjiyogenezi inhibe ederek, MM hücrelerinin apoptozunu indükleyerek ve BM stromal hücrelerine tutunma sırasında MM hücreleri tarafından IL-6 ve VEGF salgılanmasını inhibe ederek tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (109).

Diğer IMiD' ler gibi, talidomid şu anda PI' ler (bortezomib veya karfilzomib) ve kortikosteroidler (örn., Deksaetazon, prednizon, prednizolon ve metilprednizon) ile kullanılmaktadır (88,110).

MM ilaç araştırmalarındaki gelişmeler muhtemelen proteazom inhibitörleri, IMiD' ler, bifosfonatlar ve geleneksel kemoterapi ile kombine antikor aracılı mekanizmalar yoluyla seçiciliği en üst düzeye çıkarmaya devam edeceği düşünülmektedir (111). Monoklonal antikorlar, hem myelom hücrelerini doğrudan hedeflemek hem de bağışıklık yanıtını ve mikro ortamı modüle etmek için myelom hastalarını tedavi etmek için giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır (112).

CD38' i bağlayan bir insan monoklonal antikor olan daratumumab ile yapılan son çalışmalar, hedef tümör hücrelerinin öldürüldüğünü göstermiştir (112,113). CD38, myelom hücreleri tarafından yüksek oranda eksprese edilen ve MM hücrelerini özgün bir hedef

haline getiren bir transmembran glikoproteindir. Yakın zamanda FDA tarafından onaylanan tek ajan olarak daratumumab tedavisinin ise daha önce lenalidomid ve bortezomib ile tedavi edilenler de dahil olmak üzere refrakter hastalığı olan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.

MM tedavisine umut vaat eden başka bir yeni yaklaşım ise standart lenalidomid ve deksametazon tedavisine bir immünohistimülant ajan, elotuzumab eklenmesidir (114). FDA onaylı humanize immünooglobulin G1 monoklonal antikoru olan elotuzumab, lenfositik aktivasyon molekülü belirteci olan Fc γ 1 (SLAMF7) hedefler (115,116). Hem doğal katil (NK) hem de MM hücreleri tarafından eksprese edilen SLAMF7, EAT-2 proteini ile bağlanarak NK hücrelerinin aktivasyonunda önemli bir rol oynar (117).

2.10.1.3. Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar, osteoklastları bloke ederek kemik rezorpsiyonunu engelleyen ve osteolitik kemik ağrısını azaltan bir ilaç sınıfıdır (118,119). MM' nin BMM içindeki osteoklast sayısını artırabildiği ve hastalarda kemik ağrısı, hiperkalsemi ve kemik kırıklarını artırdığı iyi bilinmektedir (120–122). Bu nedenle, bisfosfonatlar tümör hücrelerini öldürmek ve kemik tahribatını önlemek için sıklıkla proteazom inhibitör ilaçları veya kemoterapi ile birlikte kullanılır (108,123).

Birçok çalışmada bisfosfonatların kemik koruyucu etkilerine rağmen doğrudan anti-tümör etkilerine sahip olmayabileceği gösterilmiştir (124). Özellikle azot içeren bisfosfonatlar olan alendronat, pamidronat ve zoledronatın tamamı FDA onaylıdır ve genellikle MM hastalarında ağrı ve kemik hastalığı yönetiminde önemli bir rolü mevcuttur (125).

2.10.2. Multipl Myelomda Ototop Kök Hücre Nakli Uygulaması

MM yaşlı popülasyonda daha sık görülmekle birlikte nadiren genç kişilerde de görülebilmektedir. Yeni tanı almış MM hastalarında tedavi algoritması hastanın OKİT adayı olup olmadığına göre şekillenmektedir. Hastaların 65 yaş altında olması, organ fonksiyonları ve performans durumlarının iyi olması onların nakil adayı olarak değerlendirilmesini sağlar (88). Ayrıca genel durumu iyi olan 65 yaş üstü seçilmiş vakalarda da nakil işlemi yapılabilmektedir. Olası nakil adaylarında uygulanan tedavi ise başlangıçta yüksek dozda kemoterapi verilmesinin ardından ototop nakil yapılmasıdır. Nakil adayı olan hastaya öncelikle genellikle dört kür üçlü tedavi kombinasyonları içeren indüksiyon kemoterapisi (VTD, VRD, VCD, PAD, KRd gibi) uygulanır (126). Sonrasında ise kök hücre

mobilizasyonu yapılır. Kök hücre mobilizasyonu başarılı olan hastalarda OKİT gerçekleştirilir. Nakil sonrası VRD veya VTD rejimleriyle kısa bir konsolidasyon tedavisi yapılabilir. Ayrıca nakil sonrası bortezomib veya lenalidomid idame tedavisi olarak da verilebilir (127).

2.11. Otolog Nakil Sonrası Sağkalım ve Komplikasyonlar

MM otolog nakil sonrası beş yıllık sağ kalım çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte % 48-66 arasında değişmektedir. MM’ de otolog naklin remisyon ve hastalıksız sağ kalım süresini artırdığı gösterilmiştir. Ancak nakil sonrası hemen her hasta nüks gelişimi için adaydır ve tedavisiz vakalarda nüks çok sık izlenmektedir (128).

Bu nedenle riskli hastalarda iki ay VTD veya VRD ile konsolidasyon (pekiştirme) tedavisi önerilmektedir. MM vakalarında nakil sonrası nüks gelişmesi durumunda, nüks gelişme süresine göre tedavi kararı verilir. Hastalarda nüks nakil sonrası 18. aydan sonra gelişir ise bu hastalar yeniden nakil adayı kabul edilip yeniden indüksiyon kemoterapisi verilerek otolog nakil açısından değerlendirilir (129).

Ancak nüks 18 aydan önce gelişirse (özellikle ilk bir yılda) bu hastalar transplantasyona uygun olarak kabul edilmezler. Bu grup hastalar alkilleyici ajanlar, doksorubisin, kortikosteroidler, proteozom inhibitörleri, talidomid, lenalidomid, pomalidomid yanı sıra elotzumab, daratumumab gibi yeni tedavileri de içeren kemoterapi tedavileri için aday olarak kabul edilirler (1,130).

2.11.1. Otolog nakil sonrası başlıca komplikasyonlar

Kemoterapiye bağlı erken ve geç komplikasyonlar, radyoterapi ile ilişkili komplikasyonlar, graft yetmezliği ve hastalık nüksü olarak kabaca sınıflandırılabilir. Kemoterapiye bağlı erken komplikasyonlar; febril nötropeni, sepsis, engraftman gecikmesi, mukozit, diare, bulantı, kusma, veno-oklüzif hastalık, KT ilişkili renal, kardiyak, pulmoner ve sinir sistemi toksisiteleri olarak sıralanabilir (131).

2.11.1.1. Hastalık nüksü

MM tanılı hastaların ilaç tedavisi veya OKİT sonrası izleminde primer hastalığın nüks riski de mevcuttur (88).

2.11.2. Yeni Tanı Almış Multipl Myelom’ da Ön Değerlendirme ve Tedavi

Yeni tanı MM hastalarının başlangıç değerlendirmesinde yapılması uygun olan incelemeler aşağıda özetlenmiştir. Bu incelemelerin tam olarak yapılması, hastanın yanıtının net olarak değerlendirilebilmesine imkan sağladığı için önem taşır.

2.11.2.1. Laboratuvar tetkikleri:

Kan ve idrar tetkikleri

- Hemogram,
- Periferik kan yayması,
- Serum BUN, kreatinin, elektrolitler (kalsiyum ve fosfor dahil),
- Karaciğer fonksiyon testleri,
- Serum albümin düzeyi ve total protein,
- Kreatin klirensi, (eGFR veya 24 saatlik idrar ile),
- Ferritin, B12,
- Beta-2 mikroglobulin,
- Serum ürik asit düzeyi,
- Serum LDH düzeyi,
- Serum protein elektroforezi (M-protein kantitasyonu ile),
- Serumda immünfiksasyon elektroforezi,
- Kantitatif serum immünglobulin düzeyleri (IgA,G,M,D),
- Serumda serbest kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri ve oranı,
- Yirmi dört saat idrarda total protein miktarı ve total hafif zincirler,
- İdrar protein elektroforezi (idrara M-protein kantitasyonu ile),

Kİ tetkikleri

- Kİ aspirasyonu ve biyopsisi
- İnterfaz FISH inceleme (cIg FISH veya hücre ayırımı yöntemi ile).

Görüntüleme

- Tüm vücut düşük doz BT (TVDD-BT),
- PET-BT
- Tüm vücut MR (veya, spinal ve pelvik MR’ ı içeren semptomatik bölgenin MR ile görüntülenmesi)

2.11.3. Multipl Myelom Risk Belirleme Ölçütleri

Uluslararası evreleme sistemi (ISS) kullanılarak myelom risk sınıflandırmasının ve yaş, performans durumu ve komorbiditeler gibi konakçı faktörlerin prognozu belirlemek ve tedavi seçeneklerini seçmek için önemli olduğu düşünülmektedir (55,132,133). 2011 yılında Palumbo ve ark. (134) tedavinin başlangıcında kardiyak, pulmoner, renal, hepatik ve nörolojik fonksiyonların değerlendirilmesine ek olarak yaşa (> 75 yaş) uygun taramanın tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesine ve ilaç dozlarının iyileştirilmesi ile tolere edilebilirlik ve etkinliğin optimize edilebileceğini vurgulamıştır. Bununla birlikte, genel olarak, bazı çalışmalarda yaşlı hastalarda komorbidite ve kanser tedavisi ile ilgili sorunlar bildirilmiştir (135–137).

Kleber ve ark. (138) MM için bir risk faktörü olarak hasta ile ilgili durumları değerlendirmek için Freiburg komorbidite indeksini (FCI) geliştirdi. İlginç bir şekilde, FCI genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) için güçlü klinik anlamlılık göstermiştir. Ayrıca, Charlson komorbidite indeksi (CCI), hematopoietik hücre transplantasyonuna spesifik komorbidite indeksi (HCT-CI), Kaplan-Feinstein (KF) ve Satariano indeksi (SI) gibi diğer komorbidite endeksleriyle karşılaştırıldığında, FCI, MM hastalarını risk faktörlerine göre gruplandırmak için daha kullanışlı bir yöntem olarak bulunmuştur (139).

Her ne kadar CCI malignitede komorbiditeyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir araç olsa da, bu komorbidite indeksi karmaşıktır ve uygulanması zordur. Ayrıca, hastaları düşük veya yüksek riskli gruplara ayıran kanıtlanmış bir kesme değeri yoktur. Sonuç olarak, birçok çalışmada kesme değeri belirlenmeye çalışılmıştır (138,140,141). Örneğin, Offidani ve ark. CCI 0 veya ≥ 1 performans durumu ve komorbidite skorundan oluşan bir güvenlik açığı skoru önermiştir (140).

2.11.3.1. Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS)

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) iki parametreye dayanan basit bir risk sınıflandırması algoritmasıdır; yüksek serum β_2 -mikroglobulin seviyesi yüksek tümör kitlesini ve azalmış böbrek fonksiyonunu yansıtır ve MM' deki düşük serum albüminine esas olarak myelom mikroçevresinden salgılanan IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler neden olur. 2005 yılında Greipp ve ark. (142) tarafından tanımlanan ISS skoru, farklı prognozlu üç hasta grubunu tanımlar; medyan genel sağkalım (OS) ISS evre I' de 62 ay, ISS evre II' de 44 ay ve ISS evre III gruplarında 29 aydır ($P < 0.001$).

2.11.3.2. Revize Edilmiş Uluslararası Skorlama Sistemi (R-ISS)

Palumbo ve ark. (64) klinik araştırmalarda gruplandırma ve çalışmalarda veri karşılaştırmalarına daha iyi yol gösterebilmek, farklı prognozlu hastaların alt gruplarını tanımlamak için ISS, KA ve LDH verilerini içeren basit bir model önermişlerdir. Yeni tanı MM olan 3.060 genç ve yaşlı hastada bu yeni algoritmayı, revize edilmiş ISS (R-ISS) kullanımını sunmuşlardır. R-ISS evreleme sistemi, bağımsız ISS, KA ve LDH parametrelerine kıyasla gelişmiş prognostik güce sahip yeni bir risk sınıflandırması algoritmasıdır. Basit, güvenilir ve yaygın olarak kullanılan prognostik belirteçleri içerir ve net bir şekilde farklı sonuçlara sahip üç farklı MM grubunun tanımlanmasına izin verir.

2.11.3.3. Revize Edilmiş Myelom Komorbidite İndeksi (R-MCI)

Yaşlı kişilerde görülme sıklığı artan MM tedavisi için de yeni ajanlar ve OKİT ile ilgili tecrübelerin artması ile birlikte bu grupta yer alan hastaların performans skorlarının detaylı olarak değerlendirilmesi ihtiyaı ortaya çıkmıştır. Bu amaçla IMWG frailty index, R-ISS, HCT-Cİ, CCİ ve KFI indeksi gibi birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Engelhardt ve ark. (143) ise bu skorlama sistemlerinde kullanılan ortak parametreler olan akciğer ve böbrek tutulumu puanlamasına R-ISS' de yer alan sitogenetik bulguları da ekleyerek R-MCI skorlama sistemini oluşturmuşlardır.

Engelhardt ve ark. (143) retrospektif olarak değerlendirilen ve 801 hasta içeren büyük bir kohortta IMWG frajilite puanı "*referans*" olarak kabul edilen çalışmada R-MCI skorlama sisteminin geçerli bir prognostik araç olarak kullanılabileceğini saptamışlardır. Mevcut önerilere dayanarak, R-MCI rutin klinik bakımda, çok merkezli analizlerde ve gelecekteki klinik çalışmalarda uygulanabileceğini vurgulamışlardır. Ayrıca araştırmada MM kohortlarının risk profillerini karşılaştırmak, dengesiz risk profillerini düzenlemek ve yeni klinik veya biyolojik prognostik faktörler oluşturmak için bir temel sağlamak için kullanılabileceği de belirtilmiştir.

Ayrıca, R-MCI, MM' deki sonuçları daha da iyileştirmek için bireyselleştirilmiş riske uyarlanmış tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde ayrılmaz bir parça olarak düşünülebilir. Bu, kaynakların doğru kullanımını, yaşlı hastaların klinik çalışmalara daha yüksek dahil olma oranlarını ve daha yaşlı ancak formda olan hastaların yetersiz beslenmesini önlemeyi içermektedir (144).

2.11.3.4. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)

Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), genel bir tıp merkezine başvuran 559 hastadan oluşan bir kohortta bir yıllık mortalite ile ilişkilerine göre 19 kronik hastalık durum için ağırlık tayin edilerek geliştirilmiştir. Ardından, skorların mortaliteyi tahmin etme yeteneği de değerlendirilerek, meme kanseri hastalarından oluşan bir kohortta ağırlıkların toplamına dayanan bir özet skor tanımlanmıştır. Charlson ve ark. (145) ayrıca komorbidite skorlarına 50 yaşından başlayarak her on yıl için fazladan bir puan verecek şekilde yaş değişkenini de eklemiştir. CCI, solid organ kanserleri de dahil olmak üzere birçok tıbbi koşullarda komorbiditelerin mortalite üzerindeki etkilerini tahmin etmek için birçok çalışmada kullanılmıştır.

2.11.3.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Spesifik Komorbidite İndeksi (HCT-CI)

Seattle grubu (Sorrer ve ark.), bir allogreftten sonra klinik sonuçları etkileyebilecek birkaç nakil öncesi dönemde hastanın tıbbi durumunu dikkate alan Charlson komorbidite indeksinin geliştirilmesi ile oluşturulan hematopoietik hücre nakli komorbidite indeksi kullanımını (HCT-CI) önermiştir (146).

Yapılan birçok çalışmada lenfoma ve MM tanılı hastalara uygulanan düşük yoğunluklu myeloablatif greft uygulaması sonrası sağkalımı öngörmede kullanışlı, kolay ve uygulanabilir bir skora sistemi olduğu gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmamıza Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 01.01.2004 ile 10.06.2020 tarihleri arasında MM tanısı alıp takip ve tedavileri düzenlenen, yaşayan ve eksitus olan bütün hastalar dahil edildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük ve dökümanite edilmiş MM tanısı alan hastalar dahil edildi.

Çalışmada dışlama kriteri ise; MM ön tanısı ile tetkik yapılan ve MGUS tanısı alıp izlemde olan hastalar, diğer plazma hücre diskrazileri içerisinde yer alan soliter plazmositom tanısı almış olup sistemik hastalık bulgusu olmayan ve SMM tanısı alan hastalar idi.

Çalışmamız dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları şeklinde planlanmış olup, tek merkezli, multidisipliner, analitik olgu kontrol şeklinde tasarlandı.

3.2 Yöntem

Hastaların MM tanı ve tedavisi ile ilgili bilgileri arşiv dosyaları ve elektronik ortamda hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) kullanılarak retrospektif şekilde incelendi. Çalışmaya eksitus olan ve halen tedavi süreci devam eden toplam 310 hasta dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, meslek, cinsiyet, sigara alkol vb.) ile birlikte tanısal bilgileri (MM tanı tarihi, tanı anındaki yaşı, ek hastalıkları, takip süresi ve genetik analiz bulguları), hastaların MM risk belirteçleri, komorbidite indeks sonuçları ve MM tedavisi ile ilgili bilgileri (MM tedavi yöntemleri, kök hücre nakli durumu, hastalık sonlanım durumu vb.) kayıt edildi. Tanı anında hastaların bakılan albumin, β_2 mikroglobulin, LDH, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, KCFT, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) sonuçları incelendi. Yaş ile birlikte hastaların eşlik eden kardiyak hastalıkları, hipertansiyon, lokomotor sistem değerlendirmesi, karnofsky performans durumu, solunum sistemi bulguları, alkol kullanımı, bağ doku hastalıkları, nöropsikiyatrik hastalık durumu, gastrointestinal sistem hastalıkları,

MM ile eş zamanlı sekonder malignite, diyabetes mellitus ve obezite gibi ek sistem sorgulaması arşiv dosyalarından değerlendirilerek kayıt edildi.

3.3 Multipl Myelom Risk Düzeylerinin Hesaplanması

3.3.1 Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS)

MM tanısı alan hastalarda 1960 ve 1970' lerde hemoglobin düzeyi, serum kalsiyum, serum kreatinin düzeyleri ve kemik lezyonlarının şiddeti dahil olmak üzere sağkalım süresinin bağımsız belirleyicileri olan bir dizi klinik ve laboratuvar parametreler tanımlandı. Bu belirtilerle birlikte hastaların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkileri açısından farklı çalışmalar yapılmıştır. 1975 yılında Durie/Salmon yeni bir evreleme sistemi önermiştir (61).

1980' lerde beta 2-mikroglobulin (β_2M) bulunması ile birlikte farklı parametreler ile birlikte değerlendirilip hastaların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, basit bir kan testiyle değerlendirilebilen β_2 -mikroglobulin (β_2M) ve albümin düzeylerinin genel sağkalıma olan etkisine göre üç farklı grupta değerlendirilmiştir (142) (**Tablo 3**).

Tablo 3. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)

I.	Serum β_2 Mikroglobulin düzeyi $<3,5$ mg/L ve Serum Albumin Düzeyi $\geq 3,5$ g/dL
II.	ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması
III.	Serum β_2 Mikroglobulin düzeyi $\geq 5,5$ mg/L
ISS'ye göre ortalama genel sağkalım;	
ISS evre I: 62 ay, ISS evre II: 44 ay, ISS evre III: 29 ay	

3.3.2 Revize Edilmiş Uluslararası Skorlama Sistemi (R-ISS)

MM için pek çok risk belirleme sistemi geliştirilmiş olup bunlardan en geniş kabul gören sistem olan Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) yakın dönemde LDH ve sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde güncellenmiştir (Revised ISS - R-ISS) (64) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Güncellenmiş Uluslararası Skorum Sistemi (R-ISS)

Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)	Yeni risk modellemesi (R-ISS)
ISS evre gruplarına ek olarak İnterfaz FISH ile kromozomal anomaliler	R-ISS evresi:
Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı	I. ISS evre I ve iFISH ile standard risk kromozomal anomaliler ve normal LDH
Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu	II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması
LDH:	III. ISS evre III'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı
Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi	R-ISS'ye göre ortalama genel sağkalım: R-ISS evre I: Ortalama sağkalıma erişilememiş R-ISS evre II: 83 ay, R-ISS evre III: 43 ay

3.3.3 Revize edilmiş Myelom Komorbidite İndeksi (R-MCI)

R-MCI ise böbrek fonksiyon testi (eGFR), pulmoner disfonksiyon, Karnofsky indeksi, hastanın genel durumu, yaş ve sitogenetik özelliklerini içermektedir. Bu risk değerlendirmesinde ise hastaların dosya taramalarından elde ettiğimiz verileri otomatik hesaplama uygulaması üzerinden hesapladık (internet sitesi: http://www.myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html) (147). Karnofsky performans ölçeği ise hastaların tanı anındaki poliklinik ve servis takiplerindeki anamnez arşivlerinden retrospektif olarak incelendi.

Otomatik hesaplama ile birlikte maksimum skor 9, minimum skor 0 puandır. Puanlama sistemi de kendi içinde 0-3 puan düşük risk , 4-6 puan orta risk, 7-9 puan yüksek risk şeklinde üç gruba ayrılır.

3.3.4 Frajilite skoru

Yaşlanma, organ fonksiyonunda bozulmaya yol açan, giderek artan fizyolojik rezerv kaybı ile karakterizedir. MM tanılı frajil hastalara uygulanan tedaviler normal hastalara göre daha fazla yan etkiye neden olur ve bazen artmış olumsuz sonuçlar nedeni ile tedavinin kesilmesine yol açabilir. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG), daha kötü genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma, evre III – IV hematolojik olmayan toksisite insidansında artışa ve tedaviyi bırakma oranına sahip olabilecek zayıf hastaları belirlemek için bir indeks geliştirmiştir. Puan, yaşa (≤ 75 yaş, 76-80 yaş veya > 80 yaş), Charlson Komorbidite İndeksine (≤ 1 veya > 1), Günlük Yaşam Aktivitelerine (GYA; > 4 veya ≤ 4) ve Enstrümental Günlük Yaşam Aktivitelerine (EGYA; > 5 veya ≤ 5) göre değerlendirilmiştir.

IMWG kırılgnlık indeksi ile zayıf olarak tanımlanan hastalar, kırılgn olmayan hastalara göre daha fazla fonksiyonel bozukluklara ve kas kütlesi kaybına sahiptir.

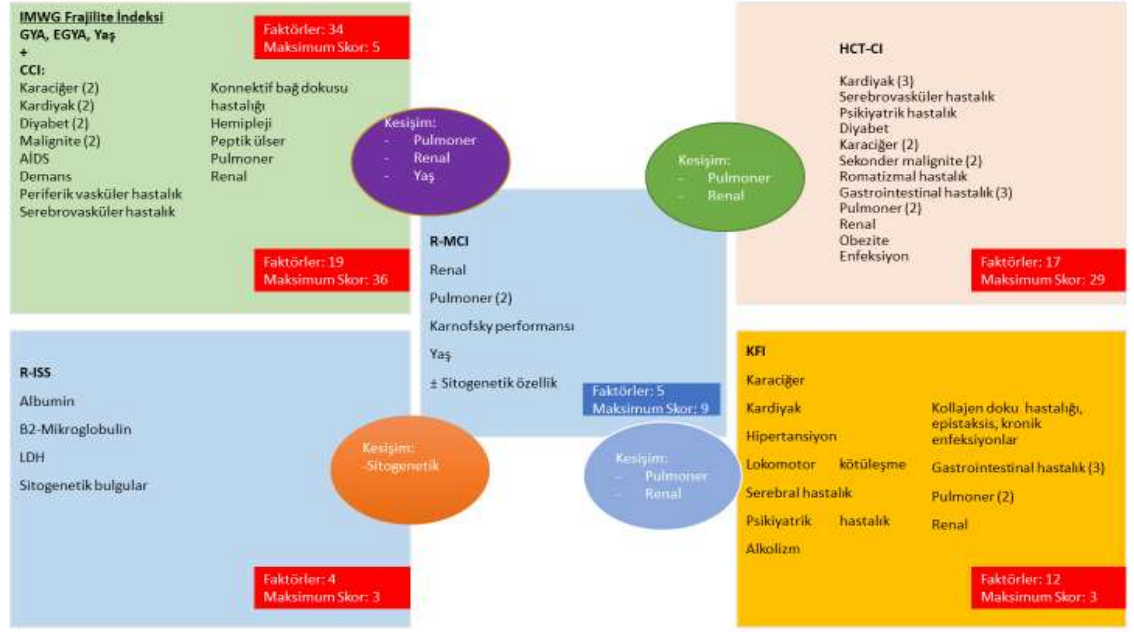
Bu puanlama sistemi Fried ve ark. tarafından en az beş kriterden en az üçünün varlığına dayalı olarak tanımlanan kırılgnlığı yansıtmak zorunda değildir:

- 1- İstemsiz kilo kaybı,
- 2- Kişinin kendi tanımladığı yorgunluk,
- 3- Zayıflık (kavrama gücü),
- 4- Yavaş yürüme hızı ve
- 5- Düşük fiziksel aktivite.

Performans durumu hastaların ortalama günlük fiziksel aktivitesini gösterse de, bu değerlendirme hastalar tarafından değil hekimler tarafından yapılır. Bu şekilde testin özellikle yaşlı kanser hastalarında uygulanması sırasında sorgulanması zor hale gelen subjektif yakınmalara dayalı değerlendirme ağırlığının azaltılması ve klinisyen tarafından objektif parametrelere dönüştürülmesi sağlanmaya çalışılmıştır (148). Bununla birlikte klinik uygulamada yaygın olarak ECOG IMWG Myelom Frajilite Skoru kullanılmaktadır (139).

Tablo 5. ECOG IMWG Multipl Myelom Frajilite Skoru hesaplanması.

Kategori		Skor
Yaş		
	≤75 yıl	0
	76-80 yıl	1
	>80 yıl	2
Charlson Komorbidite İndeksi		
	≤1	0
	>1	1
ECOG performans durumu		
	0	0
	1	1
	≥2	2
Skorların toplamı		
	Nonfrajil	0-1
	Frajil	≥2



Şekil 2. IMWG Frailite İndeksi, R-ISS, HCT-CI, KFI ve R-MCI skorlarının hesaplanmasında kullanılan parametreler ve ortak değişkenler.

Tablo 6. Karnofsky performans ölçeği.

Yüzde (%)	Hastanın mevcut tablosu
% 100	Normal, yakınması yok, semptom yok
%90	Normal aktivitesini sürdürebilir, hastalığın birkaç semptomu veya bulgusu olabilir
%80	Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığın minör bulgu ve belirtisi var
%70	Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz
%60	Gereksinimlerini karşılayabilir, nadir yardım gerekir, biraz yardıma ihtiyaç duyar
%50	Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir
%40	Özel bakım ve yardım gerekir
%30	Hastane bakımı gerektirecek derecede sakat fakat ölüm riski yoktur
%20	Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi vardır
%10	Ölmek üzere
%0	Ölüm

3.3.5 Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)

CCI ise yaş, kardiyovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler olay (SVO), demans, kronik obstruktif akciğer hastalığı, bağ dokusu hastalığı, karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus, solid / hematolojik malignite ve HIV enfeksiyonu varlığını içeren oldukça kompleks bir risk belirleme indeksidir. Bu risk indeksi CCI sonucunu ve 10 yıl içinde tahmini genel sağkalım oranını vermektedir. Çalışmamızdaki hastaların dosya

bilgilerinden yola çıkarak CCI hesaplamasını internet üzerinden otomatik hesaplama uygulaması üzerinden hesapladık (<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>) (145). Hastaların CCI skor ortalaması 3,9 olarak hesaplandı. Bu nedenle dört ve üzeri puan alan hastaları yüksek riskli, üç ve altı puan alan hastaları düşük riskli olarak iki gruba ayırdık.

Tablo 7. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) skor hesaplanması

Komorbiditeler	Puanlama
Yaş	<50 yaş:0 puan 50-59 yaş: 1 puan 60-69 yaş: 2 puan 70-79 yaş: 3 puan ≥80 yaş: 4 puan
Miyokard Enfarktüsü	1
Konjestif kalp yetmezliği	1
Periferik arter hastalığı	1
Serebrovasküler hastalık	1
Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA)	1
Demans	2
Parapleji ve/veya hemipleji	1
Diyabetes mellitus (ilaç kullanımı olan)	1
Diyabetes mellitus ilişkili komplikasyonlar	2
Böbrek yetmezliği	2
Hafif düzeyde karaciğer hastalığı	1
Orta veya ciddi düzeyde karaciğer hastalığı	3
Peptik ülser	1
Romatizmal hastalık	1
HIV / AIDS	6
Kanser	2
Metastatik solid tümör	6

3.3.6 Hematopoetik kök hücre nakli spesifik komorbidite indeksi (HCT-CI)

HCT-CI ise kardiyovasküler hastalık, SVO, psikiyatrik hastalıklar, obezite, enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar ve solid malignite varlığını içermektedir. Çalışmamızdaki hastaların dosya bilgilerinden yola çıkarak HCT-CI skorlarını internet üzerinden otomatik hesaplama uygulaması ile yaptık (https://qxmd.com/calculate/calculator_108/hematopoietic-cell-transplantation-specific-comorbidity-index-hct-ci) (149).

- **Hesaplama sonucunda;**

Skor 0; düşük risk,

Skor 1-2 ;orta risk ,

≥ 3 ve üzeri ise yüksek risk olarak değerlendirildi.

Tablo 8. HCT-CI skoru hesaplama tablosu.

Komorbidite	Tanımlar	Puan
Aritmi	Atriyal Fibrilasyon Atriyal flutter Hasta sinüs sendromu, Ventriküler aritmiler	1
Kardiyovasküler Hastalık	Koroner arter hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Miyokard infarktüsü LVEF ≤ 50	1
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	Ülseratif Kolit Crohn Hastalığı	1
Diyabetes Mellitus	Oral antidiyabetik veya insülin kullanımı olan hastalar	1
Serebrovasküler Hastalıklar	TİA, Serebral embolizm, tromboz, hemoraji, SAK	1
Psikiyatrik Hastalıklar	Depresyon, anksiyete bozuklukları	1
Karaciğer Hastalığı- Orta düzeyde	Kronik hepatit Bilirubin ≥ 1.5 *NÜS AST/ALT ≥ 2.5 *NÜS	1
Karaciğer Hastalığı (Orta-Ağır)	Siroz Bilirubin ≥ 1.5 NÜS AST/ALT ≥ 2.5 NÜS	3
Obezite	VKİ ≥ 35 kg/m ²	1
Enfeksiyon	Dökümente edilmiş enfeksiyon Nedeni bilinmeyen ateş Fungal pnömoni veya şüpheli pulmoner nodül Tbc profilaksisi gerektiren PPD pozitifliği	1
Romatolojik Hastalık	SLE,RA,Mikst bağ dokusu hastalığı, Polimiyozit, Aksiyel Spondiloartrit, Polimiyaljia Romatika	2
Peptik ülser	Gastrik veya duodenal ülser (Endoskopi ile doğrulanmış ve tedavi gerektiren düzeyde)	2
Böbrek Yetmezliği (Orta-Ağır)	Serum kreatinin >2 mg/Dl Diyaliz ihtiyacı olan Renal transplant uygulanmış	2
Akciğer Hastalığı (Orta)	DLCO ve/veya FEV1 %66-80 Hafif efor ile dispne gelişimi	2
Akciğer Hastalığı (Ağır)	DLCO ve/veya FEV1 ≤ 65 İstirahatte dispne+ Sürekli Oksijen tedavisi ihtiyacı+	3
Kalp kapak hastalığı	Aseptomatik mitral valf prolapsusu hariç kapak hastalıkları	3
Solid malignite	Tedavi öyküsü olan Non-melanom cilt kanseri hariç	3

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' na sunulmuş olup, 12.09.2019 tarihinde 2019-140 sayılı kararıyla onay almıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Engelhardt ve ark. (143) çalışmasında MM tanılı hastalarda R-ISS (Revised-International Staging System for Myeloma), R-MCI (Revised-Myeloma Comorbidity Index), HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation - Specific Comorbidity Index) ölçütleri kullanılarak prognozları değerlendirilmiş ve SPSS 21 programı ile yapılan hesaplamalar sonucunda etki büyüklüğü 0,275 olarak bulunmuştur. Etki büyüklüğü 0,275, tip I hata düzeyi %5, %80 güçte ve 6 serbestlik derecesinde çalışmanın örneklem büyüklüğü 181 kişi olarak hesaplanmıştır.

Değişkenlerin analizinde SPSS 26.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk francia testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square test Exact ve Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi ve sütun oranların birbiri ile karşılaştırılıp Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değeri sonuçlarına göre ifade edildi. Bir risk etkenine sahip olanların, olmayanlara göre kaç kat daha fazla olduğunu göstermek için odds ratio % 95 güven aralıklarıyla birlikte kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama $\pm$ SS. (standart sapma) ve Medyan (Minimum / Maximum) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler % 95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05' ten küçük anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza yaş ortalaması 65.1 ± 10.54 (30 / 88) yıl olan 166 (% 53,5)' sı erkek ve 144 (% 46,5)' ü kadın olmak üzere toplam 310 hasta dahil edildi. Hastaların ortanca takip süresi 65.04 ± 4.49 ay ve en uzun hasta takip süresinin 160 ay olduğu saptandı. HCT-CI hesaplamasında hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) 35 kg/m^2 altı ve eşit üstü şeklinde iki grupta değerlendirildiği için biz de çalışmamızda hastalarımızı bu şekilde iki gruba ayırdık. Hastaların 51 (%16,5)' inin VKİ' nin $>35 \text{ kg/m}^2$ olduğunu, 84 (% 27,1)' ünün sigara içtiğini ve 15 (% 4,8)' inin alkol kullandığını saptadık (**Tablo 9**).

Tablo 9. Demografik bulguları gösteren tablo.

Değişkenler	Ort.±SS (Min./Maks.)
Takip süresi (ay)	65.04 ± 4.49 (0 /165)
Yaş (yıl)	65.1 ± 10.54 (30 / 88)
Cinsiyet	n (%)
Erkek	166 (53.5)
Kadın	144 (46.5)
VKİ (kg/m^2)	n (%)
< 35.00	259 (83.5)
> 35.00	51 (16.5)
Sigara	n (%)
var	84 (27.1)
yok	226 (72.9)
Alkol	n (%)
var	15 (4.8)
yok	295 5.2)

4.2. Hematolojik Bulgular

Hastaların ortalama lökosit sayısının (WBC) $7201 \pm 3282 \text{ h/mm}^3$ ve nötrofil sayısının $4701 \pm 3504 \text{ h/mm}^3$ olduğu, ortalama Hb düzeyinin $10.17 \pm 7.7 \text{ g/dL}$ ve ortalama trombosit sayısının $237.594 \pm 121.294 \text{ hücre/mm}^3$ olduğu saptandı. Ortalama MCV değeri ise $89.9 \pm 8.5 \text{ fL}$ saptandı. Ortalama serum β_2 -mikroglobulin düzeyinin $3.51 \pm 2.49 \text{ mg/dL}$ ve Kİ plazma hücresi oranının 25.82 ± 20.11 (%) olduğu saptandı (**Tablo 10**).

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Hastaların ortalama eGFR düzeyi 58.8 ± 30.5 , ortalama serum kreatinin düzeyi 1.68 ± 1.55 mg/dL, ortalama serum ürik asit düzeyi 7.1 ± 2.8 mg/dL, ortalama LDH düzeyi 815.2 ± 9616.1 IU/L, albumin düzeyi 3.3 ± 0.67 mg/dL, globulin düzeyi 5.3 ± 2.4 mg/dL saptandı. Ortalama Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) 81.3 ± 31.5 mm/sa saptanır iken ortalama serum CRP düzeyi ise 23.27 ± 44.9 mg/dL saptandı. Hastaların ortalama serum kalsiyum düzeyi ise 9.82 ± 1.85 mg/dL saptandı (**Tablo 10**).

Tablo 10. Laboratuvar bulgularını gösteren tablo.

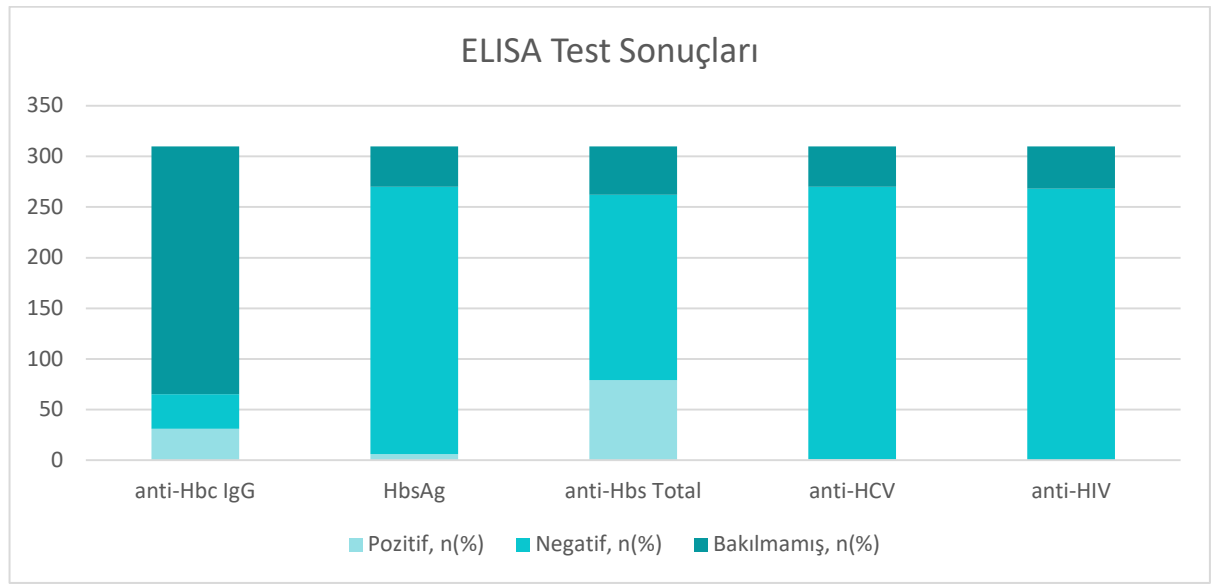
Değişkenler		
Hematolojik Bulgular		Ort.±SS (Min./Maks.)
Lökosit Sayısı		7201 ± 3282 (1040 / 32250)
Nötrofil		4701 ± 3504 (300 / 43900)
Hemoglobin		10.17 ± 7.7 (3.4 / 17.9)
MCV		89.9 ± 8.5 (51 / 119)
Trombosit		237.594 ± 121.294 (2000 / 978000)
Biyokimyasal Bulgular		Ort.±SS (Min.-Maks.)
eGFR		58.8 ± 30.5 (4 / 116)
Kreatinin		1.68 ± 1.55 (0.3 / 10.4)
Sedimentasyon		81.3 ± 31.5 (1 / 140)
CRP		23.27 ± 44.9 (0.1 / 283)
Ürik asit		7.1 ± 2.8 (2 / 20)
LDH		815.2 ± 9616.1 (57 / 163000)
Albumin		3.3 ± 0.67 (1.5 / 4.7)
Globulin		5.3 ± 2.4 (1.5 / 14.2)
Kalsiyum		9.82 ± 1.85 (5.9 / 18.9)
Vitamin B12		475.1 ± 564.3 (48 / 4560)
β-2 Mikroglobulin düzeyi		3.51 ± 2.49 (1.46 / 24.66)
Kİ plazma/hücre oranı		25.82 ± 20.11 (1 / 90)

4.4. Hepatit ve HIV Serolojisi

Hastaların seroloji (ELISA) sonuçları değerlendirildiğinde altı hastanın HbsAg (+), 31 hastanın anti-Hbc-IgG (+), bir hastanın anti-HCV (+) olduğu saptandı. Hastalar içinde anti-HIV antikor pozitifliği saptanmadı. Hastaların seroloji sonuçlarını değerlendiren tablo ve grafik mevcuttur (**Tablo 11 ve Grafik 1**).

Tablo 11. Hastaların Hepatit ve HIV test sonuçlarını gösteren tablo.

Elisa Testi	Pozitif, n(%)	Negatif, n(%)	Bakılmamış, n(%)
anti-Hbc IgG	31 (10)	34 (10.1)	245 (79,9)
HbsAg	6 (2)	264 (85.1)	40 (12.9)
anti-Hbs Total	79 (25.5)	183 (59)	48 (15.5)
anti-HCV	1 (0.3)	269 (86.8)	40 (12.9)
anti-HIV	0 (0)	268 (86.5)	42 (13.5)



Grafik 1. Hastaların Hepatit ve HIV test sonuçlarının dağılımı.

MM tanılı hastaların ortalama nüks zamanı 24.25 ± 26.24 (0 / 126) ay iken, OKİT yapılmasına kadar geçen ortalama süre 7.46 ± 6.12 (2 / 50) ay olup OKİT sonrası nüksün ise ortalama 24.64 ± 29.91 (0 / 123) ayda gerçekleştiği saptandı (**Tablo 12**).

Hastaların tanı anında yapılan komorbidite indeks değerlendirmesinde ise ortalama R-ISS değeri 2.09 ± 0.59 (1 / 3), ortalama R-MCI değeri 4.47 ± 1.83 (0 / 8), ortalama CCI değeri 3.91 ± 2.21 (0 / 15) ve ortalama HCT-CI değeri ise 2.83 ± 2.44 (0 / 12) saptandı (**Tablo 12**).

Tablo 12. MM tanılı hastaların takip ve komorbidite skor bulguları.

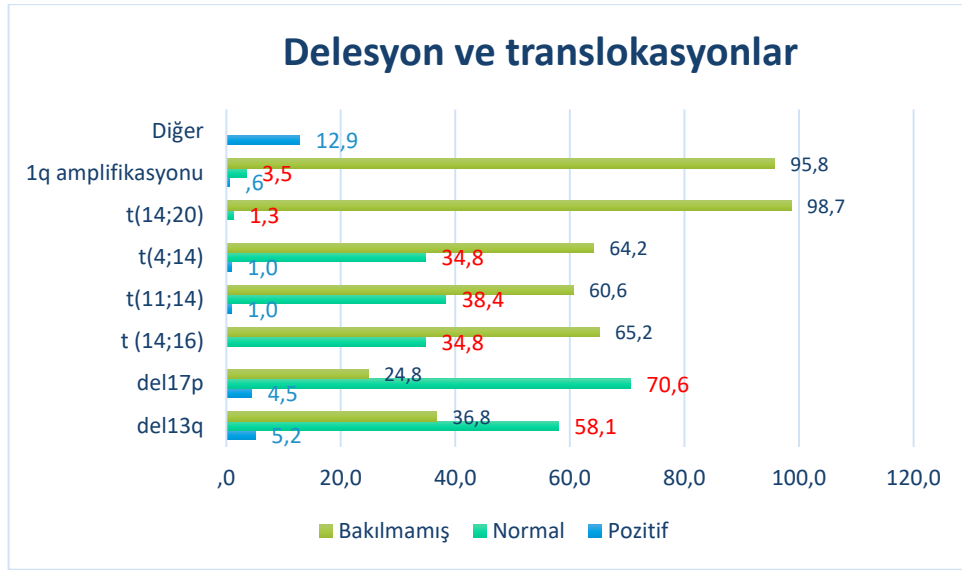
Myelom Klinik Bulguları	Ort.±SS(Min./Maks.)
Takip süresi	65.04 ± 4.49 (0 / 165)
MM nüks zamanı	24.25 ± 26.24 (0 / 126)
OKİT nüks zamanı	24.64 ± 29.91 (0 / 123)
OKİT' e kadar geçen süre (ay)	7.46 ± 6.12 (2 / 50)
Komorbidite İndeksleri	Ort.±SS (Min./Maks.)
R-ISS	2.09 ± 0.59 (1 / 3)
R-MCI	4.47 ± 1.83 (0 / 8)
CCI	3.91 ± 2.21 (0 / 15)
HCT-CI	2.83 2.44 (0 / 12)

4.5. Genetik Özellikler

Hastalar delesyon ve translokasyon durumları açısından değerlendirildi. Hastaların % 5.2' sinde del13q mutasyonu, % 4.5' inde del17p mutasyonu olduğu saptandı. Hastaların % 1' inde t(11;14) ve t(4;14) translokasyonu saptanır iken % 0.6' sında ise 1q amplifikasyonu olduğu saptandı. Diğer genetik anormalliklerin ise hastaların % 12.9' unda görüldüğü saptandı (**Tablo 13**).

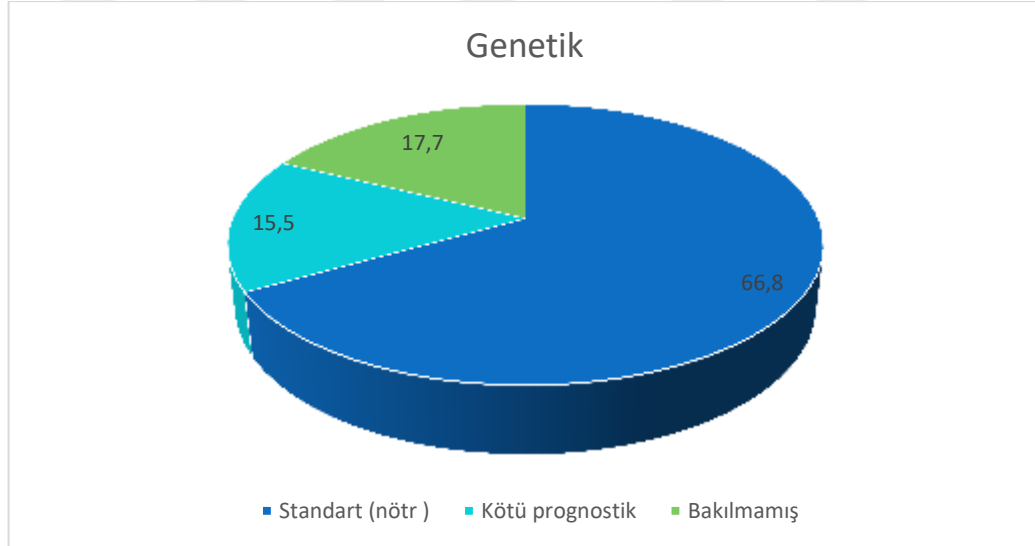
Tablo 13. Genetik özellikleri gösteren tablo.

Delesyon ve translokasyonlar	Pozitif (%)	Normal (%)	Bakılmamış (%)
del13q	5.2	58.1	36.8
del17p	4.5	70.6	24.8
t (14;16)	0	34.8	65.2
t(11;14)	1	38.4	60.6
t(4;14)	1	34.8	64.2
t(14;20)	—	1.3	98.7
1q amplifikasyonu	0.6	3.5	95.8
Diğer	12.9	—	—



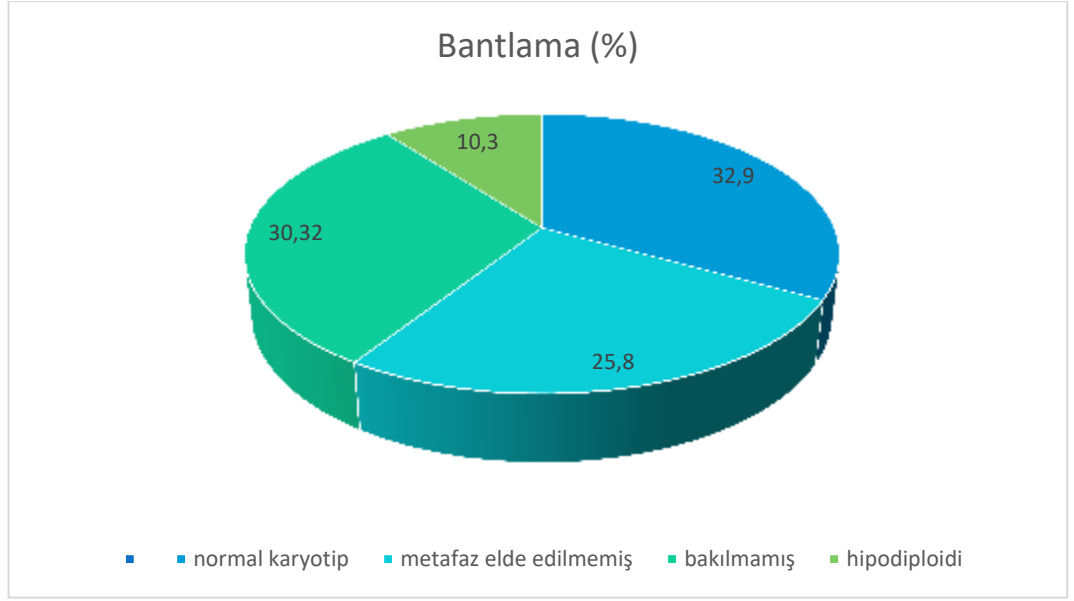
Grafik 2. Genetik analiz ile saptanan delesyon ve translokasyonların dağılımı.

Hastaların genetik test bulgularına göre standart ve kötü prognostik belirteçleri değerlendirildi. Hastaların % 66,8' inde standart prognoz belirteç pozitifliği saptanır iken % 15,5' inde kötü prognostik genetik anormallikler olduğu saptandı (**Grafik 3**).



Grafik 3. Genetik bulgulara göre prognostik özelliklerin dağılımı.

Hastaların bantlama sonuçları değerlendirildiğinde ise % 32,9' unun normal karyotipe sahip olduğu, % 10,3' ünde hipodiploidi ve % 0,6' sında ise hiperdiploidi olduğu saptandı. Bununla birlikte hastaların % 25,8' inde metafazın elde edilemediği ve % 30,3 hastada bantlama sonucunun bulunmadığı saptandı (**Grafik 4**).

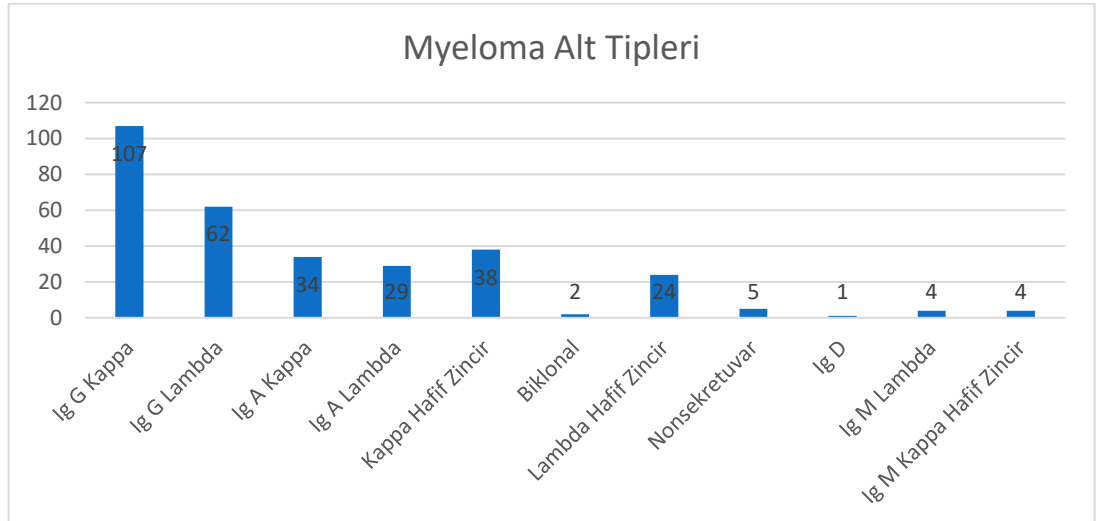


Grafik 4. Bantlama sonuçlarının dağılımını gösteren grafik.

4.6. Myelom Alt Grupları

Çalışmamızda 310 hastanın serum ve idrar protein elektroforezi değerlendirildiğinde 171 hasta (% 55,2) IgG, 61 hasta (% 19,7) IgA, 62 hasta (% 20) hafif zincir myelomu olarak saptandı. 16 hasta (% 5,2) ise diğerleri şeklinde hesaplandı (**Tablo 14**)

Hastaların serum immünelektroforez sonuçlarına göre MM alt gruplarını belirledik. (**Grafik 5**).



Grafik 5. MM Alt Tipleri

Tablo 14. MM Grup dağılımı

Multiple Myelom Gruplandırma		
	Sayı	(%)
Ig G	171	55,2
Ig A	61	19,7
Hafif zincir	62	20,0
Diğer	16	5,2

4.7. Görüntüleme Bulguları

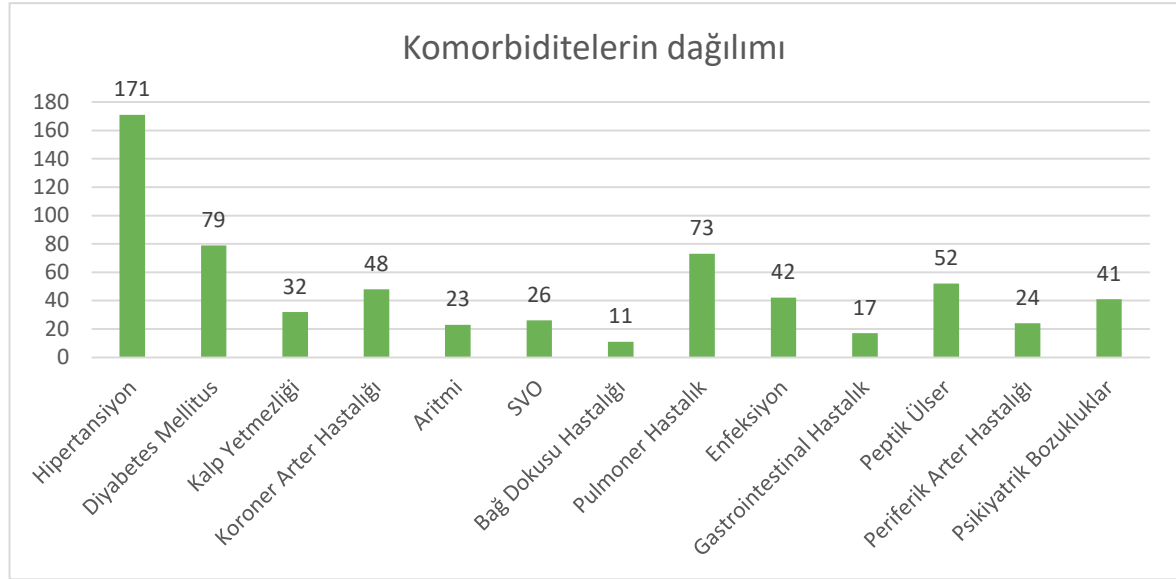
Hastaların tamamına direkt grafi ile değerlendirme yapılır iken % 60' ına PET-BT, % 43.9' una BMD-DEXA, % 35.8' ine ise MRG çekildiği saptandı. Direkt grafi çekilen hastaların 221 (%71.3)' inde litik lezyon saptandı. PET-BT çekilen 186 hastadan 151 (% 81.2)' inde litik lezyon saptandığı, 124 (% 40) hastada ise PET-BT çekilmediği saptandı. BMD-DEXA görüntüleme yapılan 136 hastadan 113 (% 83.02)' ünde osteoporoz ile uyumlu bulgular saptandı. MRG çekilen 111 hastadan 107 (% 96.4)' sinde fraktür ve eşlik eden hipointens lezyonlar saptandı (**Tablo 15**).

Tablo 15. Hastalara yapılan görüntüleme tetkiklerinin dağılımını gösteren tablo.

Görüntüleme Yöntemi	Bulgu	n(%)
PET-BT		
	Litik lezyon (+)	151 (48.7)
	Litik Lezyon (-)	35 (11.3)
	Çekilmemiş	124 (40)
BMD-DEXA		
	Osteoporoz (+)	113 (36.5)
	Osteoporoz (-)	23 (7.4)
	Çekilmemiş	174 (56.1)
Direkt Grafi		
	Litik Lezyon (+)	221 (71.3)
	Litik Lezyon (-)	89 (28.7)
MRG		
	Fraktür, hipointens lezyon (+)	107 (34.5)
	Fraktür, hipointens lezyon (-)	4 (1.3)
	Çekilmemiş	199 4.2)

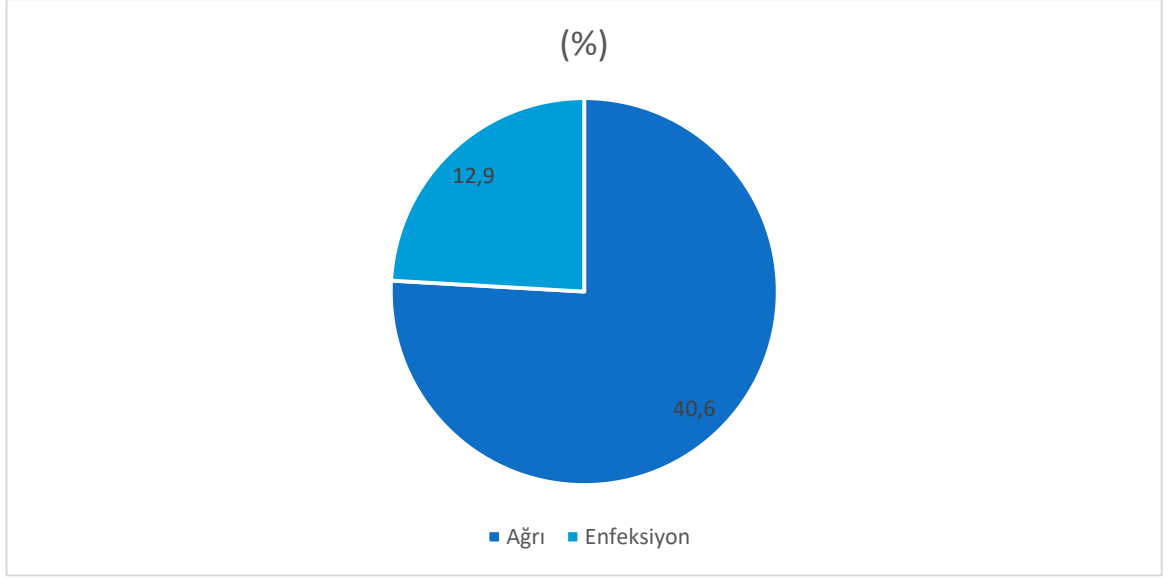
4.8. Komorbidite Durumu

Hastalar komorbidite varlığı durumuna göre değerlendirildi. Hastalarda en sık görülen komorbidite hipertansiyon (% 54.8) olmakla birlikte hastaların 74 (% 23.9)' ünde diyabetes mellitus, 59 (% 19)' unda solunum sistemi ilişkili hastalıklar ve 17 (% 5.5)' sinde ise gastrointestinal sistem ilişkili hastalıklar olduğu saptandı (**Grafik 6**).



Grafik 6. Komorbiditelerin dağılım grafiği.

Hastaların kliniğe ilk başvuru anında tanımladıkları ve saptanan bulgular değerlendirildiğinde ise hastaların 126 (% 40.6)' sının ağrı ile başvurduğu ve 40 (% 12.9) hastada başvuru anında enfeksiyon tablosu olduğu saptandı (**Grafik 7**).



Grafik 7. Hastaların başvuruları sırasında ilk şikayetleri.

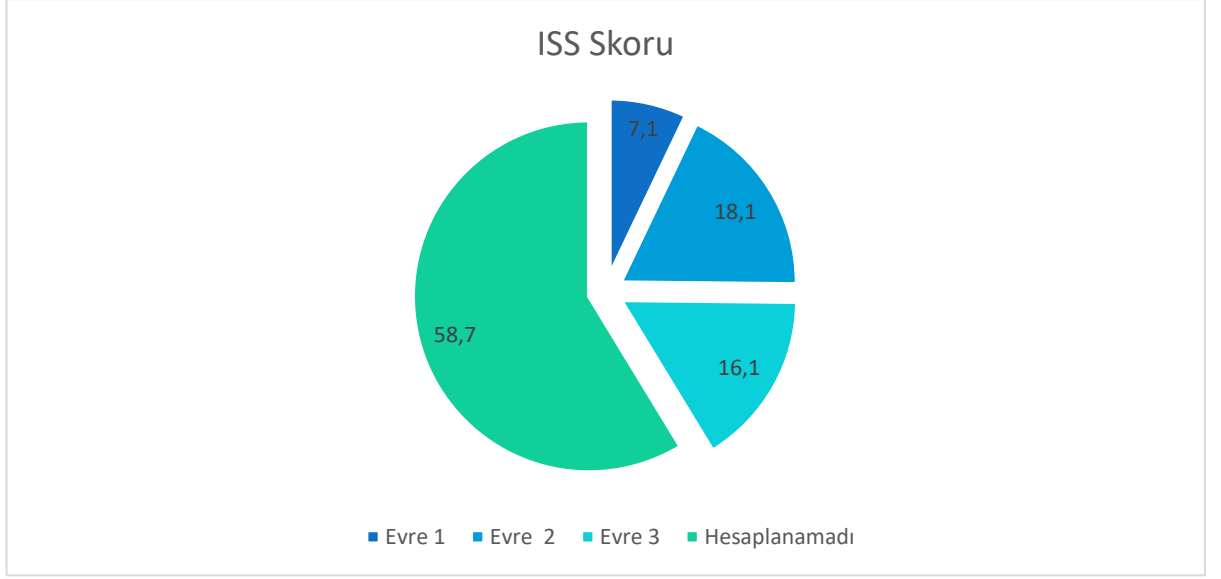
4.9. Komorbidite Skorları

4.9.1. ISS Sonuçları

Hastalar ISS skor dağılımına göre değerlendirildi. Hastalardan 22 (% 7.1)' sinin evre 1, 56 (% 18.1)' sinin evre 2, 50 (% 16.1)' sinin evre 3 ISS skoruna sahip olduğu saptanmakla birlikte 182 (% 58.7) hastanın ISS skoru mevcut veriler dahilinde hesaplanamadı (**Tablo 16** ve **Grafik 8**).

Tablo 16. ISS sonuçlarının dağılımı.

ISS Skoru	Sayı	(%)
Evre 1	22	7.1
Evre 2	56	18.1
Evre 3	50	16.1
Hesaplanamadı	182	58.7



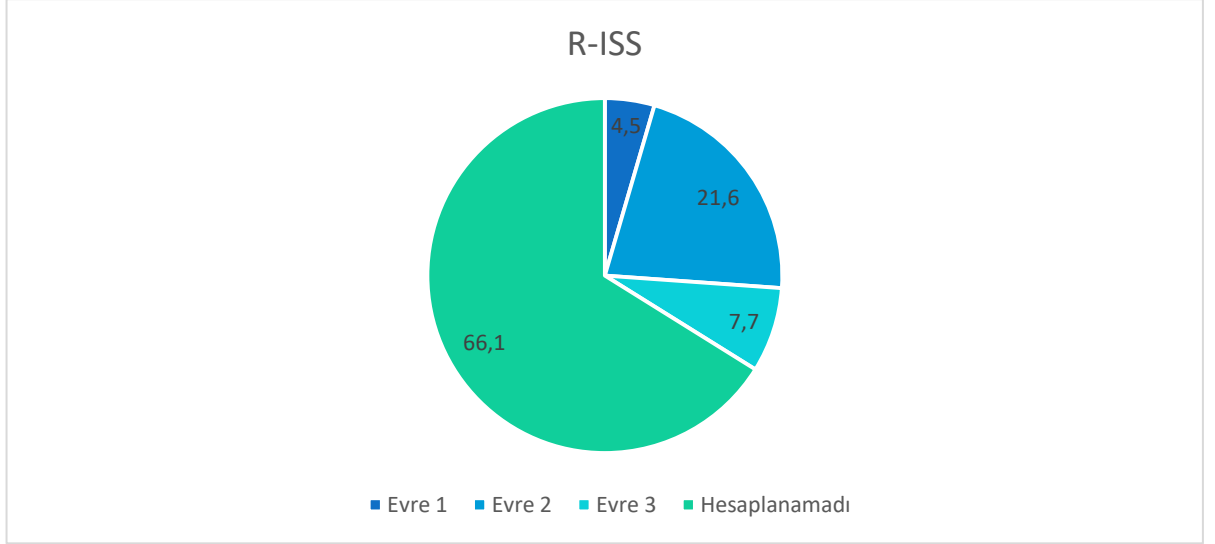
Grafik 8. ISS skorlarının dağılımını gösteren grafik.

4.10. R-ISS Sonuçları

Hastalar R-ISS skor dağılımına göre değerlendirildi. Hastalardan 14 (% 4.5)' ünün evre 1, 67 (% 21.6)' sinin evre 2, 24 (% 7.7)' ünün evre 3 R-ISS skoruna sahip olduğu saptanmakla birlikte 205 (% 66.1) hastanın R-ISS skoru mevcut veriler dahilinde hesaplanamadı (**Tablo 17 ve Grafik 9**).

Tablo 17. R-ISS skor dağılımını gösteren tablo.

R-ISS Skoru	Sayı	(%)
Evre 1	14	4.5
Evre 2	67	21.6
Evre 3	24	7.7
Hesaplanamadı	205	66.1



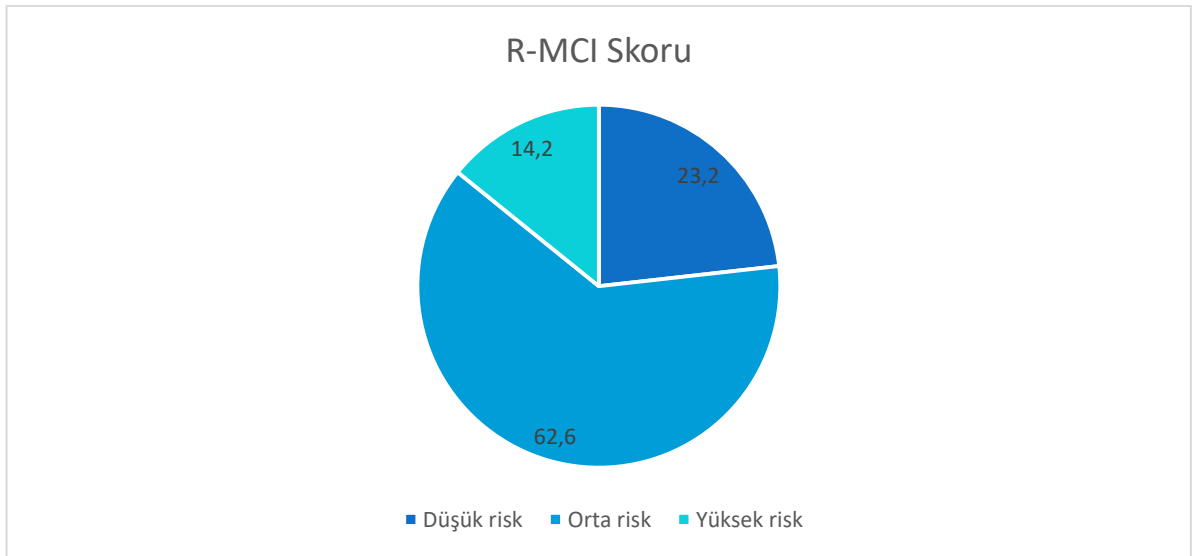
Grafik 9. R-ISS skor dağılımını gösteren grafik.

4.10.1. R-MCI Sonuçları

Hastalar R-MCI skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak üç gruba ayrıldı. Hastalardan 72 (% 23.2)' si düşük riskli, 194 (% 62.6)' si orta riskli ve 44 (% 14.2)' ü yüksek riskli R-MCI skorlarına sahipti (**Tablo 18 ve Grafik 10**).

Tablo 18. R-MCI skorlarının dağılımını gösteren tablo.

R-MCI Skoru	Sayı	(%)
Düşük risk	72	23.2
Orta risk	194	62.6
Yüksek risk	44	14.2



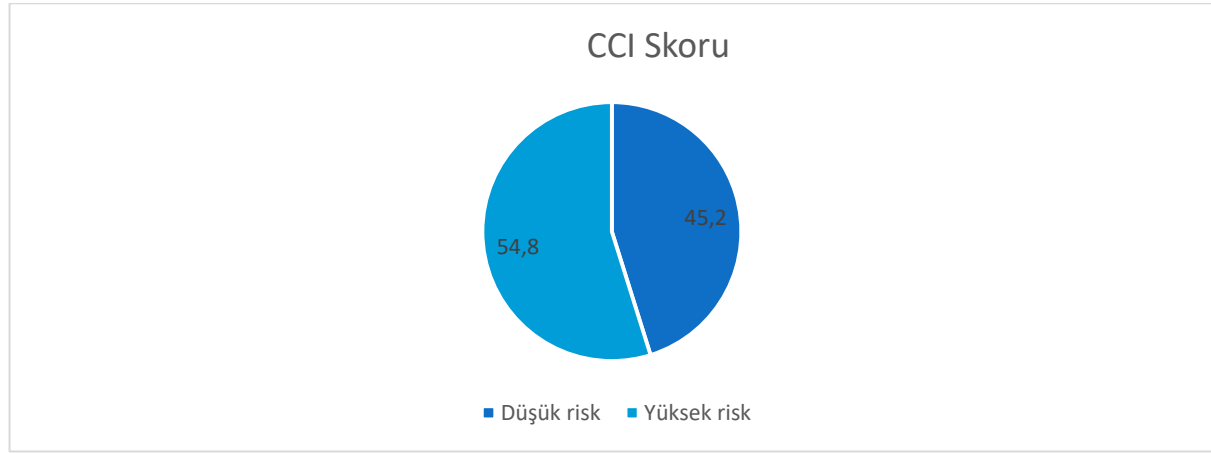
Grafik 10. R-MCI skorlarının dağılımını gösteren tablo.

4.10.2. CCI Sonuçları

Hastalar CCI skoruna göre düşük ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalardan 140 (%45.2)'ı düşük riskli saptanmakla birlikte 170 (%54.8)'i yüksek riskli CCI skorlarına sahipti (**Tablo 19 ve Grafik 11**).

Tablo 19. CCI skoruna göre risk dağılımı.

CCI Skoru	Sayı	(%)
Düşük risk	140	45.2
Yüksek risk	170	54.8



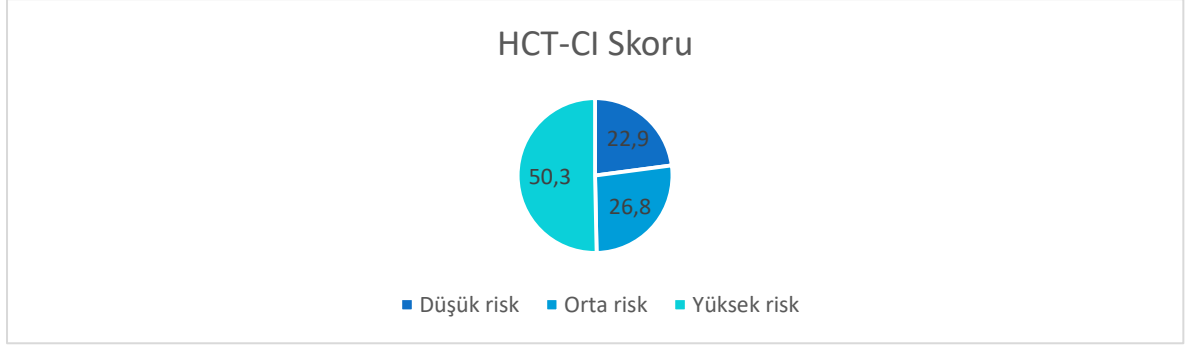
Grafik 11. CCI skoruna göre risk dağılımını gösteren grafik.

4.10.3. HCT-CI Sonuçları

Hastalar HCT-CI skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak üç gruba ayrıldı. Hastalardan 71 (% 22.9)' si düşük riskli, 83 (% 26.8)' ü orta riskli ve 156 (% 50.3)' ü yüksek riskli HCT-CI skorlarına sahipti (**Tablo 20 ve Grafik 12**).

Tablo 20. HCT-CI sonuçlarına göre risk dağılımını gösteren tablo.

HCT-CI Skoru	Sayı	(%)
Düşük risk	71	22.9
Orta risk	83	26.8
Yüksek risk	156	50.3



Grafik 12. HCT-CI sonuçlarına göre risk dağılımını gösteren grafik.

4.11. Eş zamanlı malignite

Hastalar MM tanısı sırasında eş zamanlı kanser varlığı açısından değerlendirildi. Hastaların üçünde (% 1) prostat malignitesi, ikisinde (% 0.6) meme malign neoplazmı saptanmakla birlikte bir (% 0.3) hastada KLL, bir (% 0.3) hastada metastatik meme kanseri ve bir (% 0.3) hastada ise endometrium malign neoplazmı saptandı (Tablo 21 ve Grafik 13).

Tablo 21. Hastalarda tanı anında sekonder malignite durumu.

Tanı anında sekonder malignite	Sayı	(%)
Prostat kanseri	3	1
KLL	1	0.3
Metastatik Meme Kanser	1	0.3
Meme Malign Neoplazmı	2	0.6
Endometrium Kanser	1	0.3



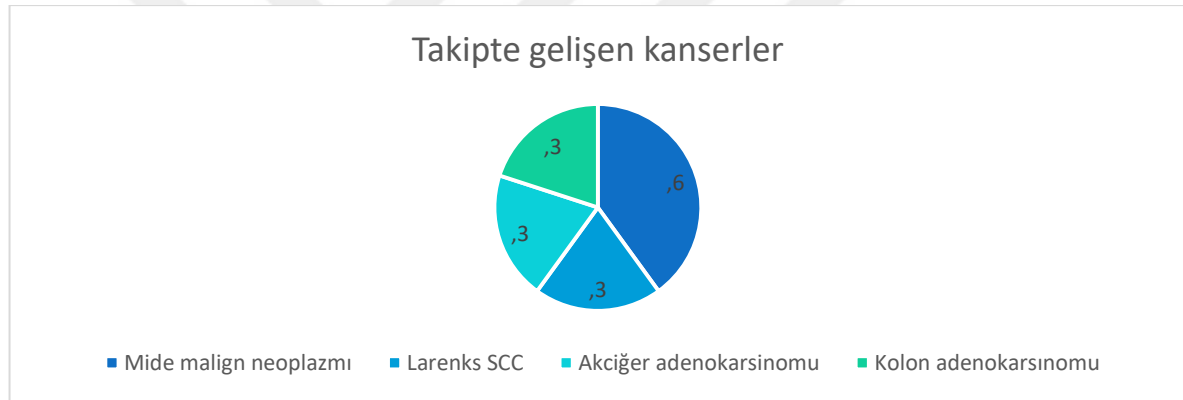
Grafik 13. Hastalarda tanı anında sekonder malignite dağılımını gösteren grafik.

4.12. Hastaların takibi sırasında gelişen sekonder maligniteler

Hastalar MM tanısının ardından takipte kanser gelişimi açısından değerlendirildi. Hastalardan ikisinde (% 0.6) mide malign neoplazmı saptanır iken bir (% 0.3) hastada larenks SCC, bir (% 0.3) hastada akciğer adenokarsinomu ve bir (% 0.3) hastada ise kolon adenokarsinomu geliştiği saptandı (Tablo 22 ve Grafik 14).

Tablo 22. Hastaların takibinde sekonder malignite dağılımını gösteren tablo.

Takipte yeni gelişen malignite	Sayı	(%)
Mide malign neoplazmı	2	0.6
Larenks skuamöz hücreli kanser	1	0.3
Akciğer adenokarsinomu	1	0.3
Kolon adenokarsinomu	1	0.3



Grafik 14. Hastaların takibinde sekonder malignite dağılımını gösteren tablo.

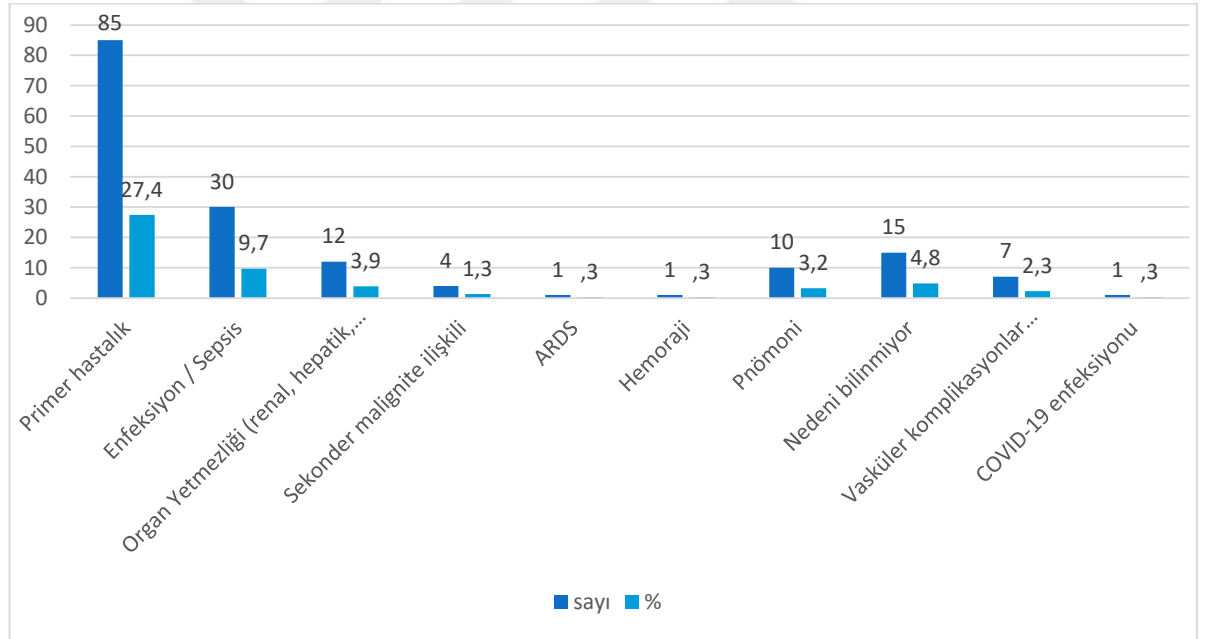
4.13. Mortalite

Hastaların takip sürecinde genel sağkalım ortalamaları değerlendirildiğinde ise 145 (% 46.8) hastanın yaşadığı, 165 (% 53.2) hastanın ise takipte öldüğü saptandı.

Hastaların ölüm nedenleri değerlendirildiğinde 85 (% 27.4) hastanın myelom ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, 30 (% 9.7) hastanın enfeksiyon/sepsis, 10 (% 3.2) hastanın pnömoni, 12 (% 3.9) hastanın çoklu organ yetmezliği nedeni ile öldüğü saptandı. Ayrıca çalışmanın yapıldığı dönemde ortaya çıkan Sars-CoV-2 (Covid-19) enfeksiyonu nedeni ile bir (% 0.3) hastamız öldü (Tablo 23 ve Grafik 15).

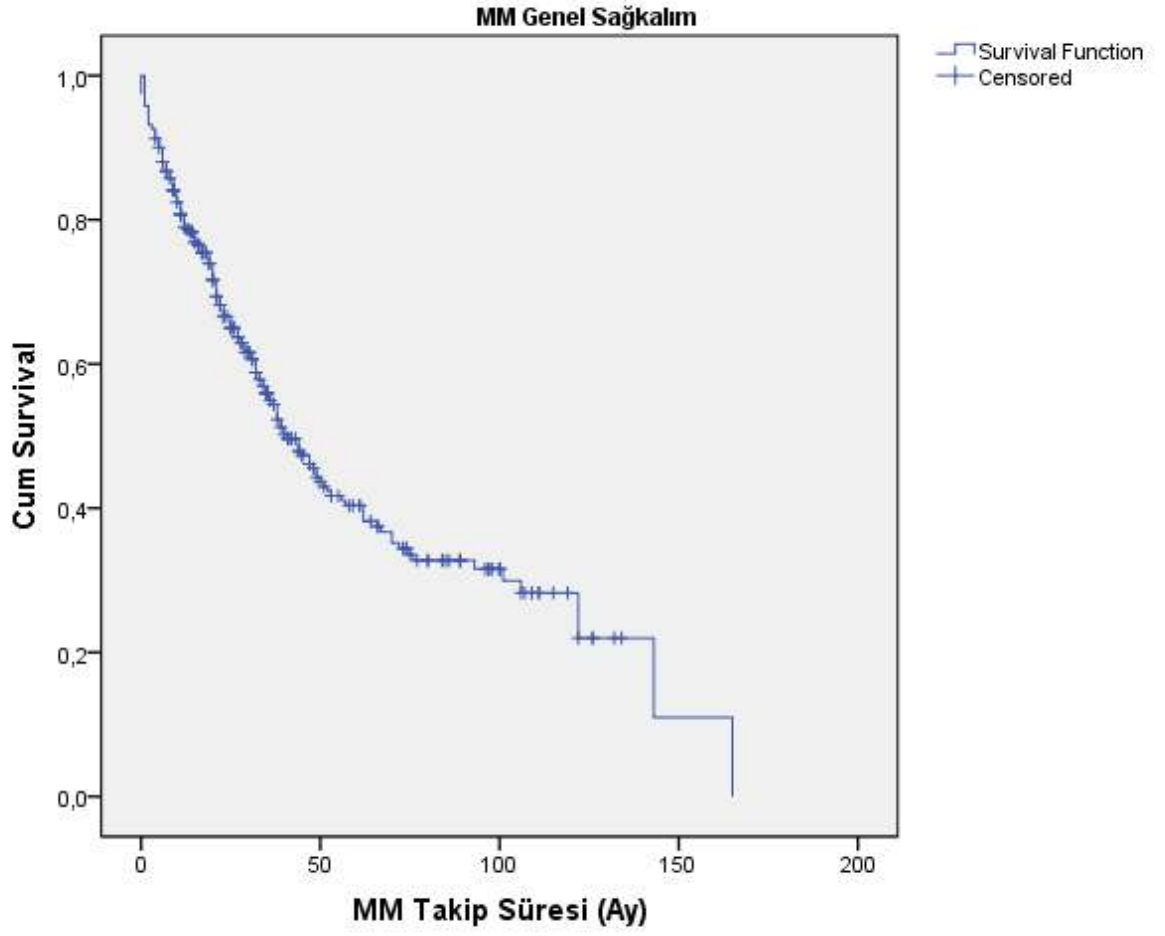
Tablo 23. Hastaların sağkalım durumları ve ölüm nedenlerinin dağılımı.

Sağkalım	Sayı	(%)
Yaşıyor	145	46.8
Eksitus	165	53.2
Ölüm Nedeni		(%)
Primer hastalık	85	27.4
Enfeksiyon / Sepsis	30	9.7
Organ Yetmezliği (renal, hepatik, kardiyak)	12	3.9
Sekonder malignite ilişkili	4	1.3
ARDS	1	0.3
Hemoraji	1	0.3
Pnömoni	10	3.2
Nedeni bilinmiyor	15	4.8
Vasküler komplikasyonlar (SVO,tromboemboli)	7	2.3
COVID-19 enfeksiyonu	1	0.3



Grafik 15. Hastaların ölüm nedenlerinin dağılımı.

4.14. Sağkalım Analizi

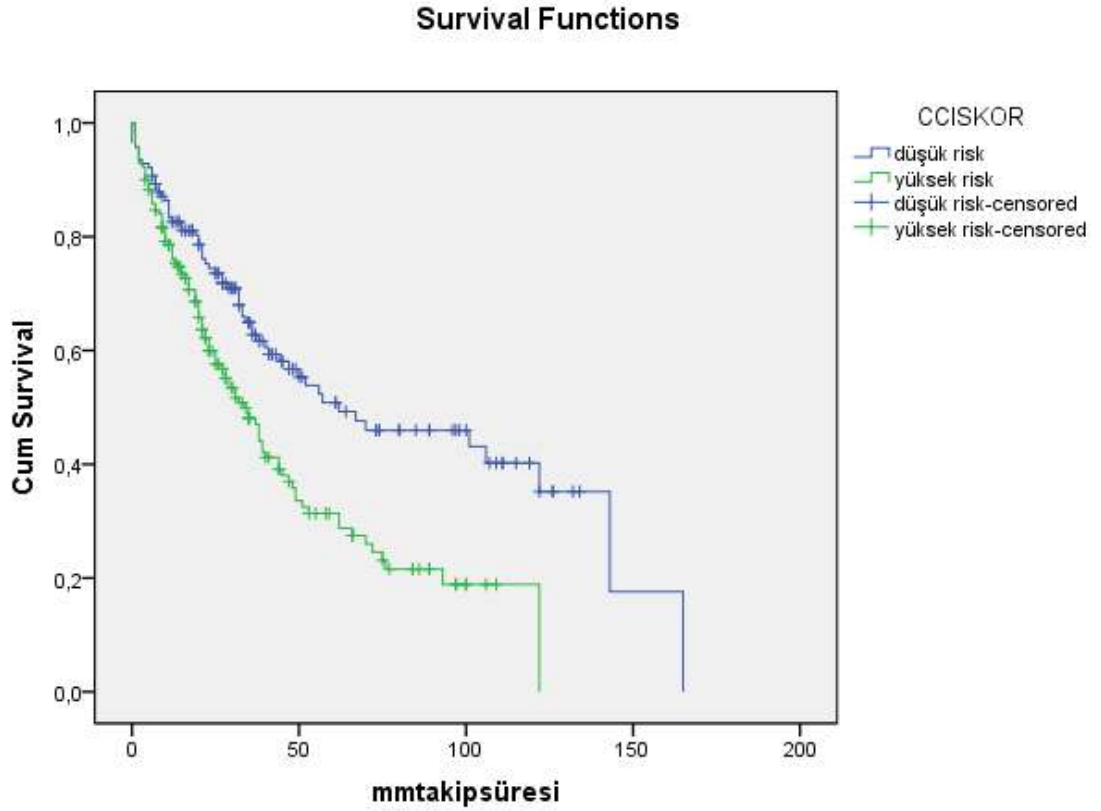


Grafik 16. MM tanılı hastaların takipleri süresince genel sağkalım grafiği.

Yukarıda MM tanılı hastaların takipleri süresince sağkalımını değerlendiren grafik mevcuttur (**Grafik 16**).

4.14.1. CCI Skoruna Göre Sağkalım

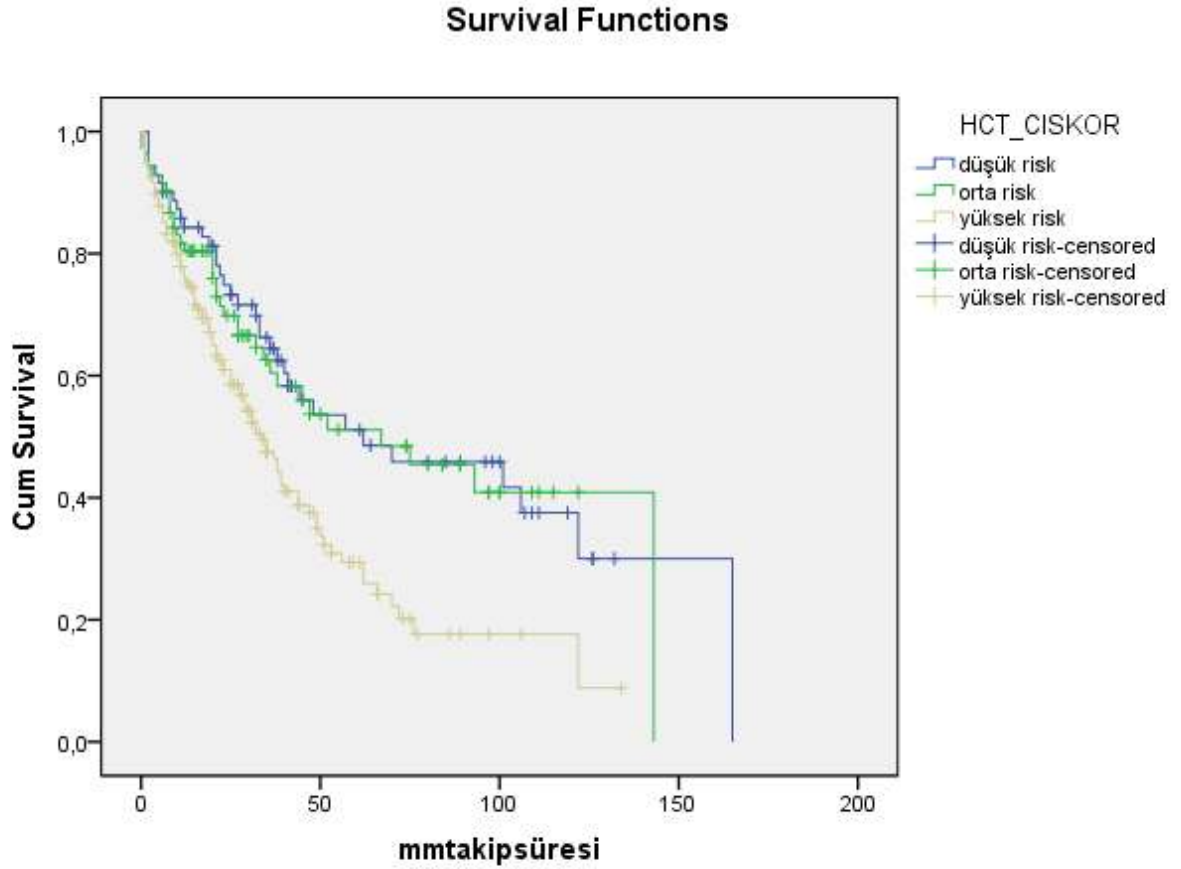
MM tanılı hastaların takipleri süresince sağkalım CCI skorlarına göre düşük ve yüksek risk gruplarının değerlendirildiği grafik mevcuttur. Düşük riskli grupta sağkalım durumunun daha iyi olduğu saptanmıştır ($p<0.001$) (**Grafik 17**).



Grafik 17. CCI skoruna göre sağkalım grafiği.

4.14.2. HCT-CI Skoruna Göre Sağkalım

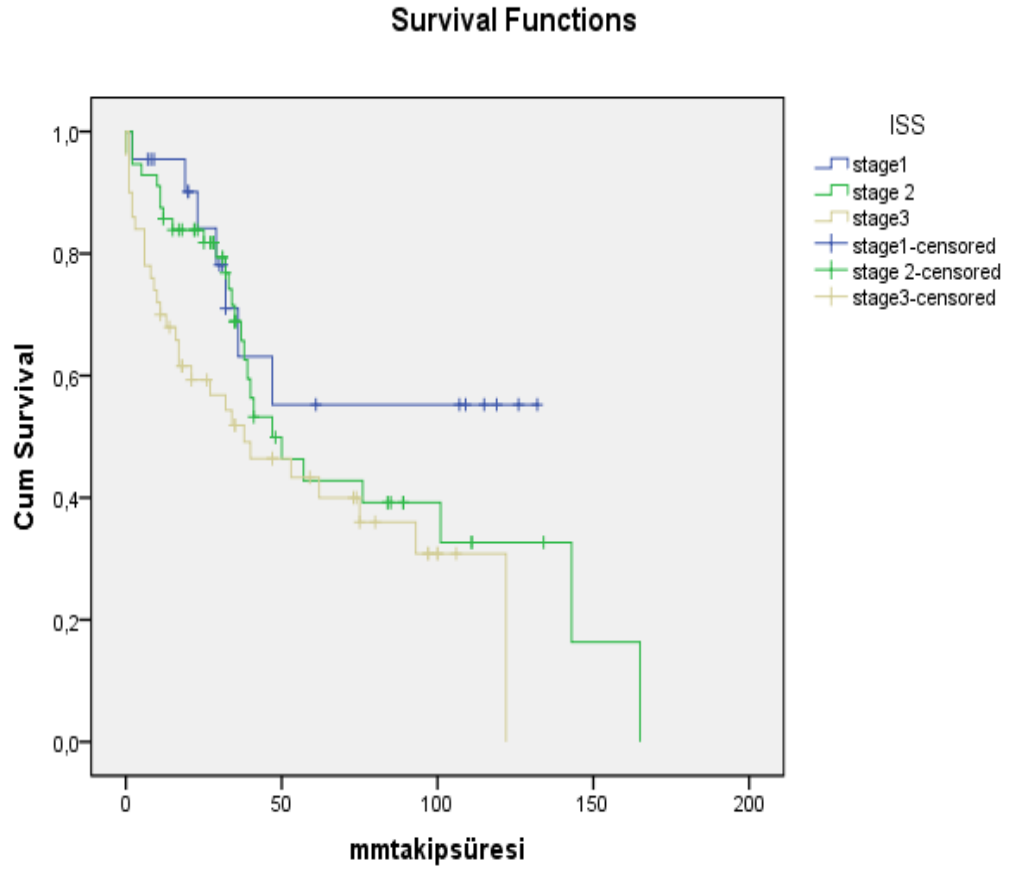
MM tanılı hastaların takipleri süresince sağkalım durumunun HCT-CI skorlarına göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarının değerlendirildiği grafik mevcuttur. Düşük riskli grupta sağkalım durumunun daha iyi olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (**Grafik 18**).



Grafik 18. HCT-CI skoruna göre sağkalım grafiği.

4.14.3. ISS Skoruna Göre Sağkalım

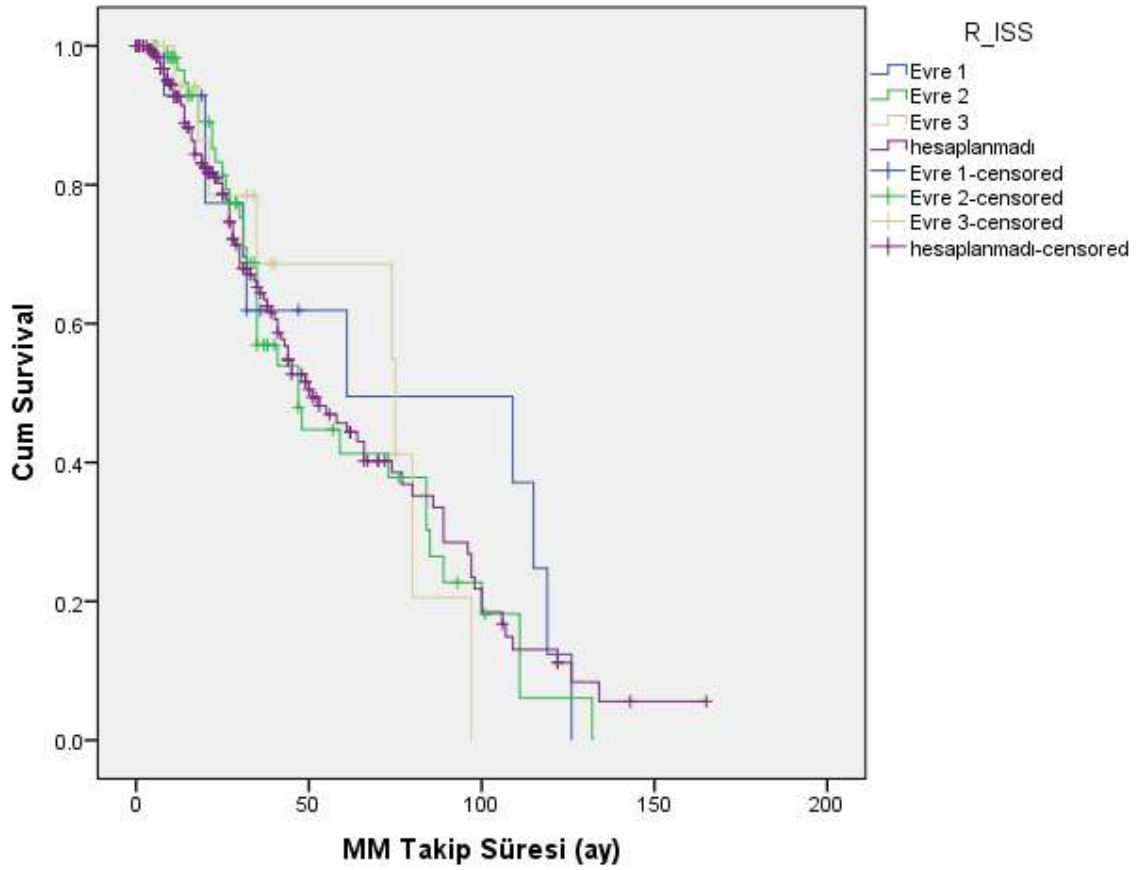
MM tanılı hastaların takipleri süresince sağkalım durumunun ISS evrelerine göre gruplarının değerlendirildiği grafik mevcuttur. ISS evreleri arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p>0.05$) (**Grafik 19**).



Grafik 19. ISS risk gruplarına göre sağkalım grafiği.

4.14.4. R-ISS Skoruna Göre Sağkalım

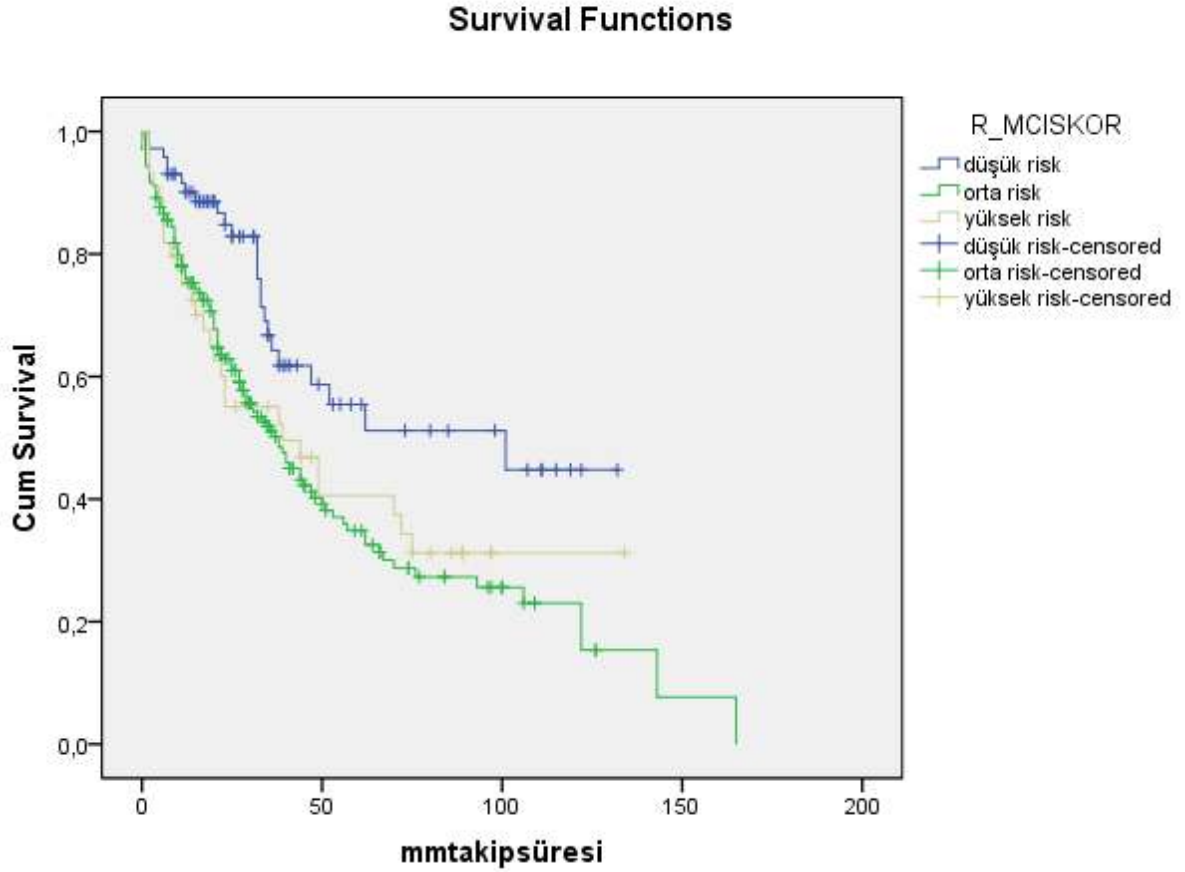
MM tanılı hastaların takipleri süresince sağkalım durumunun R-ISS evrelerine göre gruplarının değerlendirildiği grafik mevcuttur. R- ISS evreleri arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p>0.05$) (**Grafik 20**).



Grafik 20. R-ISS risk gruplarına göre sağkalım grafiği.

4.14.5. R-MCI Skoruna göre sağkalım durumu

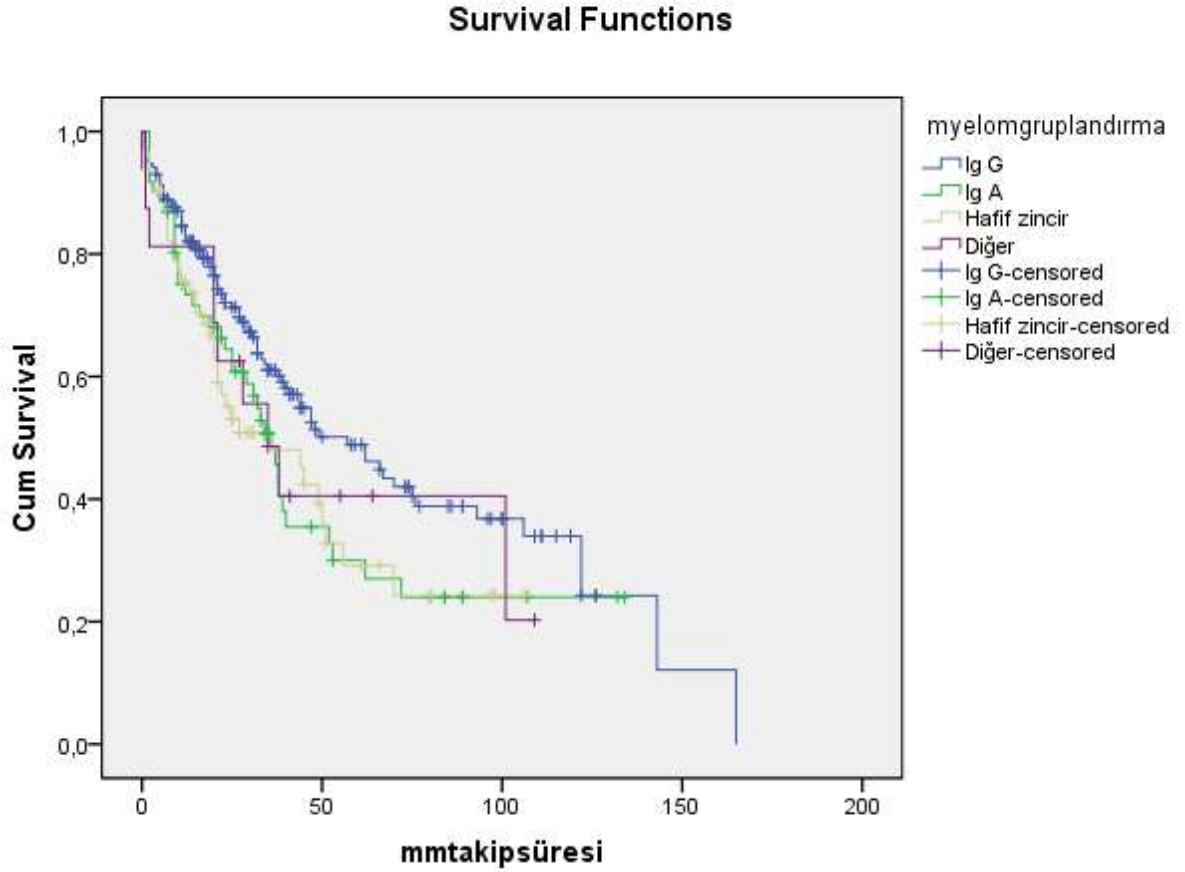
MM tanılı hastaların takipleri süresince sağkalım durumunun R-MCI skorlarına göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarının değerlendirildiği grafik mevcuttur. Düşük riskli grupta sağkalım durumunun daha iyi olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (**Grafik 21**).



Grafik 21. R-MCI risk gruplarına göre sağkalım grafiği.

4.14.6. Myelom Alt Tiplerine Göre Sağkalım

MM tanılı hastaların takipleri süresince sağkalım durumunun myelom alt grup hastalıklarına göre değerlendirildiği grafik mevcuttur. Hastalık alt grupları arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p>0.05$) (**Grafik 22**).



Grafik 22. MM alt tanı gruplarına göre sağkalım grafiği

5. TARTIŞMA

Son iki dekadda MM tanılı hastalarda sağkalım önemli ölçüde artmıştır. Bu cesaret verici gelişme, daha derin biyolojik içgörüler, daha erken tanıya götüren daha hassas tanı testlerinin uygulanması, daha etkili tedavilere erişim (DNA alkilleyiciler, glukokortikoidler, IMiD'ler ve proteazom inhibitörleri) ve artan destekleyici bakım önlemleri ile sağlanmıştır.

Genel olarak, herhangi bir komorbidite varlığının kanser hastalarının genel sağlık durumlarını, fiziksel durumlarını ve sağkalım sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle, artan sayıda yaşlı hastalar nedeni ile, tedavi kararlarını yönetmek için hastalardaki komorbidite varlığı, günlük yaşam aktivitelerini sınırlandıran faktörler ve tedavi ilişkili yan etki risklerinin öngörülmesi için güvenilir değerlendirme araçları gereklidir (150).

Yeni tedavi seçenekleri sağkalımı artırsa da MM tam olarak kür edilemeyen hematolojik malignite olmaya devam etmektedir. Bu konudaki en önemli zorluk ise birçok klinik çalışmalardan elde edilen verilerin MM gerçek yaşam popülasyonundaki uygulama sonuçlarını değerlendirme konusu ile ilgilidir (151).

MM hastalarında nüks (progresyon) sık görülen bir problemdir ve hastaların hemen hepsi nüks adaydır. Yapılan bir çalışmada OKİT yapılan MM hastalarında yaklaşık 9 yıllık bir takip sonrası (103 ay) nüksün (progresyonun) genelde ilk 40 ayda olduğu, nakil sonrası ortalama ömrün 78 ay olduğu ve nakil sonrası takiplerde mortalitenin % 56 olduğu gösterilmiş; hastaların sadece % 21' inde hastalıksız sağ kalım olduğu görülmüştür (152).

MM insidansı yaşla birlikte artar ve genel olarak popülasyonun uzun süreli hayatta kalması, gelecekte ileri yaş MM hastalarının sayısının artmasına yol açacaktır (153). Komorbidite sıklığı yaşlanma ile ilişkilidir ve özellikle yaşlıları kemoterapi ilişkili toksisiteye karşı savunmasız hale getirir.

Bu nedenle önemli bir konu, bu hastalar için en uygun tedaviyi seçmektir (154). Yaşlıların savunmasızlığına dair artan farkındalık, komorbid durumları olan hastalarda tedavinin doz ayarlaması için önerilere neden olmuştur (155). Bilinen komorbiditesi olan hastalar, komorbiditesi olmayan hastalara göre artmış mortaliteye sahiptir [HR 1.6 (1.5-1.8)] (156). Komorbiditenin sağkalım üzerindeki olumsuz prognostik etkisi karmaşıktır. Komorbiditeler, bağımsız olarak ölüm riskini artırabilir veya iyi bilinen MM risk faktörlerine katkıda bulunabilir. Örneğin, ciddi enfeksiyon veya venöz tromboembolik olaylar ölüm riskini daha da artırabilir. Ek olarak, komorbidite MM tedavi seçimini etkileyerek dolaylı olarak prognozu etkileyebilir ve daha sık doz azaltılmasına neden olabilir (157).

MM yaş ortalaması çalışmalar arasında farklılıklar göstermekle birlikte 6. ve 7. dekada görülmektedir (158). Hastaların % 37' si 65 yaş altında; yalnızca % 2' si 40 yaş altında tanı almaktadır. 30 yaşın altında ise % 0.02 ile % 0.3 gibi çok düşük oranlarda bildirilmektedir (159). Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık gözlenmektedir. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 65.1 ± 10.54 yıl olup hastaların % 53,5' i erkek cinsiyette saptanmış olup çalışmamız bu açıdan literatür ile uyum göstermektedir. MM tanısından sonra sağkalım beklentisi gittikçe artma eğilimi göstermektedir. En önemlisi, son on yılda hayatta kalma oranları, büyük olasılıkla OKİT ile başlayan etkili tedavi başarısına bağlı olarak genel popülasyon için önemli ölçüde iyileşmiştir (160).

Proteozom inhibitörleri ve immünmodülatör ilaçların hastalıkta kullanıma girmesi ile birlikte MM için 5 yıllık genel sağkalım % 25-34' ten % 49-56' lara kadar yükselmiştir. Günümüzde ise özellikle MM tedavisi konusunda uzmanlaşmış merkezlerden 7 yılı aşan sağkalım süreleri bildirilmektedir. Çalışmamızda da hastaların tanı sonrasında ortalama takip süresi yaklaşık 5,5 yıl olmakla birlikte en uzun süreli hasta takibinin 160 (~13,3 yıl) ay olduğu saptandı.

Anemi, MM tanılı hastalarda ciddi ve yaygın bir komplikasyondur (161). Kİ' nin infiltrasyonu anemi, nötropeni ve trombositopeniye neden olur. Anemi, çoğunlukla normokrom ve normositik, hastaların yaklaşık % 70' inde görülür. Kyle ve ark. (162) MM tanısı yeni konan 1027 hastanın % 73' ünde anemi ($Hb \leq 12$ g / dL) bildirmişlerdir. Anormal demir kullanımı, uygun olmayan düşük serum eritropoietin (EPO) seviyeleri, EPO' ya Kİ yanıtında azalma, hemoliz ve Kİ tutulumu dahil olmak üzere MM tanılı hastalarda anemiye neden olabilir (163). Bununla birlikte, sitotoksik ajanlarla tedavi de anemiye neden olabilir veya bu durum daha da şiddetlenebilir.

Birincisi, genel olarak kanser hastalarında olduğu gibi, MM hastalarında anemi yorgunluğa, nefes darlığına, kardiyovasküler komplikasyonlara, bilişsel işlev bozukluğuna ve hastaların fiziksel durumunu, fonksiyonel kapasitesini ve ardından genel yaşam kalitelerini olumsuz etkileyen diğer semptomlara yol açabilir. Çalışmalar, MM ile yaşayan ve düzeltilmemiş anemisi olan hastaların kötü bir yaşam kalitesine sahip olduğunu göstermiştir (164). Ayrıca anemi tedavi sürecinde hastanın kompiyansında bozulmaya neden olarak daha kötü hasta sonlanımı ve genel sağkalımda azalmaya katkıda bulunabilir (164). Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki ortalama Hb, Plt, Lökosit düzeyleri Hussain ve ark. (165) ve Diwan ve ark. (166) çalışmasına benzer şekilde saptandı. Ayrıca çalışmamızda ortalama serum $\beta 2$ -mikroglobulin düzeyi 3.51 ± 2.49 mg/dL saptanır iken Kİ plazma hücresi oranı 25.82 ± 20.11 (%) olarak saptandı.

Hiperkalsemi hastaların % 25' inde başvuru sırasında görülür ve kemik rezorpsiyonunun bir sonucudur; akut konfüzyon, dehidrasyon ve komaya yol açabilir. Ayrıca hafif zincirlerin atılımı, böbreklerin distal tübulüsü üzerinde toksik bir etkiye sahiptir ve teşhis sırasında hastaların yaklaşık % 20-25' inde böbrek yetmezliği mevcuttur ve akut diyaliz ihtiyacına yol açabilir (167). Bu nedenle MM hastalarının yaklaşık yarısında başvuru sırasında böbrek yetmezliği mevcuttur ve bu durum doğrudan artmış mortalite ile ilişkilidir.

Eş zamanlı böbrek hastalığının varlığı, MM tedavi seçeneklerini ve kök hücre nakli uygunluğunu sınırlar (168).

Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama eGFR düzeyi 58.8 ± 30.5 mL/min/1.73m² ve ortalama serum kreatinin düzeyi 1.68 ± 1.55 mg/dL saptandı. Bu sonuçların benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip olan normal toplum ortalamasından oldukça düşük olduğu saptandı (169).

Yakın dönemde yapılan IFM 2009 çalışmasında VRD indüksiyonu uygulanan hastalarda erken ve geciktirilmiş OKİT karşılaştırılmış ve erken nakil uygulanan hastalarda hem minimal kalıntı hastalık oranının daha yüksek olduğu hem de progresyonsuz sağkalımın uzadığı gösterilebilmiştir (170). Etkin kurtarma tedavileri ve yine geciktirilmiş OKİT yardımı ile genel sağkalımda farklılık gözlenmese de uygun hastalarda 4-6 siklus indüksiyon tedavisi sonrası OKİT standart tedavi ilkesi olarak önerilmektedir (127). Çalışmamızda MM tanılı hastaların tanı sonrasında OKİT uygulamasına kadar geçen süresinin ortalama 7.46 ± 6.12 ay olduğu; OKİT sonrası nüksün ise ortalama 24.64 ± 29.91 ay sonra gerçekleştiği saptandı.

Kromozom 13' ün monozomisi ve uzun kolundaki delesyonlar, t (4; 14) ve del (17p) gibi diğer HRA' nın potansiyel karıştırıcı etkisi ortaya çıkmadan önce karyotip ile tanımlandığında çok sayıda çalışmada olumsuz prognostik faktörler olarak kabul edilmiştir (72,171). Govindasamy ve ark. (69) yeni tanı almış 215 MM hastasında yaptığı çalışmada ise hastaların % 10.7' sinde 13q delesyonu olduğunu saptamıştır. Binder ve ark. (72) ise yeni tanı almış 1181 MM hastasında yaptığı çalışmada 73 (% 6) hastada 13q delesyonu saptanmakla birlikte 411 hastada monozomi 13, dokuz hastada ise 13q delesyonu ile monozomi 13 birlikte görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalardan % 32.9' unun normal karyotipe sahip olduğu, % 10.3 'ünde hipodiploidi ve % 0.6' sında ise hiperdiploidi olduğu saptandı. Bununla birlikte hastaların % 25.8' inde metafazın elde

edilemediği ve % 30.3 hastada bantlama sonucunun bulunmadığı saptandı. Çalışmamızdaki hastalar delesyon ve translokasyon durumları açısından değerlendirildi. Hastaların % 5.2' sinde del13q mutasyonu, % 4.5' inde 17p delesyonu olduğu saptandı. Hastaların % 1' inde t(11;14) ve t(4;14) translokasyonu saptanır iken % 0.6' sında ise 1q amplifikasyonu olduğu saptandı.

Tıbbi görüntüleme, tanı ve ilk evreleme için olduğu kadar, MM' nin diğer monoklonal plazma hücre hastalıklarından ayrılması için de çok önemlidir. Düşük duyarlılık, sınırlı özgüllük ve ekstraosseöz lezyonları tespit edememe gibi bilinen sınırlamalara rağmen, konvansiyonel radyografi, geniş kullanılabilirliği ve düşük maliyetleri nedeniyle MM teşhisi için hala referans standardı olarak kabul edilmektedir. Kliniğimizde de MM tanı ve tedavi yönetiminde tüm hastalarda kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde direkt konvansiyonel grafileri kullanmaktayız.

Konvansiyonel radyografinin yanı sıra, tüm vücut düşük doz BT, tüm vücut MRI ve 18F-FDG PET/BT gibi daha yeni kesitsel görüntüleme yöntemleri MM kemik ve kemik dışı belirtilerinin teşhisi için mevcuttur. Bazı araştırmacılar MM hastalarının doğru değerlendirilmesi, intraosseöz ve ekstraosseöz lezyonlarının daha duyarlı bir şekilde iyonizan radyasyon kullanılmadan gösterilebilmesi için tüm vücut MR görüntülemeyi önermektedir (172). MRG' de iki veya daha fazla fokal lezyon, MM için tanımlayıcı bir biyobelirteç olarak kabul edilir. Şüpheli litik lezyonların ve kemik stabilitesinin ortaya konulması gereken durumlarda ise BT görüntüleme yapılması da önerilmektedir (173).

18F-FDG PET/BT, bağımsız bir prognostik faktör olduğu bilinen ekstremiteler hastalığının varlığını değerlendirmek için önemlidir (Öneri düzeyi: Derece 1B) (174). MRI, PET-CT ve tüm vücut BT' nin entegrasyonu her zaman deneyim, disiplinler arası fikir birliği ve yansıma gerektirir iken kan, idrar ve Kİ sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi gerekir (172–174). Çalışmamızda yer alan hastaların tamamına direkt grafi ile

değerlendirme yapıldığı saptanın iken % 60' ına 18F-FDG PET-BT ve % 35.8' ine MRG çekildiği saptandı. Hastalarımızda 18F-FDG PET-BT ve MRG çekim endikasyonları hasta özelinde değerlendirilmekte ve rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca konvansiyonel görüntülemeye ek olarak yapılan görüntüleme yöntemleri tanı ve tedaviye olumlu şekilde katkı yaptığı klinik izlemimizde de gözlenmiştir. Çalışmamızda direkt grafi çekilen hastaların 221 (% 71.3)' inde litik lezyon saptandı. Hastaların tamamına direkt grafi ile değerlendirme yapılır iken % 60' ına PET-BT, % 43.9' una BMD-DEXA, % 35.8' ine ise MRG çekildiği saptandı. Direkt grafi çekilen hastaların 221 (% 71.3)' inde litik lezyon saptandı. PET-BT çekilen 186 hastadan 151 (% 81.2)' inde litik lezyon saptandığı, 124 (% 40) hastada ise PET-BT çekilmediği saptandı. BMD-DEXA görüntüleme yapılan 136 hastadan 113 (% 83.02)' ünde osteoporoz ile uyumlu bulgular saptandı. MRG çekilen 111 hastadan 107 (% 96.4)' sinde fraktür ve eşlik eden hipointens lezyonlar saptandı

Mair ve ark. yaptığı (175) ve 150 MM tanılı hastanın 20 yıllık retrospektif izlemini değerlendiren çalışmada en sık görülen komorbiditenin hipertansiyon (% 38.7) olduğu ve bunu takip eden diğer komorbiditelerin ciddi renal disfonksiyon (% 16.7) ve nöropati (% 12.7) olduğu saptanmıştır (175). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde en sık görülen komorbidite hipertansiyon (% 54.8) olmakla birlikte hastaların % 23.9' unda diyabet ve % 19' unda pulmoner hastalıklar olduğu saptandı. Bu sonuçlar ile önemli komorbiditeler olan hipertansiyon ve DM artmış sıklığının ülkemizdeki MM tanılı hastalardaki tedavi yönetiminde oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Başvuru anındaki en yaygın semptomlar; yorgunluk, kemik ağrısı ve tekrarlayan enfeksiyonlardır (176). MM tanısı alan hastaların üçte ikisinde, özellikle omurga ve göğüste ostolitik lezyonlar veya kompresyon kırığı nedeniyle kemik ağrısı görülür. Bu tablo Ki' nde malign plazma hücrelerinin genişlemesi, osteoklastların aktivasyonu ve miyelom hücresi tarafından osteoblastın inhibisyonundan kaynaklanır. Bununla birlikte hastaların hematoloji

birimine sevk edilmeden önce üç veya daha fazla farklı branş hekimi ziyareti yapma olasılığı diğer kanserli hastalara göre daha fazladır. MM’de, genişleyen plazma hücre klonu osteolitik lezyonlar oluşturur; iskelet ağrısı ve kırıklarına neden olan osteoporoz ve kompresyon kırıklarına yol açar. Diğer önemli klinik bulgular ise enfeksiyonlar, anemi, böbrek yetmezliği ve immün yetmezliktir (162). Çalışmamızdaki hastaların kliniğimize ilk başvuru anında tanımladıkları ve saptanan bulgular değerlendirildiğinde ise hastaların 126 (% 40.6)’ sının ağrı ile başvurduğu ve 40 (% 12.9) hastada başvuru anında enfeksiyon tablosu olduğu saptandı.

Engelhardt ve ark. 744 MM tanılı hastanın uzun dönemli takibini değerlendirdiği bir çalışmada 83 hastada öncesinde veya eş zamanlı malignite olduğunu saptamışlardır. MM takibinde ise 132 hastada ek malignite gelişmiştir. Eş zamanlı gelişen malignitelerden % 83’ ü solid tümör olmakla birlikte % 17’ sini hematolojik maligniteler oluşturmaktaydı. MM takibinde gelişen sekonder maligniteler içinde ise % 77’ sini solid tümörler ve % 23’ ünü hematolojik maligniteler oluşturmaktaydı. Sık görülen ikincil tümörler hematolojik tümörlerdir, özellikle MDS / AML’dir. En yaygın görülen eş zamanlı solid tümörler ise kolorektal, jinekolojik / ürotelyal, akciğer kanseri ve bazal hücreli karsinomlardır (175).

Çalışmamızdaki hastalarda MM eş zamanlı sekonder kanser gelişimi değerlendirildiğinde; üç (% 1) hastada prostat kanseri, iki (% 0.6) hastada meme kanseri saptanmakla birlikte bir (% 3) hastada hematolojik malignite olarak KLL saptadık. Takibimizdeki hastalar MM tanısının ardından takipte kanser gelişimi açısından değerlendirildiğinde ise iki (% 0.6) hastada mide kanseri saptanır iken bir hastada (% 0.3) larenks SCC, bir hastada (% 0.3) akciğer adenokarsinomu ve bir hastada (% 0.3) kolon adenokarsinomu gelişti.

Basit ve ark. (177) başvuru sırasındaki ISS evresi ve böbrek yetmezliğinin MM hastalarında sağkalım üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bununla

birlikte, kemik tutulumu, anemi ve hiperkalsemi gibi diğer prognostik faktörlerin sağkalımı önemli ölçüde etkilediği gösterilmemiştir.

ISS, MM için son yıllarda geliştirilmiş ve en sık kullanılan prognostik sistemlerden biridir. Bu sistem, iki rutin ucuz laboratuvar verisini kullanarak ve hastaları farklı üç prognostik gruba ayırarak yeni tanı almış MM hastalarının sağkalımını tahmin eder. Bununla birlikte ISS hastanın durumunu ve tümör yükünü yansıtan güçlü bir prognostik araç olmasına rağmen, hastalığın gelişiminde ve tedaviye dirençte önemli rol oynayan biyolojik faktörleri hesaba katmaz (64). Daha önce yapılan çalışmalarda ISS skorlarına göre evrelendirilen hastalar arasında genel sağkalım açısından farklı sonuçlar bulunmakla birlikte yüksek riskli gruplarda sağkalımın ciddi düzeyde azaldığı vurgulanmaktadır.

KA sadece MM' lu hastaların prognozunu göstermekle kalmaz, aynı zamanda klinik görünümü ve tedavi stratejilerini de etkiler (178). Ayrıca, yüksek serum LDH, düşük veya orta düzey ISS alt grubuna ait olsalar bile MM hastalarının hayatta kalması üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, R-ISS evreleme sistemini formüle etmek için KA varlığı ve LDH seviyelerinin ISS' ye dahil edilmesi oldukça önemlidir. R-ISS, yüksek riskli KA ve LDH' nin prognostik gücünü ISS skoru ile birleştirir ve MM hastalarının üç sağkalım alt grubuna daha iyi ayrılmasını sağlar. Palumbo ve ark. (64) MM tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada 46 aylık medyan takip süresinde, 5 yıllık OS R-ISS evre I için % 82, R-ISS evre II için % 62 ve R-ISS evre III için % 40 olarak saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak hastalarda R-ISS evreleri arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p>0.05$). Bu durumun çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun R-ISS verilerinin retrospektif şekilde hesaplanamaması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Gregersen ve ark. (156) ise Danimarka' da 2005-2012 yılları arasında takip ettikleri MM tanılı 2190 hastada CCI indeksine göre 1, 2 ve 3 grupları arasında mortalite açısından anlamlı bir farklılık saptanmadığını bildirmişlerdir. Kim ve ark. (139) ise Freiburg

komorbidite indeksi (KFİ) ve CCI karşılaştırdığı çalışmalarında KFI yüksek grubunun sağkalım öngördürücü düzeyinin CCI' den daha iyi olduğunu vurgulamışlardır. Bu durumu KFİ risk ölçütlerinin dah net olması ve CCI risk gruplandırmasının kesme noktaları ile belirlenmek zorunda olması ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda ise literatürde belirtilenlerden farklı şekilde CCI skorlarına göre düşük riskli grupta sağkalım durumunun daha iyi olduğunu saptandı ($p<0.001$).

R-MCI, MM hastalarını komorbiditelerine göre farklı risk gruplarına sınıflandırmak için basit bir araç olarak geliştirilmiştir. Pulmoner ve renal fonksiyonu, genel durum, yaş, kırılabilirlik düzeyi ve olumsuz sitogenetik özelliklerini içerir. R-MCI skoru MM tanılı hastaların prognozunu belirlemede literatürde çelişkili sonuçlara sahip olmakla birlikte gelecekteki tedavi kararları için bir yönlendirme sağlayabilir (147).

Kim ve ark. yaptığı çalışmada en sık görülen komorbiditenin diyabet (% 18.9) olduğu bildirilmiştir (139). Mair ve ark. yaptığı aynı çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun orta düzeyde R-MCI skorlarına sahip olduğu; Engelhardt ve ark. (147) yaptığı çalışmaya benzer şekilde dağılım gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada artmış R-MCI skorlarının genel sağkalımda azalma ile korele olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastalar da bu çalışmalara paralel şekilde R-MCI skoruna göre çoğunlukla orta riskli (% 62.6) hastalardan oluşmaktaydı. Ayrıca orta ve yüksek riskli grupta sağkalımın azaldığını saptadık ($p<0.05$). MM tanılı hastalarda agresif hastalığın, daha yüksek HCT-CI skorlarına katkıda bulunan ve aynı zamanda daha düşük OS ile sonuçlanan daha fazla komorbiditeye (renal, kardiyak disfonksiyon veya enfeksiyonlar gibi) yol açtığı varsayılabilir (133,179).

Saad ve ark. (180) yüksek doz melfalan uygulamasının ardından OKİT uygulanan 1156 MM tanılı hastada yaptığı bir çalışmada yüksek HCT-CI skorlarının azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda KPS' nin hayatta kalmanın

önemli bir öngörücüsü olmaya devam ettiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HCT-CI skorlamasına göre yüksek riskli grupta sağkalımın kötüleştiğini saptadık ($p<0.05$).

Çalışmamızın retrospektif ve dosya tarama yöntemi ile yapılması nedeni ile bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamıza başladığımız tarihte hastaların değerlendirildiği komorbidite skorlarının rutin ölçüm ve değerlendirmede olmaması, laboratuvar imkanlarının tüm genetik prognostik belirteçleri ortaya koymak için yeterli olmaması bunlardan önemli olanları sayılabilir. Ayrıca sağkalım durumlarının değerlendirildiği hasta grubunda hastalık ilişkili (relaps veya nonrelaps), hastalık dışı nedenler, tedavi sürecinde veya OKİT ilişkili ölümlere kayıt sisteminden kısıtlı ulaşım da başka bir eksiklik olarak sayılabilir. Bununla birlikte çalışmamızın azımsanamayacak hasta sayısı ve uzun takip süresini içermesi çalışmamızın önemli özelliği sayılabilir. Çalışmamızın ülkemizde MM tanılı hastaların farklı komorbidite skorları ile kıyaslamalı olarak değerlendirildiği ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışma ile MM tanılı hastaların komorbidite durumlarının dikkatle izlenmesinin ve tanı anında prognoz belirteçleri ile risk analizlerinin yapılması için dikkat çekmesi yönünden anlamlı sonuçlara ulaştık.

6. SONUÇ

MM tanılı hastalarda R-MCI, HTC-CI ve CCI orta ve/veya yüksek risk durumu ile genel sağkalım kötüleşmesi arasında anlamlı ilişki saptanır iken bu durum R-ISS skorları ile ortaya konulamadı. Genetik testlerin geliştirilmesi ve kullanımının artması, KPS ve pulmoner hastalık durumunun rutin klinik pratikte daha sık kullanılması ile birlikte R-ISS ve R-MCI skorlarının MM tanılı hastalarda iyi bir ölçüt olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca sıklıkla solid malignitelerde kullanılan CCI skorlamasının klinik pratikte hematolojik malignitelerde de kullanımın yaygınlaşmasını önermekteyiz. Özellikle ileri yaş ve ek komorbiditeleri olan hematolojik maligniteye sahip hastaların tedavilerinin bireyselleştirilmesi için tanı anında CCI skorlamasının kullanılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Multiple Miyelom (MM) tanılı hastaların sahip olduğu komorbiditelere bağlı olarak sağkalım süreleri önemli ölçüde değişmektedir. Bu çalışmada MM tanılı hastalarda tanı anında hesaplanan komorbidite [ISS (International Staging System for Myeloma), R-ISS (Revised-International Staging System for Myeloma), R-MCI (Revised-Myeloma Comorbidity Index), HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index)] ölçütlerinin prognozu belirlemedeki yerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Bu çalışma 01.01.2004 ile 10.06.2020 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda MM tanısı alan hastaların dosya kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taraması şeklinde, tek merkezli, multidisipliner ve analitik olgu kontrol şeklinde yapıldı. Hastaların demografik bulguları (yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, meslek, cinsiyet, sigara alkol vb.), tanısal bilgileri (tanı tarihi, tanı anındaki yaşı, komorbiditeleri, takip süresi ve sitogenetik vb.) ve MM tedavisi ile ilgili bilgiler kaydedildi. Tüm MM tanılı hastaların ISS, R-ISS, R-MCI, HCT-CI ve CCI ölçütleri kullanılarak sağkalım ve takip sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza yaş ortalaması 65.1 ± 10.54 (30 / 88) yıl olan 166 (% 53,5)' sı erkek ve 144 (% 46,5)' ü kadın olmak üzere toplam 310 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama takip süresinin 65.04 ± 4.49 ay olduğu saptandı. Hastaların % 1' inde t(11;14) ve t(4;14) translokasyonu ve % 0.6' sında ise 1q amplifikasyonu olduğu saptandı. Hastaların % 66.8' inde standart, % 15.5' inde ise kötü prognostik genetik anormallikler olduğu saptandı. Hastalarda en sık görülen komorbiditeler sırasıyla; hipertansiyon (% 54.8) , diyabetes mellitus (DM) (% 23.9), solunum sistemi ilişkili hastalıklar (% 19) ve gastrointestinal sistem hastalıkları (% 5.5) olarak saptandı. Hastaların tanı anında yapılan komorbidite indeks değerlendirmesinde ise ortalama R-ISS değeri 2.09 ± 0.59 , ortalama R-MCI değeri 4.47 ± 1.83 , ortalama CCI değeri 3.91 ± 2.21 ve ortalama HCT-CI değeri ise 2.83 ± 2.44 saptandı. Hastaların % 5.2' sinde del13q mutasyonu, % 4.5' inde del17p mutasyonu olduğu saptandı. CCI, R-MCI ve HCT-CI skorlarına göre düşük riskli grupta sağkalım durumunun daha iyi olduğu saptandı (sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.05$ ve $p < 0.05$). ISS evreleri arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). R-ISS evreleri arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: MM tanılı hastalarda R-MCI, HTC-CI ve CCI orta ve/veya yüksek risk durumu ile genel sağkalım kötüleşmesi arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu bulgu R-ISS skorları ile ortaya konulamadı. Genetik testlerin geliştirilmesi, KPS ve pulmoner hastalık durumunun rutin klinik pratikte daha sık kullanılması ile birlikte R-ISS ve R-MCI skorlarının MM tanılı hastalarda iyi bir ölçüt olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: CCI, HCT-CI, ISS, komorbidite, Multiple Miyelom, R-ISS, R-MCI



8. SUMMARY

Title: DETERMINATION OF PROGNOSIS AND RETROSPECTIVE USING R-ISS (Revised International Staging System for Myeloma), R-MCI (Revised Myeloma Comorbidity Index), HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation - Specific Comorbidity Index) IN PATIENTS DIAGNOSED WITH MULTIPLE MYELOMA

Aim and Objective: Survival of patients with multiple myeloma (MM) is significantly affected due to their comorbidities. In this study, we aimed to evaluate the role of comorbidity scores [ISS (International Staging System for Myeloma), R-ISS (Revised-International Staging System for Myeloma), R-MCI (Revised-Myeloma Comorbidity Index), HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index)] of patients with MM in determining prognosis retrospectively.

Methods: This study was conducted between 01.01.2004 and 10.06.2020 in the form of retrospective archive scanning using the file records of patients diagnosed with MM in Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine Hospital Department of Hematology, as a single center, multidisciplinary and analytical case control. Demographic findings (age, gender, place of residence, occupation, gender, smoking and alcohol, etc.), diagnostic information (date of diagnosis, age at the time of diagnosis, comorbidities, follow-up time and cytogenetics, etc.) and information about MM treatment were recorded. Survival and follow-up results of all MM patients were evaluated using ISS, R-ISS, R-MCI, HCT-CI and CCI scores.

Results: A total of 310 patients, 166 (53.5 %) male and 144 (46.5 %) female, with an average age of 65.1 ± 10.54 (30/88) years were included in our study. The median follow-up period of the patients was found to be 65.04 ± 4.49 months. It was found that 1% of the patients had t (11; 14) and t (4; 14) translocation and 0.6 % had 1q amplification. It was determined that 66.8% of the patients had standard genetic abnormalities and 15.5 % had poor prognostic genetic abnormalities. The most common comorbidities in patients are; hypertension (54.8 %), diabetes mellitus (DM) (23.9 %), respiratory system related diseases (19 %) and gastrointestinal system diseases (5.5 %). In the comorbidity index assessment performed at the time of diagnosis, the mean R-ISS value was 2.09 ± 0.59 , the mean R-MCI value was 4.47 ± 1.83 , the mean CCI value was 3.91 ± 2.21 , and the mean HCT-CI value was 2.83 ± 2.44 . It was found that 5.2 % of the patients had del13q mutation and 4.5 % had del17p mutation. It was determined that the survival status was better in the low risk group

compared to the CCI, R-MCI and HCT-CI scores ($p < 0.001$, $p < 0.05$ and $p < 0.05$, respectively). There was no significant difference in survival between ISS stages ($p > 0.05$). There was no significant difference in survival between R-ISS stages ($p > 0.05$).

Conclusion: A significant relationship was found between R-MCI, HTC-CI and CCI moderate and / or high risk status and overall worsening of survival in patients with a diagnosis of MM. This finding could not be demonstrated by R-ISS scores. We think that R-ISS and R-MCI scores can be used as a good criterion in patients with MM, with the development of genetic tests and the more frequent use of KPS and pulmonary disease status in routine clinical practice.

Keywords: CCI, HCT-CI, ISS, comorbidity, Multipl Myeloma, R-ISS, R-MCI



9. KAYNAKLAR

1. Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Klavuzu. 1.03. İstanbul: Türk Hematoloji Derneği; 2020.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA ve ark. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
3. Zushi Y, Sasaki M, Saitoh T ve ark. Gamma-heavy chain monoclonal gammopathy with undetermined significance (MGUS). *J Clin Exp Hematop*. 2019;59(3):119–23.
4. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 ;18(4):553–68.
5. Kyle RA, Steensma DP. History of Multiple Myeloma. In: Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. Germany; 2011. p. 3–23.
6. Kyle RA, Vincent Rajkumar S. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 2006;134(6):573–89.
7. Heremans JF, Laurell AH, Martensson L ve ark. Studies on “abnormal” serum globulins (M-components) in myeloma, macroglobulinemia and related diseases. *Acta Med Scand Suppl* . 1961;367:1–126.
8. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Myeloma. 2017.
9. Costa LJ, Brill IK, Omel J ve ark. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Adv*. 2017;1(4):282–7.
10. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M ve ark. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia*. 2017 ;31(9):1915–21.
11. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A ve ark. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008 ;111(5):2516–20.
12. King AJ, Eyre T, Sharpley F ve ark. Multiple myeloma in the very elderly patient: challenges and solutions. *Clin Interv Aging*. 2016 ;11:423.
13. Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O ve ark. Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120(S12):40–61.

14. Perrotta C, Staines A, Cocco P. Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *J Occup Med Toxicol*. 2008;3(1):27.
15. Rota M, Porta L, Pelucchi C ve ark. Alcohol drinking and multiple myeloma risk – a systematic review and meta-analysis of the dose–risk relationship. *Eur J Cancer Prev*. 2014 ;23(2):113–21.
16. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Kanellias N ve ark. Tobacco smoking and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of 40 observational studies. *Int J Cancer*. 2013 ;132(10):2413–31.
17. Kuznetsova IS, Labutina E V., Hunter N. Radiation Risks of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma Incidence in the Mayak Cohort: 1948–2004. Akiba S, editor. *PLoS One*. 2016 ;11(9):e0162710.
18. Soh KT, Tario JD, Wallace PK. Diagnosis of Plasma Cell Dyscrasias and Monitoring of Minimal Residual Disease by Multiparametric Flow Cytometry. *Clin Lab Med*. 2017 ;37(4):821–53.
19. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M ve ark. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. *Blood Cancer J*. 2018 ;8(1):7.
20. Kuehl WM, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3456–63.
21. Landgren O, Hofmann JN, McShane CM ve ark. Association of Immune Marker Changes With Progression of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma. *JAMA Oncol*. 2019 ;5(9):1293–301.
22. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA ve ark. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol*. 2010;150(1):no-no.
23. Jemal A, Siegel R, Ward E ve ark. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(2):106–30.
24. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015 ; 385(9983):2197–208.
25. Pawlyn C, Melchor L, Murison A ve ark. Coexistent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH translocations. *Blood*. 2015 ;125(5):831–40.

26. Lersbach RB, Hsi ED, Dogan A ve ark. Plasma Cell Myeloma and Related Neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 2011 ;136(2):168–82.
27. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A ve ark. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 ;15(12):e538–48.
28. De Smedt E, Lui H, Maes K ve ark. The Epigenome in Multiple Myeloma: Impact on Tumor Cell Plasticity and Drug Response. *Front Oncol.* 2018;8:566.
29. Zingone A, Kuehl WM. Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2011 ;48(1):4–12.
30. Ecklund K, Vajapeyam S, Feldman HA ve ark. Bone marrow changes in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res.* 2010 ;25(2):298–304.
31. Rosen CJ, Ackert-Bicknell C, Rodriguez JP ve ark. Marrow Fat and the Bone Microenvironment: Developmental, Functional, and Pathological Implications. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009;19(2):109–24.
32. Kawai M, de Paula FJA, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med.* 2012 ;272(4):317–29.
33. Hardaway AL, Herroon MK, Rajagurubandara E ve ark. Bone marrow fat: linking adipocyte-induced inflammation with skeletal metastases. *Cancer Metastasis Rev.* 2014 ;33(2–3):527–43.
34. Reagan MR, Liaw L, Rosen CJ ve ark. Dynamic interplay between bone and multiple myeloma: Emerging roles of the osteoblast. *Bone.* 2015 ;75:161–9.
35. Reagan MR, Rosen CJ. Navigating the bone marrow niche: translational insights and cancer-driven dysfunction. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 ;12(3):154–68.
36. Anderson KC, Carrasco RD. Pathogenesis of Myeloma. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2011 ; 6(1):249–74.
37. Fairfield H, Falank C, Avery L ve ark. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 ;1364(1):32–51.
38. Mateo G, Castellanos M, Rasillo A ve ark. Genetic Abnormalities and Patterns of Antigenic Expression in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2005;11:3661–7.

39. Reagan MR, Ghobrial IM. Multiple Myeloma Mesenchymal Stem Cells: Characterization, Origin, and Tumor-Promoting Effects. *Clin Cancer Res.* 2012 ; 18(2):342–9.
40. Reagan MR, Kaplan DL. Concise Review: Mesenchymal Stem Cell Tumor-Homing: Detection Methods in Disease Model Systems. *Stem Cells.* 2011 ; 29(6):920–7.
41. Garcia-Gomez A. Multiple myeloma mesenchymal stromal cells: Contribution to myeloma bone disease and therapeutics. *World J Stem Cells.* 2014 ; 6(3):322.
42. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep.* 2014 ; 3:481.
43. Andersen TL, S   K, Sondergaard TE ve ark. Myeloma cell-induced disruption of bone remodelling compartments leads to osteolytic lesions and generation of osteoclast-myeloma hybrid cells. *Br J Haematol.* 2010 ; 148(4):551–61.
44. Fowler JA, Edwards CM, Croucher PI. Tumor-host cell interactions in the bone disease of myeloma. *Bone.* 2011 ; 48(1):121–8.
45. Lawson MA, McDonald MM, Kovacic N ve ark. Osteoclasts control reactivation of dormant myeloma cells by remodelling the endosteal niche. *Nat Commun.* 2015 ; 6:8983.
46. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The Osteocyte: An Endocrine Cell ... and More. *Endocr Rev.* 2013 ; 34(5):658–90.
47. van Bezooijen RL, Roelen BAJ, Visser A ve ark. Sclerostin Is an Osteocyte-expressed Negative Regulator of Bone Formation, But Not a Classical BMP Antagonist. *J Exp Med.* 2004 ;199(6):805–14.
48. Kogianni G, Noble BS. The biology of osteocytes. *Curr Osteoporos Rep.* 2007 ; 5(2):81–6.
49. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, ve ark.. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med.* 2011 ;17(10):1231–4.
50. Medina EA, Oberheu K, Polusani SR, Ortega V, PKA/AMPK signaling in relation to adiponectin's antiproliferative effect on multiple myeloma cells. *Leukemia.* 2014 ; 28(10):2080–9.

51. Greenfield DM, Boland E, Ezaydi Y, Endocrine, metabolic, nutritional and body composition abnormalities are common in advanced intensively-treated (transplanted) multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2014 ;49(7):907–12.
52. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Bone Disease in Multiple Myeloma: Pathophysiology and Management. *Cancer Growth Metastasis*. 2014 ;7:CGM.S16817.
53. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015 ;100(1):107–13.
54. Romano A, Conticello C, Cavalli M, Immunological Dysregulation in Multiple Myeloma Microenvironment. *Biomed Res Int*. 2014;2014:198539
55. Eleftherakis-Papapiakovou E, Kastritis E, Roussou M, Renal impairment is not an independent adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based regimens. *Leuk Lymphoma*. 2011 ;52(12):2299–303.
56. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis*. 2016 ;1(4):241–57.
57. Wozniak K, Urbanowska E, Snarski E. [Plasmapheresis in haematology]. *Wiad Lek*. 2015 ; 68(2):173–8.
58. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 ; 18(4):673–88.
59. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: Background and practical recommendations. *Haematologica*. 2010 ; 95(2):311–9.
60. Haji S, Kiyasu J, Tachikawa Y, Spontaneous splenic rupture in a patient with light-chain deposition disease undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Rinsho Ketsueki*. 2016 ; 57(6):754–9.
61. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 ; 15(12):e538–48.

62. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*. 2007 ; 109(8):3489–95.
63. Narita T, Inagaki A, Kobayashi T, t(14;16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs. *Blood cancer journal*. 2015 ; 5(2):e285.
64. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 ; 33(26):2863–9.
65. Königsberg R, Zojer N, Ackermann J, Predictive Role of Interphase Cytogenetics for Survival of Patients With Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2000 ; 18(4):804–804.
66. Fonseca R, Blood E, Rue M, Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003 ; 101(11):4569–75.
67. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantatio. *Blood*. 2006 ;108(5):1724–32.
68. An G, Xu Y, Shi L, Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no additional prognostic value. *Haematologica*. 2014 ; 99(2):353–9.
69. Govindasamy P, Pandurangan P, Tarigopula A, Cytogenetic Abnormalities in Multiple Myeloma Patients at a Tertiary Healthcare Center in India. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019 ; 20(1):235–41.
70. Rajan AM, Rajkumar S V. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J*. 2015 ;5(10):e365.
71. Higgins MJ, Fonseca R. Genetics of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 ;18(4):525–36.
72. Binder M, Rajkumar S V, Ketterling RP, Prognostic implications of abnormalities of chromosome 13 and the presence of multiple cytogenetic high-risk abnormalities in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2017 ;7(9):e600–e600.

73. Stewart AK, Fonseca R. Prognostic and Therapeutic Significance of Myeloma Genetics and Gene Expression Profiling. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23(26):6339–44.
74. Freed-Pastor WA, Prives C. Mutant p53: One name, many proteins. *Genes Dev*. 2012 ; 26(12):1268–86.
75. Bourdon J-C. p53 Family Isoforms. *Curr Pharm Biotechnol*. 2007 ;8(6):332–6.
76. Jovanović KK, Escure G, Demonchy J, Deregulation and Targeting of TP53 Pathway in Multiple Myeloma. *Front Oncol*. 2019 ; 8:665.
77. Soussi T, Wiman KG. TP53: an oncogene in disguise. *Cell Death Differ*. 2015 ; 22(8):1239–49.
78. Lowe SW. Activation of p53 by oncogenes. *Endocr Relat Cancer*. 1999 ; 6(1):45–8.
79. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016 ;127(24):2955–62.
80. Walker BA, Wardell CP, Murison A, APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nat Commun*. 2015 ; 6:6997.
81. Barwick BG, Neri P, Bahlis NJ, Multiple myeloma immunoglobulin lambda translocations portend poor prognosis. *Nat Commun*. 2019 ;10(1):1911.
82. Dolloff NG. Discovery platform for inhibitors of IgH gene enhancer activity. *Cancer Biol Ther*. 2019 ; 20(4):571–81.
83. Janz S, Zhan F, Sun F, Germline Risk Contribution to Genomic Instability in Multiple Myeloma. *Front Genet*. 2019 ;10:424.
84. Giuliani N, Ferretti M, Bolzoni M, Increased osteocyte death in multiple myeloma patients: role in myeloma-induced osteoclast formation. *Leukemia*. 2012 ;26(6):1391–401.
85. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2004 ; 351(18):1860–73.
86. Hussein K, Stucki-Koch A, Alchalby H, Cytokine Expression Pattern in Bone Marrow Microenvironment after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Primary Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 ; 22(4):644–50.

87. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 ; 16(16):1617–29.
88. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia.* 2016 ; 30(5):1005–17.
89. Kiziltepe T, Hideshima T, Catley L, 5-Azacytidine, a DNA methyltransferase inhibitor, induces ATR-mediated DNA double-strand break responses, apoptosis, and synergistic cytotoxicity with doxorubicin and bortezomib against multiple myeloma cells. *Mol Cancer Ther.* 2007 ; 6(6):1718–27.
90. Giuliani N, Morandi F, Tagliaferri S, The proteasome inhibitor bortezomib affects osteoblast differentiation in vitro and in vivo in multiple myeloma patients. *Blood.* 2007 ; 110(1):334–8.
91. Von Metzler I, Krebbel H, Hecht M, Bortezomib inhibits human osteoclastogenesis. *Leukemia [Internet].* 2007 ; 21(9):2025–34.
92. Obeng EA, Carlson LM, Gutman DM, Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells. *Blood.* 2006 ; 107(12):4907–16.
93. Popat R, Oakervee H, Williams C, Bortezomib, low-dose intravenous melphalan, and dexamethasone for patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2009 ; 144(6):887–94.
94. Kropff M, Bisping G, Schuck E, Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007 ; 138(3):330–7.
95. Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2014 ; 123(7):985–91.
96. Offidani M, Corvatta L, Maracci L, Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: a phase II study. *Blood Cancer J.* 2013 ; 3(11):e162–e162.

97. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. *N Engl J Med*. 2003 ; 348(26):2609–17.
98. Jakubowiak AJ, Dytfield D, Griffith KA, A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2012 ; 120(9):1801–9.
99. Wang M, Cheng J. Overview and management of cardiac and pulmonary adverse events in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma treated with single-agent carfilzomib. *Oncology (Williston Park)*. 2013 ; 27 Suppl 3:24–30.
100. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012 ; 120(14):2817–25.
101. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood*. 2015 ; 126(20):2284–90.
102. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010 ; 140(6):883–99.
103. Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. *Int J Clin Oncol*. 2015 ; 20(3):413–22.
104. Kawano Y, Moschetta M, Manier S, Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Immunol Rev*. 2015 ; 263(1):160–72.
105. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2009 ; 9(3):162–74.
106. Dimopoulos MA, Swern AS, Li JS, Efficacy and safety of long-term treatment with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2014 ; 4(11):e257–e257.
107. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood*. 2014 ; 123(10):1461–9.
108. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol*. 1998 ; 16(2):593–602.

109. Ketsuwan S, Baiya N, Maelhacharoenporn K, The Association of Breastfeeding Practices with Neonatal Jaundice. *J Med Assoc Thai*. 2017 ; 100(3):255–61.
110. Garrison LP, Wang S-T, Huang H, The Cost-Effectiveness of Initial Treatment of Multiple Myeloma in the U.S. With Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Versus Thalidomide Plus Melphalan and Prednisone or Lenalidomide Plus Melphalan and Prednisone With Continuous Lenalidomide Maintenance. *Oncologist*. 2013 ;18(1):27–36.
111. Moschetta M, Mishima Y, Sahin I, Role of endothelial progenitor cells in cancer progression. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. 2014 ; 1846(1):26–39.
112. Laubach JP, Voorhees PM, Hassoun H, Current strategies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2014 ; 7(1):97–111.
113. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015 ; 373(13):1207–19.
114. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2018 ; 379(19):1811–22.
115. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015 ; 373(7):621–31.
116. Passey C, Sheng J, Mora J, The Clinical Pharmacology of Elotuzumab. *Clin Pharmacokinet*. 2018 ; 57(3):297–313.
117. Campbell KS, Cohen AD, Pazina T. Mechanisms of NK Cell Activation and Clinical Activity of the Therapeutic SLAMF7 Antibody, Elotuzumab in Multiple Myeloma. *Front Immunol*. 2018 ; 9:2551.
118. Averbuch SD. New bisphosphonates in the treatment of bone metastases. *Cancer*. 1993 ; 72(11 Suppl):3443–52.
119. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011 ; 48(4):677–92.
120. Abildgaard N, Rungby J, Glerup H, Long-term oral pamidronate treatment inhibits osteoclastic bone resorption and bone turnover without affecting osteoblastic function in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2009 ; 61(2):128–34.

121. Bataille R, Klein B. Serum beta-2-microglobulin (beta 2m) in myeloma: toward a simple prognostic stratification using beta 2M and acute-phase proteins? *Blood*. 1991 ; 77(7):1616–7.
122. Bataille R, Delmas PD, Chappard D, Abnormal serum bone gla protein levels in multiple myeloma: Crucial role of bone formation and prognostic implications. *Cancer*. 1990 ; 66(1):167–72.
123. Merin N, Kelly K. Clinical Use of Proteasome Inhibitors in the Treatment of Multiple Myeloma. *Pharmaceuticals*. 2014 ; 8(1):1–20.
124. Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA, Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 ; 28(22):3582–90.
125. Van Acker HH, Anguille S, Willemen Y, Bisphosphonates for cancer treatment: Mechanisms of action and lessons from clinical trials. *Pharmacol Ther*. 2016 ; 158:24–40.
126. Schaffel R. Induction therapy and stem-cell mobilization in myeloma, look at the past to plan the future. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019 ; 41(4):283–4.
127. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019 ; 9(4):44.
128. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2017 ; 92(4):578–98.
129. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018 ; 93(8):1091–110.
130. Kumar SK, Dispenzieri A, Fraser R, Early relapse after autologous hematopoietic cell transplantation remains a poor prognostic factor in multiple myeloma but outcomes have improved over time. *Leukemia*. 2018 ; 32(4):986–95.
131. Park H, Youk J, Kim HR, Infectious complications in multiple myeloma receiving autologous stem cell transplantation in the past 10 years. *Int J Hematol*. 2017 ; 106(6):801–10.

132. Kleber M, Ihorst G, Deschler B, Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients. *Eur J Haematol.* 2009 ; 83(6):519–27.
133. Kleber M, Ihorst G, Udi J, Prognostic Risk Factor Evaluation in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Receiving Lenalidomide Treatment: Analysis of Renal Function by eGFR and of Additional Comorbidities by Comorbidity Appraisal. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012 ; 12(1):38–48.
134. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: A report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood.* 2011;118(17):4519–29.
135. Nanda A. Hormonal Therapy Use for Prostate Cancer and Mortality in Men With Coronary Artery Disease–Induced Congestive Heart Failure or Myocardial Infarction. *JAMA.* 2009 ; 302(8):866.
136. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes in Patients With Colon Cancer. *J Clin Oncol.* 2003 ; 21(3):433–40.
137. Gay F, Palumbo A. Management of older patients with multiple myeloma. *Blood Rev.* 2011 ; 25(2):65–73.
138. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM–comorbidity score. *Blood Cancer J.* 2011 ; 1(9):e35.
139. Kim SM, Kim MJ, Jung HA, Comparison of the Freiburg and Charlson Comorbidity Indices in Predicting Overall Survival in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Biomed Res Int.* 2014 ; 2014:1–11.
140. Offidani M, Corvatta L, Polloni C, Assessment of Vulnerability Measures and Their Effect on Survival in a Real-Life Population of Multiple Myeloma Patients Registered at Marche Region Multiple Myeloma Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012 ; 12(6):423–32.
141. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. *Ann Oncol.* 2010 ; 21(1):114–9.

142. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23(15):3412–20.
143. Engelhardt M, Domm A-S, Dold SM, A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017 ; 102(5):910–21.
144. Isaacs A, Fiala M, Tuchman S, A comparison of three different approaches to defining frailty in older patients with multiple myeloma. *J Geriatr Oncol*. 2019 ; 7–11.
145. Mary E. Charlson, Peter Pompei, Kathy L. Ales CRM. A New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies : Development and Validation. *J Chronic Dis*. 1987 ; 40(5):373–83.
146. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 ; 106(8):2912–9.
147. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017 ; 102(5):910–21.
148. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 ; 56(3):M146-56.
149. Saad A, Mahindra A, Zhang M-J, Hematopoietic Cell Transplant Comorbidity Index Is Predictive of Survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 ; 20(3):402-408.e1.
150. Rajkumar SV. Doublets, triplets, or quadruplets of novel agents in newly diagnosed myeloma? *Hematology*. 2012 ; 2012(1):354–61.
151. Mey UJM, Leitner C, Driessen C, Improved survival of older patients with multiple myeloma in the era of novel agents. *Hematol Oncol*. 2016 ; 34(4):217–23.
152. Krejci M, Scudla V, Tothova E, Long-Term Outcomes of Autologous Transplantation in Multiple Myeloma: Significant Survival Benefit of Novel Drugs in Post-Transplantation Relapse. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009 ; 9(6):436–42.

153. Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, 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(3):225–30.
154. Zweegman S, Palumbo A, Bringhen S, Age and aging in blood disorders: multiple myeloma. *Haematologica.* 2014 ; 99(7):1133–7.
155. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* 2014 ; 32(6):587–600.
156. Gregersen H, Vangsted AJ, Abildgaard N, The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study. *Cancer Med.* 2017 ; 6(7):1807–16.
157. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica.* 2013 ; 98(6):980–7.
158. Tsang M, Le M, Ghazawi FM, Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study. *Cancer.* 2019 ; 125(14):2435–44.
159. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016 ; 43(6):676–81.
160. Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Patterns of Improved Survival in Patients With Multiple Myeloma in the Twenty-First Century: A Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28(5):830–4.
161. Ludwig H. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol.* 2001 ; 28(2 Suppl 8):7–14.
162. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003 ; 78(1):21–33.
163. San Miguel JF, García-Sanz R. Recombinant human erythropoietin in the anaemia of multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol.* 1998 ; 15 Suppl 1:S29-34.

164. Littlewood TJ, Nortier J, Rapoport B, Epoetin alfa corrects anemia and improves quality of life in patients with hematologic malignancies receiving non-platinum chemotherapy. *Hematol Oncol.* 2003 ; 21(4):169–80.
165. Hussain A, Almenfi HF, Almehdewi AM, Laboratory Features of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Cureus.* 2019 ; 11(5):e4716.
166. Diwan A, Gandhi S, Krishna K, Clinical profile of the spectrum of multiple myeloma in a teaching hospital. *Med J Dr DY Patil Univ.* 2014 ; 7(2):185.
167. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur J Haematol.* 2006 ; 77(5):378–86.
168. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Early Mortality After Diagnosis of Multiple Myeloma: Analysis of Patients Entered Onto the United Kingdom Medical Research Council Trials Between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23(36):9219–26.
169. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation.* 2017; 101(8S Suppl 1):S1-S109
170. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017 ; 376(14):1311–20.
171. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009 ; 23(12):2210–21.
172. Derlin T. Imaging of multiple myeloma: Current concepts. *World J Orthop.* 2014 ; 5(3):272.
173. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica.* 2018 ; 103(11):1772–84.
174. Chantry A, Kazmi M, Barrington S, Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *Br J Haematol.* 2017 ; 178(3):380–93.

175. Mair M, Straka C, Buratti T, Clinical outcomes and prognostic factors in patients with multiple myeloma in South Tyrol: a retrospective single-center analysis. *Ann Hematol.* 2020 ; 99(5):1031–40.
176. MacLennan IC, Drayson M, Dunn J. Multiple Myeloma. *BMJ.* 1994 ; 308(6935):1033-6.
177. Basit A, Siddiqui N, Hameed A, Factors affecting outcome of patients with multiple myeloma. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2014 ; 26(3):376–9.
178. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, High Serum Lactate Dehydrogenase Adds Prognostic Value to the International Myeloma Staging System even in the Era of Novel Agents. *Eur J Haematol.* 2010 ; 85(2):114-9.
179. Pivkova-Veljanovska A, Panovska-Stavridis I, Stojanoski Z, HCT-CI Predicts Survival in Autologous Stem Cell Transplantation in Myeloma Patients – Center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018 ; S235.
180. Saad A, Mahindra A, Zhang M-J, Hematopoietic Cell Transplant Comorbidity Index Is Predictive of Survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 ; 20(3):402-408.e1.