



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

PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİLERDE MYC VE EZH2 EKSPRESYONUNUN KLİNİK VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Esra ASARKAYA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Semra PAYDAŞ**

ADANA 2020



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

PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİLERDE MYC VE EZH2 EKSPRESYONUNUN KLİNİK VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Esra ASARKAYA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Semra PAYDAŞ**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından TTU-
2019-12490 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA 2020

ÖNSÖZ

İç hastalıkları ihtisasım boyunca ve tez çalışmamda derin bilgi birikimi, deneyimi ve hoşgörüsünü esirgemeyen, desteğini her adımda hissettiğim, kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum için gururlandığım danışman hocam sayın Prof. Dr. Semra PAYDAŞ'a,

Çalışmamıza katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Arbil AÇIKALIN'a,

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Hayatımın son iki yılını hem arkadaşlığı hem ablalığı ile güzelleştiren, çalışmam boyunca her aşamada desteğini hissettiğim sayın Dr. Başak Tanburoğlu'na

Uzmanlığa giden yolu birlikte aldığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez savunma gününün gizli kahramanları Dr. Mustafa KARADEPE, Dr. Reyhan Sevil SOYSAL ve Dr. Sezai SARI'ya,

Yatılı okul günlerinden bu yana her adımda olduğu gibi hayatımın bu sürecinde de sonsuz desteğini hissettiğim manevi kardeşim Dr. Dilşad BİNGÖL'e,

Hayatımın her aşamasında benden yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, çocukları olmaktan gurur duyduğum fedakar anne ve babama,

Hayat boyu yol arkadaşım, en yakın arkadaşlarım olan kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Esra ASARKAYA

ADANA, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Multipl Myelom.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Patogenez	4
2.1.4.1. MYC Translokasyonunun Patogenez ve Klinik Üzerine Etkisi	6
2.1.4.2. EZH2 - Patogenez ve Klinik Üzerine Etkisi	8
2.1.5. Klinik Seyir.....	9
2.1.6. Tanı	12
2.1.7. Risk Sınıflaması ve Evreleme.....	13
2.1.8. Tedavi	16
2.1.9. Yanıt Değerlendirme.....	20
2.2. Soliter Plazmasitom	21
2.2.1. Tanım	21
2.2.2. Epidemiyoloji.....	22
2.2.3. Klinik Seyir.....	22
2.2.4. Değerlendirme	23
2.2.5. Prognostik Faktörler	23
2.2.6. Tedavi	24
2.2.7. Takip	26
3. MATERYAL ve METOT.....	27

4. BULGULAR.....	29
4.1. Demografik Veriler.....	29
4.2. Mortalite İle İlişkili Bulgular	32
4.3. MYC İHK ve EZH 2 İle klinik/demografik veriler Arasındaki ilişki.....	35
4.4. TSK ve HSK'ı Etkileyen Faktörler.....	41
4.5. Sağkalım süreleri ile Klinik/Demografik Veriler	43
4.6. Hastaların Hastalıksız Sağkalım ile Klinik/Demografik Veriler Arasındaki İlişki	61
4.7. Kemik/Yumuşak Doku Tutulumu ile MYC İHK ve EZH2 İlişkisi.....	77
4.8. Kemik İliği İnfiltrasyonu ile MYC İHK ve EZH 2 İlişkisi.....	77
4.9. Tedaviye Yanıt İle Parametreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	78
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇLAR.....	90
7. KAYNAKLAR	92
8. EKLER.....	105
8.1. Etik Kurul Onayı.....	105
9. ÖZGEÇMİŞ	106

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Plazma hücre bozuklukları sınıflaması1	3
Tablo 2. ISS Evreleme	15
Tablo 3. R-ISS1	5
Tablo 4. MM tedavisinde kullanılan rejimler.....	19
Tablo 5. İMWG yanıt değerlendirme kriterleri	20
Tablo 6. Demografik bulgular	29
Tablo 7. Hastalığa ait bulgular	30
Tablo 8. Hastaların laboratuvar bulgularının incelenmesi	30
Tablo 9. Laboratuvar bulguları.....	31
Tablo 10. Hastaların MYC FİSH, MYC İHK, EZH 2, MYCK İHK ve EZH2 bulgularının incelenmesi.....	32
Tablo 11. Hastaların mortalite bulgularının kategorik parametreler açısından incelenmesi	33
Tablo 12. Mortalite ile laboratuvar bulgularının ilişkisi	34
Tablo 13. Hastaların MYC İHK ve EZH-2 pozitifliği ile ilgili parametreler arasındaki farklılıkların incelenmesi	35
Tablo 14. Hastaların MYC İHK ve EZH-2 pozitifliği ile kan değerleri arasındaki farklılıkların incelenmesi	37
Tablo 15. Toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile klinik/demografik parametrelerin ilişkisi arasındaki	38
Tablo 16. Hastaların ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	39
Tablo 17. Sağkalım ile klinik/demografik veriler arasındaki ilişki	40
Tablo 18. Hastaların sağkalım ile Myc İHK, Myc FİSH, EZH 2 ve Myc İHK&EZH2 pozitifliği bulguları arasındaki ilişki	55
Tablo 19. Hastalıksız sağkalım ile klinik/demografik verilerin ilişkisi	58
Tablo 20. Hastalıksız sağkalım ile Myc İHK, Myc FİSH, EZH 2 ve Myc İHK&EZH2 pozitifliği ilişkileri	71
Tablo 21. Plazmasitom tutulum tipi (kemik/yumuşak doku) ile MYC İHK ve EZH2 ilişkisi.....	74
Tablo 22. Kemik iliği infiltrasyonu ile MYC İHK ve EZH2 ilişkisi.....	74
Tablo 23. Tedaviye yanıt ile klinik/demografik parametrelerin ilişkisi	75
Tablo 24. Tedavi yanıt ile laboratuvar bulguları ilişkisi	76

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. CMYC %50 (İHK, x200)	38
Şekil 2. CMYC 0% (İHK, x100)	38
Şekil 3. CMYC %90 (İHK, x200)	39
Şekil 4. EZH2 diffüz pozitif (İHK, x200)	39
Şekil 5. EZH2 moderate pozitif (İHK, x200)	40
Şekil 6. EZH2 negatif (İHK, x100).....	40
Şekil 7. Toplam sağkalım ile cinsiyet ilişkisi	45
Şekil 8. Toplam sağkalım ile yaş ilişkisi	46
Şekil 9. Toplam sağkalım ile Evre ISS arasındaki ilişkisi	46
Şekil 10. Toplam sağkalım ile Evre R-ISS ilişkisi	47
Şekil 11. Toplam sağkalım ile tanı yeri ilişkisi	47
Şekil 12. Toplam sağkalım ile plazmasitom sayısı ilişkisi.....	48
Şekil 13. Toplam sağkalım ile plazmasitom boyutu ilişkisi	48
Şekil 14. Toplam sağkalım ile litik lezyon ilişkisi	49
Şekil 15. Toplam sağkalım bulguları ile amiloidoz ilişkisi	49
Şekil 16. Toplam sağkalım ile kemoterapi alanlarda tedavi ilişkisi.....	50
Şekil 17. Toplam sağkalım ile tedavi yanıt incelenmesi	50
Şekil 18. Toplam sağkalım ile anemi ilişkisi	51
Şekil 19. Toplam sağkalım ile lökopeni ilişkisi	51
Şekil 20. Toplam sağkalım ile trombositopeni ilişkisi	52
Şekil 21. Toplam sağkalım ile albümin ilişkisi.....	52
Şekil 22. Toplam sağkalım ile B2M ilişkisi	53
Şekil 23. Toplam sağkalım ile ESH ilişkisi.....	53
Şekil 24. Toplam sağkalım ile CRP ilişkisi	54
Şekil 25. Toplam sağkalım bulguları ile Total Protein ilişkisi	54
Şekil 26. Toplam sağkalım ile düzeltilmiş kalsiyum ilişkisi.....	55
Şekil 27. Toplam sağkalım ile LDH ilişkisi	55
Şekil 28. Toplam sağkalım ile alkalen fosfataz ilişkisi	56
Şekil 29. Toplam sağkalım ile IgG ilişkisi	56
Şekil 30. Toplam sağkalım ile IgA ilişkisi	57
Şekil 31. Toplam sağkalım ile IgM ilişkisi	57
Şekil 32. Toplam sağkalım bulguları ile MYC İHK ilişkisi.....	59
Şekil 33. Toplam sağkalım bulguları ile MYC FISH ilişkisi	59
Şekil 34. Toplam sağkalım ile MYC İHK ve EZH 2 ilişkisi	60
Şekil 35. Toplam sağkalım ile EZH2 ilişkisi	60
Şekil 36. Hastalıksız sağkalım ile cinsiyet ilişkisi	63
Şekil 37. Hastalıksız sağkalım ile yaş ilişkisi.....	63
Şekil 38. Hastalıksız sağkalım ile ISS ilişkisi	64
Şekil 39. Hastalıksız sağkalım ile R-ISS ilişkisi	64
Şekil 40. Hastalıksız sağkalım ile kemik/yumuşak doku tutulum ilişkisi.....	65
Şekil 41. Hastalıksız sağkalım bulguları ile plazmasitom sayısı ilişkisi.....	65
Şekil 42. Hastalıksız sağkalım bulguları ile plazmasitom boyutu (≥5cm) ilişkisi	66
Şekil 43. Hastalıksız sağkalım ile litik lezyon ilişkisi.....	66
Şekil 44. Hastalıksız sağkalım ile kemoterapi alanlarda tedavi ilişkisi	67
Şekil 45. Hastalıksız sağkalım ile tedaviye yanıt ilişkisi	67
Şekil 46. Hastalıksız sağkalım ile anemi ilişkisi	68
Şekil 47. Hastalıksız sağkalım ile lökopeni ilişkisi.....	68
Şekil 48. Hastalıksız sağkalım ile trombopeni ilişkisi	69
Şekil 49. Hastalıksız sağkalım ile albümin ilişkisi	69
Şekil 50. Hastalıksız sağkalım ile B2M ilişkisi.....	70
Şekil 51. Hastalıksız sağkalım ile ESR	70
Şekil 52. Hastalıksız sağkalım ile CRP ilişkisi	71

Şekil 53. Hastalıksız sağkalım bulguları ile total protein ilişkisi	71
Şekil 54. Hastalıksız sağkalım ile düzeltilmiş kalsiyum ilişkisi	72
Şekil 55. Hastalıksız sağkalım ile LDH ilişkisi.....	72
Şekil 56. Hastalıksız sağkalım ile alkalen fosfataz ilişkisi.....	73
Şekil 57. Hastalıksız sağkalım ile IgG ilişkisi.....	73
Şekil 58. Hastalıksız sağkalım bulguları ile IgM ilişkisi	74
Şekil 59. Hastalıksız sağkalım ile MYC İHK ilişkisi	75
Şekil 60. Hastalıksız sağkalım ile MYC FISH ilişkisi	75
Şekil 61. Hastalıksız sağkalım ile EZH 2 ilişkisi.....	76
Şekil 62. Hastalıksız sağkalım bulguları ile MYC İHK ve EZH 2 ilişkisi	76
Şekil 63. MYC FISH ve MYC İHK arasındaki ilişki.....	81
Şekil 64. EZH 2 ve MYC İHK arasındaki ilişki	81



KISALTMALAR LİSTESİ

B2M	: Beta 2 Mikroglobulin
CRP	: C-Reaktif Protein
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
EMA	: European Medicines Agency
EMH	: Ekstamedüller Hastalık
EMPHN	: Ekstramedüller Plazma Hücre Neoplazisi
EP	: Ekstramedüler Plazmasitom
EZH2	: Enhancer of Zeste Homolog 2
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
FLC	: Serbest Hafif Zincir
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
IG	: İmmünglobulin
ISS	: International Staging System
İHK	: İmmünohistokimya
İMİD	: İmmünmodülatör İlaç
İMWG	: International Myelom Working Group
KRE	: Kreatinin
KT	: Kemoterapi
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MGUS	: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati
MM	: Multipl Miyelom
MÖ	: Milattan Önce
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Milattan Sonra
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
OKHN	: Otolog Kök Hücre Nakli
PET BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PHN	: Plazma Hücreli Neoplazi

PMHL	: Plazma Hücreli Lösemi
PO	: Peroral
PRC 2	: Polycomb Repressive Complex 2
PRC 1	: Polycomb Repressive Complex 1
R-ISS	: Rezived İnternational Staging System
RT	: Radyoterapi
SEP	: Soliter Ekstramedüller Plazmasitom
SK	: Subkutan
SKP	: Soliter Kemik Plazmasitomu
SMM	: Smoldering Multipl Miyelom
TLR	: Toll Like Reseptör
TSK	: Toplam Sağkalım
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖZET

Plazma Hücreli Neoplazilerde Myc ve EZH2 Ekspresyonunun Klinik ve Prognoz Üzerine Etkisi

Giriş ve Amaç: Multipl miyelom (MM), monoklonal immünoglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterizedir. MM, moleküler patogenezi oldukça kompleks ve heterojen bir hastalıktır. MM patogenezi genetik ve epigenetik değişikliklerden oluşan çok basamaklı bir süreçtir. MYC protoonkogenini içeren yeniden düzenlemeler, yeni tanı MM'da yaygındır, ancak bunların prognostik önemi hala belirsizdir. EZH2 aberasyonu, çeşitli B ve T hücreli lenfoid maligniteler de dahil olmak üzere çok çeşitli kanserlerde görülmüştür ve kötü klinik prognoz ve sonuçlarla ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı MYC yeniden düzenlemesinin ve EZH2 aşırı ekspresyonunun yeni tanı MM'da klinik özellikler, tedavi yanıtı ve sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Method: 2005-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde takip edilen Plazma hücreli neoplazi tanılı 92 vaka seçildi. EZH2 immünohistokimya (İHK) yöntemi ile değerlendirildi. Myc, İHK ve FISH yöntemleriyle değerlendirildi. İstatistiksel olarak hastaların sağkalım ve tedaviye yanıt analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların %65,2 (n:60)'si erkek, %34,8 (n:32)'si kadındı. Ortanca yaşı 58,5 (min:21-maks:83) idi. Hastaların %24,4'ü EZH2 pozitif, %18,5'u Myc İHK pozitif, %26,7 Myc FISH pozitif ve %7,7'si EZH2 ve Myc İHK pozitif boyanma gösterdi. EZH2 pozitif hastalarda toplam sağkalım anlamlı olarak daha kısa saptanırken, EZH2 ve Myc pozitif hastalarda sağkalım süresi yalnız EZH2 pozitif hastalardan daha kısa saptandı.

Sonuç: EZH2 ve Myc, MM'da kötü prognostik özellik göstermektedir. Biyolojiyi kötü etkilediği gösterilen bu iki parametrenin birlikte hedeflenerek tedavi edilmesi bu hastalar için tedavide yeni ufuklar açabilir.

Anahtar Kelimeler: MM, EZH2,MYC

ABSTRACT

Effect of Myc and EZH2 Expression on Clinical and Prognosis in Plasma Cell Neoplasms

Background and Aim: Multiple myeloma (MM) is characterized by the neoplastic proliferation of plasma cells that produce monoclonal immunoglobulin. MM molecular pathogenesis is a highly complex and heterogeneous disease. MM pathogenesis is a multi-step process consisting of genetic and epigenetic changes. Rearrangements involving the MYC protooncogene are common in newly diagnosed MM, but their prognostic significance is still unclear. EZH2 aberration has been seen in a wide range of cancers, including several categories of B cell and T cell lymphoid malignancies, and it is associated with poor clinical prognosis and outcomes. The purpose of this study was to assess the impact of MYC rearrangement and EZH2 overexpression on clinical characteristics, treatment response, and survival in newly diagnosed MM.

Material and Method: 92 cases diagnosed with newly diagnosed plasma cell neoplasia followed at the Faculty of Medicine of Çukurova University between 2005-2019 were selected. EZH2 was evaluated by immunohistochemistry (IHC) method. Myc was evaluated using IHC and FISH methods. Statistically, survival and response to treatment analysis of the patients were performed.

Results: In the our study; 65.2% (n: 60) of the patients were male, 34.8% (n: 32) were female. Median age was 58.5 (min:21-max:83). 24.4% of the patients showed EZH2 positive, 18.5% Myc IHC positive, 26.7% Myc FISH positive, and 7.7% EZH2 and Myc IHC positive. Overall survival was significantly shorter in EZH2 positive patients, while survival time was found to be shorter in EZH2 and Myc positive patients than in patients with only EZH2 positive.

Conclusion: EZH2 and Myc show poor prognostic features in MM. Targeting and treating these two parameters, which have been shown to affect biology badly, can open new horizons for these patients.

Keywords: MM, EZH2, MYC

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM), monoklonal immünoglobulin üreten plazma hücre klonlarının neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır ve genetik yapı, klinik prezentasyon ve prognoz açısından oldukça heterojen gidişlidir.

MM gelişiminde genetik anormalliklerin merkezi rolünün yanı sıra son yıllarda yapılan birçok çalışmada DNA metilasyonu, histon modifikasyonu gibi epigenetik anormalliklerin de patogeneizde önemli oyuncular olduğu gösterilmiştir.

Talidomid, bortezomib, lenalidomid ve monoklonal antikorların kullanılmaya başlanması ve otolog kök hücre nakli (OKHN) yaygınlaşması ile MM hastalarının sonuçları dramatik bir şekilde iyileşmiştir. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen bazı hastalar tedaviye refrakter seyretmekte, bazılarında ise erken ya da geç dönemde relaps görülmektedir.

MYC yeniden düzenlemeleri, yeni teşhis edilmiş MM hastalarında %13-15 sıklıkta görülmektedir, ancak prognostik değeri henüz net olarak belirlenememiştir; yeni teşhis edilmiş MM için risk sınıflandırma sistemlerine dahil edilmemiştir. Bazı çalışmalarda MYC yeniden düzenlemelerinin kötü sonlanımlarla ilişkili olduğunu göstermekteyken bazı çalışmalarda prognostik önemi saptanamamıştır.

Polycomb group of protein complex (PRC2), embriyojenik ve hematopoetik kök hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasından sorumlu genlerin epigenetik düzenleyicisidir. Özellikle relaps hastalıkta malign klon hücreleri yüksek seviyelerde EZH1/2 ekspres ederler. EZH1/2'nin dual inhibisyonunu hedefleyerek myelom hücrelerinin eradikasyonunu sağlamak önemli ve güncel bir yaklaşımdır.

Çalışmamızda plazma hücreli neoplazilerde (PHN) MYC ve EZH2 ekspresyon oranlarını karşılaştırmayı ve prognoz ve klinik önemini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Myelom

2.1.1. Tanım

MM kemik iliğindeki neoplastik plazma hücrelerinin kontrolsüz klonal proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir tümördür.¹ Plazma hücrelerindeki kontrolsüz artış; aynı tipte anormal proteinin fazla miktarda üretilmesine neden olur. Bu anormal proteinlerin üretimi çoğu zaman hatalıdır ve serumda ve/veya idrarda monoklonal M proteini şeklinde saptanır. Serum immün-fiksasyonu, bir M proteinin varlığını kesinleştirir ve tipini belirler. Malign plazma hücreleri, immünoglobülin ağır zincirleri ile beraber hafif zincirleri ya da tek başına hafif zincirleri üretebilir. Nadiren iki M proteini birden bulunur, biklonal gamopati (%2) olarak adlandırılır. Bazen de serum immünfiksasyonunda M proteini saptanamaz.² Bu durum non-sekretuar miyelom (%7) olarak tanımlanır.³

Hastalarda saptanan immünglobulin tiplerinin sıklığına bakıldığında Ig G %52, Ig A %21, Ig hafif zincir %16, Ig D %2, Ig M ise %1'den daha az oranda görülmektedir.²

MM, genetik yapı, klinik prezentasyon ve prognoz açısından oldukça heterojen gidişlidir.⁴ Son on yılda sağ kalımdaki iyileşme, tanı, risk sınıflandırması ve mevcut tedavi seçeneklerindeki ilerlemelere rağmen kür sağlamadaki zorluğunu korumuş hatta genetik komponentlerin patogeneze üzerine katkısı anlaşıldıkça karmaşıklığı artmıştır.⁵

2.1.2. Tarihçe

MM'un, tarihi eski çağlara uzanan ve yüzyıllardır süregelen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Paleontolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre Mısır'da M.Ö. 3200-500 yıllarına, Amerika'da M.Ö. 3300 yıllarına, İzlanda'da M.S. 1000-1400 yıllarına ait olduğu düşünülen kemik örneklerinde MM ilişkili bulgulara rastlanmaktadır.⁶ Günümüzde bildiğimiz haliyle ilk olgunun Samuel Solly tarafından 1844 yılında bildirildiği kabul edilmektedir. Bildirilen ilk hasta 39 yaşında bir ev kadını olan Sarah Newbury'de ölümüne kadar süren 4 yıl içinde sırt ağrısı, halsizlik, sırtta kamburlaşma ve spontan gelişen kemik kırıkları görüldüğü bildirilmiş ve hastanın kemik lezyonlarına patolojik kemik yumuşaması ve kırılabilirliği anlamına gelen

“mollities ossium” adı verilmiştir.⁷ Bilinen en ünlü olgu ise 45 yaşında Londralı bir tüccar olan Thomas Alexander McBean’dır. Hasta, Dr. Thomas Watson ve Dr. William Macintyre tarafından izlenmiş ve periferik ödemi olması sebebiyle St. George Hastanesi’nde çalışan kimyager Henry Bence Jones tarafından hastanın idrar analizi yapılmıştır.⁸ Hastaya ait idrarda protein olduğunu keşfeden Bence Jones yeni tanımladığı bu proteinüri türünün tanıdaki önemine ilk kez dikkat çekmiştir.⁹ Bu olguların bildirilmesini takiben Otto Kahler ve Jan Waldenström gibi araştırmacıların da hastalık bulgularının tanımlanmasında katkıları olmuş ve hastalık bir süre Kahler hastalığı ismiyle anıldıktan sonra ilk kez 1873 yılında Von Rustizky tarafından hastalığa MM adı verilmiştir.¹⁰ Hastalığın tedavisindeki ilerleme ise 1950’lilere kadar gecikmiş, steroid ve Melfelanın hastalık üzerindeki etkilerinden sonra Talidomid, kök hücre nakli ve günümüzde hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile tedavide önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.¹¹

2.1.3. Epidemiyoloji

MM, tüm malignitelerin yaklaşık yüzde 1-2’sini ve hematolojik malignitelerin yüzde 17’sinden biraz fazlasını oluşturan nispeten nadir bir kanserdir. Non-hodgkin lenfoma ve lösemiden sonra en sık görülen üçüncü hematolojik malignitedir. Erkeklerde kadınlardan daha yaygındır.¹² ABD Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) kayıtlarından elde edilen verilere göre ABD’de her yıl yaklaşık 32.000 kişi MM tanısı almakta ve 13.000 kişi MM sebebiyle hayatını kaybetmektedir. Hastalık insidansı 100.000’de 7’dir. Dünya çapında, multiple myeloma atfedilen yılda yaklaşık 160.000 yeni vaka ve 106.000 ölüm var iken ülkemiz verileri güvenilir bir şekilde elde olmadığından özellikle Amerika verilerinden yola çıkarak ülkemizde her yıl yaklaşık 7.500 hastanın MM tanısı alacağını ve her yıl 3.000 hastanın da MM nedeni ile yaşamını kaybedeceğini öngörebiliriz.¹²

MM, büyük ölçüde yaşlı yetişkinlerin hastalığıdır. Ortanca tanı yaşı 65-74 olmakla birlikte; hastaların yüzde 10’u 50 yaşından ve yüzde 2’si de 40 yaşından gençtir.^{12,13} İnsidans etnisiteye göre değişir; Afrikalı Amerikalılar ve Afrika’daki siyahların insidansı beyazlardaki oranın iki ila üç katı kadardır. Buna karşılık, risk Asyalılarda, Japon ve Meksikalılarda daha düşüktür.^{2,14,15} Vücut kitle indeksi ile MM riski artar. *Agent Orange* maruziyeti ile MM arasında da bir ilişki vardır.¹⁶ Veriler

ayrıca, önemi belirsiz monoklonal gamopatisi (MGUS) olan hastalar arasında, *Agent Orange* maruziyeti olanların myeloma ilerleme riskinin arttığını göstermektedir.^{17,18} Vakaların küçük bir kısmı, MM'li 1000 hasta başına tahmini olarak 3 tanesi ailesel vakayı temsil eder. MM gelişme riski, MM ile birinci derece akraba olan kişiler için yaklaşık 3,7 kat daha yüksektir.^{19,20}

Geleneksel tedavilerle beklenen ortanca yaşam beklentisi 3-4 yıldır. Otolog kök hücre nakliyle birlikte bu süre 5-7 yıl arasında değişmekte olup, hastaya ait faktörler, hastalık evresi, sitogenetik tip ve tedaviye yanıt prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir.²¹ Yeni tedavi ajanlarının daha yaygın kullanımından sonra elde edilen 10 yıllık sağkalım oranları %30'lara varmaktadır.²²

2.1.4. Patogenezi

MM, hastalığın ilerlemesini ve tedaviye yanıtı etkileyen çok çeşitli genetik ve epigenetik değişikliklere sahip biyolojik olarak oldukça heterojen bir hastalıktır.²³ MM, germinal merkez plazma hücrelerinin malign transformasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu hücrelerin postgerminal soyları, germinal merkez geçişinin bir işareti olarak işlev gören immünoglobulin genlerinin değişken bölgesindeki somatik mutasyonların tanımlanmasıyla desteklenir.²⁴ MM, önce asemptomatik MM'a, daha sonra semptomatik MM'a ve son olarak da ekstraplazma plazma hücre neoplazisi (EMPHN) veya plazma hücreli lösemiye (PMHL) ilerleyebilen, önemi belirlenmemiş monoklonal gamopati (MGUS) ile başlayan plazma hücre bozuklukları yelpazesinde bulunur. MGUS'un evrimi, hem klonal hem de subklonal seviyelerde çok sayıda mutasyon ve genomik anormallik ile kanıtlanan dallanma evrimi ile gerçekleşir. Bu süreç MM'un genomik heterojenitesine katkıda bulunur. Hastalık seyrinin herhangi bir noktasında, belirli bir klon maligniteye hakim olabilir. Tedavi ile, baskın klon neredeyse ortadan kaldırılabilirken, nüksetme sırasında farklı tepki özelliklerine sahip yeni bir alt klon baskın klon olarak ortaya çıkabilir.²⁵

MGUS, 50 yaşın üzerindeki nüfusun %3'ünden fazlasında bulunur ve yılda %1 oranında MM'a ilerler.²⁶ MM patogenezi MGUS gelişimini ve MGUS'tan MM'a ilerleme olarak iki ardışık süreç şeklinde ele alınabilir.

Çoğu MGUS vakası, ya immünoglobulin ağır zincir lokusunu içeren translokasyon olaylarıyla (%40) ya da trizomi (%40) ile ortaya çıkan genetik instabilite

ile bağlantılı olarak başlatılır.²⁷ Hastalık MGUS'tan MM'ye ilerledikçe IgH translokasyonları gösteren vakaların yüzdesi artar. IgH translokasyonları, MGUS veya Smoldering MM hastalarının yaklaşık yüzde 50'sinde, MM hastalarının yüzde 55-73'ünde, PMHL'lerin %85'inde ve *in vitro* insan miyelom hücre dizilerinin %90'ından fazlasında bulunur.²⁸ IgH'yi içeren translokasyon saptanmayan MGUS vakalarının çoğunda, trizomi varlığı ile ortaya çıkan genetik instabilite mevcuttur. Bu MGUS alt kümesi, IgH translokasyonsuz MGUS veya hiperdiploid MGUS olarak adlandırılır. MM'deki hiperdiploidi, 1, 13 ve 21 kromozomları hariç olmak üzere tipik olarak bir veya daha fazla tek numaralı kromozom kazanımını ifade eder. Hiperdiploidi, etkilenen kromozomlarda bulunan genlerin aşırı ekspresyonuna neden olarak MGUS klonuna yol açan büyümeyi ve replikasyonu teşvik edebilir. Bu sitogenetik anormallikleri tetikleyen olaylar bilinmemektedir, ancak bu tür değişiklikler için tetikleyicinin antijenik uyarım ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Antijenik bir uyarının plazma hücreleri için anormal, sürekli ve proliferatif bir sinyal üretmesinin nedeni belirsizdir ancak potansiyel mekanizmalar arasında toll like reseptör'ün (TLR'ler) anormal ekspresyonu ve plazma hücrelerinde IL-6 reseptörlerinin aşırı ekspresyonu olduğu düşünülür. İnterlökin 6 (IL-6), hem normal hem de anormal plazma hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını teşvik eder.²⁹

MGUS'lu tüm hastalarda MM gelişmediğinden, MGUS ile sonuçlanan ilk genetik değişiklikler MM gelişimi için gerekli olmakla birlikte yeterli değildir. MGUS semptomatik MM'a tutarlı bir yıllık oranda ilerler ve bu ilerlemenin "*random second hit*" (ikinci vuruş) modeli ile açıklanabileceğini düşündürür. İlerleme riski, bilinen MGUS süresine bakılmaksızın benzerdir, bu da ilerlemeden sorumlu ikinci vuruşun kümülatif hasar değil rastgele bir olay olduğunu düşündürür.³⁰ 17p delesyonu, Ras mutasyonları, sekonder IgH translokasyonları, NFkB aktivasyonu ve Myc genindeki yapısal değişiklikler "ikinci vuruş" olarak hareket edebilirler.³¹

MM hastalarının yüzde 10'unda 17p delesyonu bulunur, konvansiyonel kemoterapi ve hematopoietik hücre naklinden sonra daha kısa bir sağkalım ile ilişkilidir.³²

N- ve K-ras mutasyonları tanı sırasında MM'lu hastaların yüzde 10 ila 40'ında görülür ve MM'nin ileri ve terminal evrelerinde daha yüksek sıklıkta bulunur; kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.³³ N-ras mutasyonu ayrıca, Bortezomib'e karşı azalmış

duyarlılıkla seyreder.³⁴ NFkB, normal dokudaki osteolitik aktiviteyi düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür, aktivasyonu hastaların yarısında görülür, yapısal ekspresyon, kemikte osteoblastik ve osteoklastik aktivite dengesizliği ile sonuçlanır ve bu da litik kemik lezyonlarına neden olur.³⁵ Bunların yanında apoptoz düzensizliği, klonal heterojenite, angiyojenez ve kemik iliği mikroçevresi myelogenezde önemli rol oynar.³⁶

2.1.4.1. MYC Translokasyonunun Patogenez ve Klinik Üzerine Etkisi

8. kromozom (8q24.21) üzerinde bulunan mutasyona uğramamış Myc onkogeni, hücre ve nükleer düzeyde birçok önemli fonksiyona sahiptir ve esas olarak bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. Myc proteini, ortak protein Max (Myc ile ilişkili partner X) ile birlikte, DNA ekspresyonunu bağlayan ve düzenleyen ve Myc dönüşümü için gerekli gibi görünen heterodimerler oluşturur.³⁷ Hücre ortamında Myc proteini, hücre döngüsü proteinlerinin aktivasyonu, hücre farklılaşması, kök hücrenin kendi kendini yenilemesi, protein sentezi, hücre yapışması ve migrasyonu rolleriyle hücre proliferasyonu için önemli olduğu gibi; anjiyojenez aktivasyonu, genomik instabilite artış ve reaktif oksijen radikallerinin üretimi yoluyla da in vivo ve in vitro tümör oluşumu için de önemlidir.³⁶

Myc geninin düzensizliği esas olarak kromozomal translokasyonlar veya gen amplifikasyonu yoluyla gerçekleşir ve genellikle agresif klinik prezentasyonlu kanserlerle sonuçlanır.³⁸ Bunun iyi bir örneği, 14, 2 ve 22. kromozomlarda yer alan immünoglobulin ağır ve hafif zincir genlerinin 8. Kromozom ile translokasyonundan kaynaklanan Burkitt lenfomadır. Myc geninin düzensiz amplifikasyonu ve ekspresyonu, kolon, prostat ve meme kanserleri dahil olmak üzere insan kanserlerinin ~% 30'unda görülür ve kötü prognoz ile ilişkilidir.³⁹ Ek olarak, Myc, BCL-2 ve BCL-6 genlerinin yeniden düzenlenmesinin ardından çift vuruşlu yaygın büyük B hücreli lenfomalar (DLBCL) da gelişir. Ayrıca, BCL-2 veya Bcl-6 yeniden düzenlemelerinin yokluğunda B hücreli lenfomalarda Myc yeniden düzenlemelerinin de kötü klinik sonuçlara katkıda bulunduğu açıklanmıştır.⁴⁰

Myc (v-myc myelositomatozis viral onkogen homogeni, c-myc) ilk olarak 1982'de avian retroviral onkogen v-myc'in hücre homoloğu olarak tanımlanan onkojenik bir proteindir.⁴¹ Myc düzenlemeleri plazma hücre diskrazilerinin

patogenezinde de rol oynar ve Myc'in keşfinden kısa bir süre sonra fare plazmasitom modellerinde tanımlanmıştır.⁴² Bu bağlamda, C-Myc ekspresyonunun, MGUS ve Smoldering MM gibi plazma hücre diskrazilerinin erken aşamalardan multiple myeloma ve plazma hücreli lösemiye progresyonunda rolü olduğu bilinmektedir.⁴³ Myc gen değişikliklerinin, MGUS'dan MM'ye geçişin tetikleyicisi olduğu kadar tümör ilerlemesinden sorumlu geç genomik bir olay olduğu da düşünülmektedir.⁴⁴ Ayrıca Holien ve arkadaşlarının çalışmasında Myc aktivitesi hastalık evresi ile artmaktadır.⁴⁵

MM hastalarında Myc aktivasyonu tanımlanıp onaylandıktan sonra, karşılaştırma için normal B hücreleri, normal plazma hücreleri, Burkitt lenfoma hücreleri, kronik lenfositik lösemi ve Waldenstroms makroglobulinemisi ile MM hücreleri Myc-IgH translokasyonu açısından değerlendirilmiştir. Beklendiği gibi Burkitt lenfomada translokasyon yüksek oranda görülürken, normal plazma hücrelerinde ve MGUS'ta saptanmamıştır. MM hastalarında Myc overekspresyonu mevcuttur ve yeni tanı MM ile relaps MM vakaları arasında benzer seviyelerdedir.⁴⁶

Yeni tanı MM hastalarının yaklaşık % 13-15'inde Myc translokasyonu görülür.⁴⁷ MM ile takipli 244 hastanın retrospektif olarak incelendiği tek merkezli bir çalışmada; Myc overekspresyonu ekstramedüller miyelom, hiperkalsemi, yüksek kemik iliği infiltrasyonu ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur.⁴⁸ Glitza ve arkadaşlarının çalışmasında ise Myc overekspresyonu, PMHL ve EMH gibi daha agresif myelom formları ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada Myc pozitif MM hastalarında toplam sağkalım (TSK) ve hastalıksız sağkalım (HSK) Myc negatif MM hastalarından daha kötü, Myc negatif PMHL'li hastalarla benzer saptanmıştır. Ayrıca plazmablastik morfoloji ile ilişkilendirilen ekstramedüller myelomu (EMH) olan hastalarda Myc overekspresyonu %18-20 sıklıkta bulunmuştur.⁴⁹ Başka bir çalışmada Myc yeniden düzenlemesine sahip hastaların, yaştan bağımsız olarak artmış ölüm riski, ileri evre ve yüksek riskli sitogenetik anomalilerin birlikte oluşması ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁰

Avet ve arkadaşlarının çalışmasında ise Myc overekspresyonu ile TSK ve HSK arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.⁴⁷ Bazı çalışmalar Myc yeniden düzenlemelerinin daha kısa yaşam süreleri ile ilişkili olduğunu bulurken, diğer çalışmalar prognostik önemi gösterememiştir.⁵⁰

Bu ve benzeri çalışmalar, plazma hücre diskrazilerin patogeneğinde Myc regülasyonunun önemini ve PHL’lerde ve MM’da Myc ile ilişkili sinyal yollarını hedefleyen tedavi ajanlarına duyulan ihtiyacın altını çizmektedir.⁵¹

2.1.4.2. EZH2 - Patogeneğ ve Klinik Üzerine Etkisi

Polycomb grup proteinleri kromatin yapısını düzenler ve çeşitli hücre tiplerinde gen ekspresyonu üzerinde önemli bir düzenleyici role sahiptir. Memeli hücrelerinde iki polycomb grup kompleksi (Polycomb repressive complex 1 (PRC1) ve 2 (PRC2)) tanımlanmıştır. Hem PRC1 hem de PRC2 kromatin yapısını düzenler ve ayrıca histon modifikasyonlarını katalize eder. PRC1, histon H2A’nın düzenlenmesine aracılık ederken, PRC2, lizin 27’deki histon H3’ün metilasyonunu katalize eder. Histonlardaki bu değışiklikler, kromatin yapısını düzenleyerek gen ekspresyon paternlerine yol açabilir. PRC2 ek olarak WNT yolağını doğrudan regüle eder.

Çok sayıda çalışma, PRC2 katalitik bileşeni Enhancer of zeste homolog 2(EZH2)’nin neoplastik gelişim ve ilerlemedeki rolünü vurgulamıştır ve çeşitli malignitelerde EZH2 mutasyonları tanımlanmıştır. EZH2, kritik genlerin ekspresyonunu modüle ederek, hücre döngüsü ilerlemesi, hücre proliferasyonu, farklılaşma ve apoptoz gibi temel hücresel süreçlerde aktif olarak yer alır. EZH2 normal hematopoietik kök hücre kendi kendini yenileme ve farklılaşmasını düzenler, normal B hücresi farklılaşmasını kontrol eder.⁵² Ayrıca, T lenfositlerin farklılaşması ve işlevinde belirleyici role sahiptir. EZH2’nin malignitelerin gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkisi kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve iyi belgelenmiş olmasına rağmen, ilgili mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Özellikle PRC2’nin bir parçası olarak EZH2, epigenetik mekanizmalar yoluyla kanser hücrelerinin hayatta kalması, çoğalması ve agresifliği için kritik olan çok sayıda hedef genin ekspresyonunu etkileyebilir. EZH2 aşırı ekspresyonu, hücre döngüsü kontrolünden sorumlu genlerin baskılanmasıyla sonuçlanır ve meme, prostat ve kolorektal kanserler gibi solid organ ve lösemi, lenfoma, MM gibi hematolojik malignitelerde daha kötü prognozlarla seyreder.⁵³

EZH2’nin kanser türüne bağılı olarak hem tümör baskılayıcı hem de pro-onkogen özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.⁵⁴ Çalışmaların çoğu, EZH2’nin bir onkogen olarak hareket edebileceğini öne sürerken, birkaç çalışma myelomagenezde EZH2’nin tümör baskılayıcı rolünü göstermiştir.⁵⁵ Tümör hücrelerinde EZH2 ekspresyonu, immün

yanıtı ve immünoterapiyi modüle edebilir. Tümör mikro çevresinden immün hücrelerde ekspresyonu, tümör ilerlemesini etkileyebilir ve T hücre yanıtı üzerinde doğrudan rol oynayabilir. Yakın zamanda yapılan bir inceleme, kanserde tümör bağışıklığında EZH2'nin rolünü destekleyen kanıtları vurgulamıştır. Tümör mikro çevresi MM patogenezinde önemli bir rol oynadığından, bu durum myelomagenezde etkili olabilir.⁵⁶

Klinik ve genomik verileri içeren 1000'den fazla MM içeren bir çalışmada; yaş, hastalık evresi ve yüksek riskli sitogenetik için kontrol edilerek, EZH2 aşırı ekspresyonunun bağımsız olarak önemli ölçüde daha yüksek progresyon ve ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca EZH2 ekspresyonunun relapsta ilk tanıya göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.⁵⁷ Bir başka çalışmada hastalığın MGUS'tan, smoldering MM ve aktif MM'a doğru ilerledikçe EZH2 overekspresyonun arttığını gösterilmiştir.⁵⁸ Pawlin ve arkadaşlarının bu çalışmasında EZH2, yüksek riskli gen ekspresyon profili ile yakın ilişkiliydi ve aynı zamanda daha kısa HSK ve TSK için bağımsız prognostik faktör olarak saptandı.⁵⁸ İmmünohistokimya (İHK) ile EZH2 protein ekspresyonu, 67 yeni tanı konmuş MM'dan oluşan bir kohortta da değerlendirildi. Yüksek ekspresyonlu hastalar, düşük ekspresyonlu hastalara oranla anlamlı ölçüde daha kısa medyan HSK ve TSK ile ilişkilendirildi.⁵⁹ Ayrıca EZH2'nin, MM'da hücre çoğalmasına ve ilaç direncine katkıda bulunan tümör baskılayıcı miRNA'larla etkileşime girdiği de bilinmektedir.⁶⁰

2.1.5. Klinik Seyir

MM'lu hastaların çoğu, plazma hücrelerinin kemiğe veya diğer organlara infiltrasyonu veya immüoglobulin birikmesinden kaynaklanan böbrek hasarı ile ilgili belirti veya semptomlarla başvurur. Klinik görünüm genellikle subakut olsa da, hastaların küçük bir kısmı hızlı dikkat ve müdahale gerektiren bulgularla akut olarak başvurur. MM tanısı konan 1027 ardışık hastanın retrospektif olarak analizinin incelendiği tek merkezli bir çalışmada saptanan en sık belirtiler (%78) anemi, (%58) kemik ağrısı, (%48) kreatinin yüksekliği, (%32) halsizlik, yorgunluk, (% 28) hiperkalsemi ve (%24) kilo kaybı olarak belirlenmiştir.²

Aynı çalışmada %5 veya daha azında görülen belirti ve bulgular ise: pareteziler (%5), hepatomegali (%4), splenomegali (%1), lenfadenopati (%1) ve ateş (%0,7) idi.

Plazma hücresi infiltrasyonuna bağlı plevral efüzyon ve yaygın pulmoner tutulum nadirdir ve genellikle ileri hastalıkta görülür.²

Ekstramedüller plazmasitomlar (EMP), tanı anında MM hastalarının yaklaşık %7'sinde görülür ve en iyi pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) taraması ile tespit edilir; tanıda EMP varlığı, kısa sağkalım ile ilişkilidir. Hastalığın sonraki seyrinde %6 oranında EMP gelişir.^{61,62}

Anemi: Tanı sırasında %73 ve hastalık seyri sırasında bazı zamanlarda %97 normositik, normokromik anemi (hemoglobin ≤ 12 g/dL) bulunur. (12528874). Kemik iliği infiltrasyonu, eritropoietin rölatif eksikliği ile (kısmen renal hasar katkısı), dilüsyonel olarak (M proteininin katkısı) oluşabilir.⁶³

Kemik ağrısı: Osteolitik kemik hastalığı, MM'da kemik ağrısı ve patolojik kırıklara neden olabilen önemli bir özelliştir. Tanı sırasında saptanan kemik lezyonlarının sıklığı kullanılan görüntüleme yöntemine bağlı olarak değişmektedir. Yeni tanı MM'u olan 1027 hastayı içeren bir seride patolojik kırıklar, kompresyon kırıkları ve osteoporozun her biri hastaların %20-25'inde bulundu. MM ile ilişkili kemik ağrısı tanı anında hastaların yaklaşık yüzde 60'ında görülür. MM ilişkili kemik ağrısı; ekstremitelerden ziyade sırt, boyun, omuzlar, pelvis, kalça gibi aksiyel sistemi etkiler. Genellikle hareketle indüklenir ve gece uyku sırasında daha az görülür, ancak pozisyon değişikliği ile ortaya çıkabilir. Genellikle hafif ya da orta şiddettedir. Vertebral çökme nedeniyle hastanın boyu birkaç santimetre kısalabilir. Kemik ağrısı ayrıca kemik ya da yumuşak dokudan kaynaklanan EMP'lerden kaynaklanabilir.²

Renal hastalık: Serum kreatinin konsantrasyonu tanı alan hastaların neredeyse yarısında artmıştır.^{2,64} (ve yaklaşık %20 oranında > 2 mg/dL dir.) MM hastalarında böbrek yetmezliğinin iki ana nedeni vardır. Bunlar hafif zincir nefropatisi (myelom böbreği olarak da adlandırılır) ve hiperkalsemidir. Hafif zincir salgılamayan hastalar myelom böbreği için risk altında değildir. Böbrek yetmezliğini açıklayacak başka faktör yok ise yüksek hafif zincir düzeyi tanı için yeterli iken, böbrek yetmezliği için diğer potansiyel risk faktörleri olan, renal hasar mekanizmasının tam olarak bilinmediği hastalarda histolojik değişiklikleri karakterize etmek için renal biyopsi yapılmalıdır.⁶⁵ MM'li bir hastada böbrek yetmezliğinin diğer nedenleri arasında eşzamanlı hafif zincir amiloidozu, hafif zincir birikimi hastalığı ve ilaca bağlı böbrek hasarı yer alır.⁶⁶

Hiperkalsemi: MM ile indüklenen kemik demineralizasyonu sonucu hiperkalsemi oluşabilir. Tanı sırasında MM'li bir seri hastanın %28'inde hiperkalsemi saptanmıştır; serum kalsiyum %13'te ≥ 11 mg/dL (2.75 mmol/litre)'dir.² İyonize kalsiyum, hastanın yüksek serum kalsiyum seviyesine sahip olmasına rağmen hiperkalsemi belirtisi yoksa ölçülmelidir.⁶⁷ (M proteininin kalsiyum ile bağlanması nedeniyle serum kalsiyum konsantrasyonunun yükselebileceğinden).

Nörolojik hastalık: Sık görülmemekle beraber nörolojik bulgular spinal kompresyon veya hiperviskozite için acil değerlendirme gerektirebilir.

Spinal kord kompresyonu: EMP veya vertebral cismin kırılmasına bağlı olarak bir kemik fragmanından kaynaklanabilir ve hastaların yaklaşık %5'inde görülür; alt ekstremitelerde güçsüzlük veya parestezi, mesane veya bağırsak disfonksiyonu veya inkontinansı ile birlikte şiddetli sırt ağrısı ile başvuran hastalarda şüphelenilmelidir. Bu belirtiler bir tıbbi acil durum oluşturur; tüm omurganın manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya bilgisayarlı tomografik miyelografi, kalıcı paraplejiyi önlemek için kemoterapi, radyoterapi veya nöroşirurji ile uygun takip tedavisi ile derhal yapılmalıdır.⁶⁸

Hiperviskozite: Yaşamı tehdit edici bir komplikasyondur.⁶⁹ Klinik olarak baş ağrısı, mental yetilerde azalma, kanama bozukluğu, ataksi, vertigo ve koma görülebilir. Artan plazma yoğunluğu kalbin işlevinde bozulmaya ve kalp yetmezliğine neden olabilir. Temel mekanizma paraproteinlerin endotel duvarına zarar vermesi ve bunun sonucunda kapiller alanda kan akımını yavaşlaması ile gelişen perfüzyon iskemisinin yarattığı organ hasarıdır.⁷⁰ Altta yatan hastalığın tedavisi esas iken acil plazmaferez paraprotein konsantrasyonunu azaltarak semptomatik rahatlama sağlayabilir.⁶⁹

Periferik nöropati: Monoklonal proteinin etkileri veya doğrudan kompresyondan radikülopati formunda olduğu gibi MM'un kendisinden ya da özellikle bortezomib, talidomid, vinka alkaloidi ya da sisplatin de dahil olmak üzere bazı tedavilerden kaynaklanabilir.⁷¹ AL amiloidoz eşlik ettiğinde ya da POEMS (osteosklerotik myelom) ile birlikte de görülebilir.

Enfeksiyonlar: MM hastalarında, bağışıklık disfonksiyonu sebebiyle enfeksiyon riski artar. İmmün disfonksiyon; bozulmuş lenfosit fonksiyonu, normal plazma hücre fonksiyonunun baskılanması ve hipogamaglobulinemiden kaynaklanır.⁷²

2.1.6. Tanı

Hemen hastaların tamamında, MM tanısı konulmasının öncesinde semptomsuz bir evre olan MGUS olduğu kabul edilmektedir.⁷³ MGUS zamanla MM veya diğer plazma hücre hastalıklarına dönüşebilmektedir. Monoklonal gamopati kişileri üzerinde yapılan araştırmalarda, MGUS'lu olguların yaklaşık yarısında aniden, yarısında ise derece derece ilerleyerek semptomatik MM'a dönüştüğü görülmüştür.⁷⁴ Smoldering miyelom (SMM) olgularında ilk 5 yıl miyeloma dönüş hızı her yıl %10, ikinci beş yılda her yıl %3, sonraki 10 yılda her yıl için %1 ile %2 arasındadır.⁷⁵

MM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu [International Myelom Working Group (IMWG)] tarafından revize edilmiştir. Belli belirteçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemde yaklaşık olarak %80'inin tedavi gerektiren MM'a evrilmesi bu kriterlerin IMWG tarafından aktif MM'u tanımlayan bulgular olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren MM'u tanımlayan hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı [calcium, renal, anemia, bone (CRAB)] bulgularına üç yeni belirteç eklenmiş [(SLiM) kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut manyetik rezonansda birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı] eklenmiş olup, tedavi gerektiren MM'u tanımlayan bulgular bütünü Myelom Tanımlayıcı Olaylar [Miyelom Defining Events] olarak adlandırılmıştır.⁷⁶

MM'dan kuşkulanan bir hastayı değerlendirmek için detaylı anamnez ve fizik muayeneye ek olarak;

- Tam kan sayımı ve periferik kan yaymasının incelenmesi
- Serum kalsiyum, kreatinin, albümin, laktat dehidrogenaz (LDH), beta-2 mikroglobulin (B2M) ve C-reaktif protein (CRP) ölçümlerini içeren biyokimyasal parametrelerin incelenmesi
- Serum immünoglobulinlerin ve serbest hafif zincirlerin kantitatif ölçümü ile birlikte immüfiksasyon elektroforezi ve serum protein elektroforezi (SPEP)
- Tek taraflı kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi
- İdrar değerlendirmesi
- Tüm vücut görüntüleme yapılması yapılmalıdır.

Tablo 1. Plazma hücre bozuklukları sınıflaması

MGUS	Serum monoklonal protein <3 gr/dl Kemik iliği infiltrasyon oranı <%10 SLİM/CRAB bulgularının olmaması
SMM (Smoldering Myelom)	Serum monoklonal protein IgG veya IgA ≥3 gr/dl ve/veya kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60 SLİM/CRAB bulgularının olmaması
Multiple Myelom	Kemik iliği plazma hücre oranı ≥%10 veya doku tanısı ile kanıtlanmış plazmasitom Varlığında SLİM/CRAB bulgularından en az birinin eşlik etmesi
IgM MGUS	IgM <3 gr/dl Kemik iliği lenfoplazmositik infiltrasyon <%10 LAP, anemi, hiperviskosite Konstitüsyonel semptomlar Organomegali eşlik etmemesi
Hafif Zincir MGUS	Bozulmuş hafif zincir oranı (<0,26 veya >1,65) İmmünifikasyon elektroforezinde ağır zincir saptanmaması SLİM/CRAB bulgularının olmaması
POEMS	Polinöropati Monoklonal plazma hücre artışına ek olarak Majör kriterler: sklerotik kemik lezyonu, Castleman hastalığı ya da artmış VEGF düzeyinden en az biri veya Minör kriterler: organomegali, ekstrasvasküler volüm artışı, endokrinopati, cilt değişiklikleri, papil ödem, trombositoz, polistemiden en az biri
Sistemik AL Amiloidoz	Amiloid ilişkili sistemik semptom Dokuda Kongo red ile pozitif amiloid gösterilmesi Monoklonal plazma hücre artışı
Soliter Plazmasitom	Doku tanısı ile kanıtlanmış kemik ya da yumuşak doku lezyonu Kemik iliği inf oranı <%10 SLİM/CRAB olmaması
Waldenström Makroglobulinemisi	IgM monoklonal gamopatisi ve kemik iliği monoklonal hücre artışı ≥%10 Lenfoproliferatif hastalık ilişkili bulgular
Plazma Hücreli Lösemi	Periferik kanda dolaşan plazma hücre oranının %5 veya üzerinde olması veya periferik kanda dolaşan plazma hücre sayısının 500/mikroL'nin üzerinde olması

2.1.7. Risk Sınıflaması ve Evreleme

MM için pek çok risk belirleme sistemi geliştirilmiş, bunlardan en geniş kabul gören sistem olan Uluslararası Skorlama Sistemi yakın zamanda LDH ve sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde güncellenmiştir (Revised ISS-R-ISS). MM tanısı konan hastalarda hastalık seyrinin öngörülmesini sağlayan hastaya veya hastalığa özgü pek çok farklı faktör bulunmaktadır.⁷⁷

Hastaya ait faktörler yaş, komorbiditeler (kardiyak hastalık, diyabet gibi), düşük performans skoru, böbrek hastalığı olarak sıralanabilir. ISS ve R-ISS evresi, kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı, yüksek LDH, plazmablastik hücre morfolojisi, artmış plazma hücre proliferasyon hızı, tanı anında böbrek fonksiyon

bozukluğu, EMH ya da PMHL varlığı, tedavi yanıtı, indüksiyon tedavisine yetersiz yanıt, tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ise hastalığa ait faktörlerdir.⁷⁷

Kötü Sitogenetik Anomaliler

- Kompleks karyotip anomali
- t(4,14), t(14,16), t(14,20)*
- del 17p (heterozigot TP53 mutasyonuna sebep olur.)
- 1q amplifikasyonu *
- Yüksek riskli genetik profil
- 1p delesyonları
- Hipodiploidi

*Bu genetik anomalilerin herhangisi ikisinin birlikte bulunması *Double Hit*, üçünün birlikte bulunması *Triple Hit* Myelom olarak adlandırılmaktadır.⁷⁷

Kötü Prognostik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (standart risk veya nötral etki)

- Trizomiler (tek sayılı kromozomların trizomileri, 1,13,21 hariç)
- t(6,14)
- t(11,14)*
- Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri

dengeleyebilir.)

* PHL ya da AL-Amiloidoz ile ilişkili olabilir.

Daha önce del13q da kötü risk grubunda bulunmaktaydı fakat MM hastalarının çoğunda saptandığından risk gruplamasından çıkarıldı.

Uluslararası Evreleme Sistemi iki parametreye dayanan basit bir risk sınıflandırması algoritmasıdır; yüksek serum beta 2 mikroglobulin seviyesi yüksek tümör kitlesini ve azalmış böbrek fonksiyonunu yansıtırken, düşük serum albümin seviyesine esas olarak MM mikroçevresinden salgılanan interlökin-6 gibi enflamatuvar sitokinler neden olduğu kabul edilir.⁷⁸

Tablo 2. ISS Evreleme

EVRE	KRİTERLER
I	β -2 mikroglobulin < 3.5 mg/L ve serum albumini $\geq$ 3.5 g/dL
II	Evre I ya da Evre III'e uymayanlar
III	β -2 mikroglobulin $\geq$ 5.5 mg/L

2005 yılında tanımlanan Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'daki bölgeler de dahil olmak üzere 17 merkezden daha önce tedavi edilmemiş 10.750 semptomatik MM hastasında klinik ve laboratuvar verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada ISS skoru, farklı prognozlu üç hasta grubunu tanımlar; medyan genel sağkalım ISS evre I'de 62 ay, ISS evre II'de 44 ay ve ISS evre III gruplarında 29 ay olarak değerlendirilmiştir.⁷⁹

FISH ile tespit edilen kromozomal anomaliler, MM'un biyolojik özelliklerini tanımlamak için anahtar bir unsurdur. Serum laktat dehidrojenaz (LDH) MM ile ilgili diğer bir biyolojik belirteçtir. Normalin üst sınırının üstündeki LDH seviyesi, artmış hastalık agresifliğini, yüksek proliferasyon oranını ve/veya tümör kitlesinin, özellikle ekstrapedüller ve ekstraosöz hastalığın varlığını gösterir. Yeni ajanlardan önce yapılan çalışmalar, yüksek LDH seviyelerinin daha kısa TSK ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁷⁸ Bu bilgiler göz önüne alınarak Revised International Staging System evrelemesi (R-ISS) geliştirilmiştir.

Tablo 3. R-ISS

EVRE	KRİTERLER
I	ISS Evre I ve FISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH
II	R-ISS I ve III kriterlerinin sağlanamaması
III	ISS Evre III'e ek olarak ya FISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı

R-ISS, ISS, FISH ve LDH ile ilgili verileri içeren 11 uluslararası denemeden birine kayıtlı yeni MM tanısı almış 3060 hasta temel alınarak geliştirilen çalışmanın sonucunda;

R-ISS I; Tahmini genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım (PFS), beş yılda sırasıyla yüzde 82 ve 55. Median sağkalım bilgisi mevcut olmayıp, median PFS 66 ay.

R-ISS II; Tahmini genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım (PFS), beş yılda sırasıyla yüzde 62 ve 36. Median sağkalım 83 ay ve median PFS 42 ay.

R-ISS III; Tahmini genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım (PFS), beş yılda sırasıyla yüzde 40 ve 24. Median sağkalım 43 ay ve median PFS 29 ay olarak saptanmıştır.⁷⁸

2.1.8. Tedavi

Tanı ve risk sınıflandırmasını takiben, tüm hastalar OKHN için uygunluk açısından değerlendirilir. Sadece kemoterapi ile karşılaştırıldığında, OKHN'nin HSK'ı hem de TSK'yı uzattığı görülmektedir. 2014 yılında IMWG tarafından önerilen güncellenmiş tanıma göre aktif MM olan tüm hastalar tedavi edilmelidir.⁸⁰

OKHN Uygun Hastalarda İndüksiyon Tedavisi

Klinik durumu iyi olan hastalar için yüksek doz tedavi ile indüksiyon ve ardından OKHN standart tedavidir. KHN, erken dönemde yapılabilir veya ilk relapsa saklanabilir. Erken dönem ve ilk relapsa ertelenen OKHN'ni karşılaştıran iki faz III çalışma, erken dönem kolunda (üçlü yeni ajan bazlı indüksiyonu takiben yapılan) HSK'ın daha olumlu olduğunu göstermiştir. Klasik VAD rejiminden (vinkristin, doksorubisin ve yüksek doz deksametazon) üstün olan Bortezomib-Deksametazon, OKHN'nden önce indüksiyon tedavisinin omurgası haline gelmiştir. Bortezomib-Dexametazona üçüncü bir maddenin ilave edilmesi, ör. talidomid (VTD), doksorubisin, lenalidomid (RVD) veya siklofosfamid (VCD), faz II çalışmalarda daha yüksek yanıt oranları göstermiştir. Üç prospektif çalışma VTD'nin, talidomideksametazon (TD) veya bortezomib-deksametazondan (VD) daha üstün olduğunu göstermiştir.⁸¹ İki çalışma prospektif olarak VCD ile PAD ve VTD ile VCD'yi karşılaştırmış ve birinci çalışma VCD ve PAD'nin yanıt açısından eşit derecede etkili olduğunu ve VCD'nin daha az toksik olduğunu göstermiştir.⁸² İkinci çalışma ise VTD'nin VCD ile karşılaştırıldığında çok iyi kısmi yanıt oranları açısından daha etkili bir rejim olduğunu, ancak daha yüksek periferik nöropati oranıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.⁸³ Yanıt oranları, yanıt derinliği ve sonuç için vekil belirteç olarak HSK'a dayanarak, en az bortezomib ve deksametazonun dahil olduğu üçlü ilaç kombinasyonu şu anda OKHN öncesi standart tedavidir. Avrupa'da VTD ve VCD en çok tercih edilen rejimlerdir.⁸¹ Halen devam eden faz III çalışmalarda değerlendirilmekte olan Karfilzomib-Lenalidomid ve deksametazon (KRd) kombinasyonu yüksek yanıt oranlarına sahiptir, ancak şu anda sadece nüks hastalık tedavisi için onaylanmıştır.⁸⁴

Kök hücre toplanmasına geçmeden önce dört ila altı siklus indüksiyon tedavisi önerilir.⁸⁰ Melfalan 200 mg/m² intravenöz (iv.) OKHN'nden önceki standart hazırlama

rejimidir.⁸⁵ Allojenik KHN, birinci sıra tedavinin bir parçası olarak gösterilmemiştir ve sadece klinik bir çalışma bağlamında yapılmaktadır.⁸⁰

OKHN'nin ilk tedaviye dahil edilmesine veya ilk relaps zamanına kadar ertelenmesine bakılmaksızın, kök hücre toplaması uygun tüm hastalar için tedavi seyrinin başlarında yapılmalıdır. KHN adayı olan hastalara verilen ilk kemoterapi rejimi, kök hücre toplanmasını bozabilecek veya kök hücrelere zarar verebilecek ajanları içermemelidir.

OKHN Uygun Olmayan Hastalarda İndüksiyon Tedavisi

Randomize faz III çalışmaları verilerine dayanılarak iki seçenek önerilmektedir. Bortezomib (subcutan)/melfalan/prednizon (VMP) veya lenalidomid + düşük doz deksametazon; hem VMP hem de Rd günümüzde Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır. Rd progresyona kadar onaylanır. Melfalan/prednizon/talidomid (MPT) de EMA tarafından onaylanmıştır, ancak HSK ve TSK açısından Rd'den daha düşüktür.⁸⁶ Bortezomib-siklofosfamid ve deksametazon (VCD) EMA onaylı değildir (kontrollü veri yoktur), ancak yaygın olarak kullanılır ve yüksek yanıt oranlarını ve uzun süreli HSK'ı artırır. Rd, yakın zamanda Rd + bortezomib (VRd) ile prospektif olarak karşılaştırılmış ve bortezomib ilavesi önemli ölçüde geliştirilmiş HSK ve TSK ile sonuçlanmış olup kabul edilebilir bir risk-fayda profiline sahiptir.⁸⁷ Bununla birlikte, bu üçlü kombinasyon henüz EMA tarafından onaylanmamıştır. Bendamustin artı prednizon, tanı sırasında klinik nöropatisi olan, MPT rejimine göre talidomid veya VMP rejimine göre bortezomib kullanılması kısıtlanan hastalarda EMA tarafından da onaylanmıştır.⁸⁸

Konsolidasyon Tedavisi

Birçok çalışma konsolidasyonun yanıt derinliğini artırdığını göstermiştir.⁸¹ Bununla birlikte, yeni ajan bazlı indüksiyon tedavisi döneminde, konsolidasyon tedavisinin sistematik olarak uygulanması gerektiğine dair yeterli kanıt yoktur.⁸⁰

İdame Tedavisi

Birçok randomize klinik çalışma, yaşlı hastalarda indüksiyon sonrası immünmodülatör ilaçlar, Bortezomib ya da Talidomid ile beraber ya da Talidomid

olmaksızın düşük doz CTD ile idame tedavinin genel sağ kalım üzerine etkisini araştırmıştır. Bu çalışmalar sağ kalım üzerine net bir yarar göstermemiştir ve ilaçlar henüz EMA tarafından onaylanmamıştır; bu nedenle yaşlı hastalarda sistemik idame tedavisi önerilmez.⁸⁰

Genç hastalarda ise OKHN'i takiben talidomid veya lenalidomid gibi IMiD'lerle idame tedavinin HSK'ı uzattığı faz III randomize çalışmalar ile gösterilmiştir.⁸¹ 1200'den fazla vakanın bireysel hasta verilerine dayanan yakın tarihli bir meta-analiz, OKHN'i takiben lenalidomid idamesinin iki yıldan fazla genel sağ kalım faydası ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁸⁹ Şubat 2017'de EMA, OKHN uygulanan yeni MM tanısı almış erişkin hastaların idame tedavisi için monoterapi olarak lenalidomidi onaylamıştır.⁸⁰

Relaps/Refrakter Hastalık Tedavisi

Relaps hastalıkta tedavi seçimi yaş, performans durumu, komorbiditeler, önceki tedavinin tipi, etkinliği ve toleransı, önceki tedavi sıra ve kür sayısı, kalan mevcut tedavi seçenekleri, son tedaviden relapsa geçen süre ve nüks tipi (örn. klinik ve biyokimyasal nüks; biyokimyasal nüks durumunda, tedavi ertelenebilir.) gibi parametrelere göre belirlenir.⁹⁰ 2015 ve 2016 yıllarında faz III prospektif randomize çalışmaların sonuçlarına dayanarak, yeni üçlü kombinasyonlar EMA tarafından onaylanmıştır. Bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde bir panHDAC inhibitörü olan Panobinostat, daha önce bortezomib ve bir immünomodülatör ajan dahil olmak üzere en az iki sıra tedavi almış relaps/refrakter MM hastalarının tedavisi için endikedir.⁹¹

İkinci sınıf proteazom inhibitörü olan Karfilzomib, daha önce en az bir sıra tedavi almış MM hastalarının tedavisi için lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde 27 mg/m² dozunda,⁹² en az bir sıra tedavi alan hastalarda yalnız deksametazon ile kombinasyon halinde 56 mg/m² dozunda da onaylanmıştır.⁹³

SLAM-F7'yi hedefleyen bir monoklonal antikor olan Elotuzumab, daha önce en az bir sıra tedavi almış hastalarda MM tedavisi için lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde onaylanmıştır.⁹⁴ Lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde olmak üzere ilk oral proteazom inhibitörü olan Ixazomib, 2016 yılında EMA tarafından en az bir sıra tedavi alan hastalarda onaylanmıştır.⁹⁵

Çok ileri evre hastalıkta, nüks MM'un tedavisi için iki ilaç daha EMA onaylıdır. Üçüncü kuşak IMiD olan pomalidomid, düşük doz deksametazon ile kombinasyon halinde, hem lenalidomid hem de bortezomib dahil olmak üzere en az iki sıra tedavi almış ve bu ilaçlarla tedaviden sonra hastalığı ilerleyen hastalarda onaylanmıştır.⁹⁶ CD38'i hedefleyen monoklonal bir antikor olan Daratumumab, önceki tedavisi bir proteazom inhibitörü ve bir immünomodülatör ajan içeren ve hastalığı tedaviden sonra kötüleşen relaps /refrakter MM'li yetişkinlerin tedavisi için onaylanmıştır.⁹⁷

Daratumumab ayrıca hastalığın erken evrelerinde, ilk nüks ve ötesinde bortezomib-dexametazon veya lenalidomid-deksametazon ile kombinasyon halinde önemli etkinlik göstermiştir.^{98,99} Bu iki yeni üçlü kombinasyon, yakın gelecekte onay durumunda standart tedavi olarak düşünülebilir.⁸⁰

Genç hastalarda, hastanın önceki OKHN'ne iyi yanıt vermesi ve HSK'nı 24 aydan uzun olması koşuluyla, ikinci bir OKHN düşünülebilir.¹⁰⁰ Relapsta, allojenik KHN sadece deneyseldir.⁸⁰

Tablo 4. MM tedavisinde kullanılan rejimler

Tedavi Rejimi	Uygulama Planı
Lenalidomid-Deksametazon	Lenalidomid 25 mg, PO, 1-21 günlerde Deksametazon 40 mg, PO, 1,8,15,22. Günlerde 4 haftada bir tekrarlanır
Pomalidomid-Deksametazon (PD)	Pomalidomid 4 mg, PO, 1-21 günlerde Deksametazon 40 mg, PO, 1,8,15,22. Günlerde 4 haftada bir tekrarlanır
Bortezomib-Deksametazon (VD)	Bortezomib 1,3 mg/m ² , SC, 1,8,15,22. Günlerde Deksametazon 20 mg, PO, Bortezomib uygulanan gün ve ertesi gün ya da 40 mg, 1,8,15,22. Günlerde 4 haftada bir tekrarlanır
Bortezomib-Melfalan-Prednizon (VMP)	Bortezomib 1,3 mg/m ² , SC, 1,8,15,22. Günlerde Melfalan 9 mg/m ² , PO, 1-4. Günlerde Prednizon 60 mg/m ² , PO, 1-4. Günlerde 35 günde bir tekrarlanır.
Bortezomib-Talidomid-Deksametazon (VTD)	Bortezomib 1,3 mg/m ² , SK 1,8,15,22. Günlerde Talidomid 200 mg, PO, 1-28. Günlerde(75 yaş üstünde 100 mg) Deksametazon 20 mg, PO, Bortezomib uygulanan gün ve ertesi gün ya da 40 mg, 1,8, 15. Günlerde 4 haftada bir tekrarlanabilir.
Bortezomib-Siklofosamid-Deksametazon (VCD)	Bortezomib 1,3 mg/m ² , SC, 1,8,15,22. Günlerde Siklofosamid 300 mg/m ² , PO, 1,8,15,22. Günler de Deksametazon 40 mg, PO, 1,8,15,22. Günlerde 4 haftada bir tekrarlanır.
Bortezomib-Siklofosamid-Deksametazon (VRd)	Bortezomib 1,3 mg/m ² , SC, 1,8,15,22. Günlerde Lenalidomid 25 mg, PO, 1-14. Günlerde Deksametazon 20 mg, PO, Bortezomib uygulanan gün ve ertesi gün ya da 40 mg, 1,8,15. Günlerde 3 haftada bir tekrarlanır.

Tablo 4'ün devamı

Karfilzomib-Lenalidomid-Deksametazon (KRD)	Karfilzomib 20 mg/m ² (1. Siklus), 27 mg/m ² (diğer kürler), İV, 1-2,8-9,15-16. Günlerde Lenalidomid 25 mg, PO, 1-21. Günlerde Deksametazon 40 mg 1,8,15,22. Günlerde 4 haftada bir tekrarlanır.
Karfilzomib-Deksametazon	Karfilzomib 56 mg/m ² ,IV 1-2, 8-9,15-16. Günlerde(ilk kürün 1-2. Günleri 20 mg/m ²) Deksametazon 20 mg/m ² , PO, 1-2,8-9, 15-16, 22-23. Günlerde 4 haftada bir tekrarlanır
Daratumumab (Dara)	16 mg/kg IV, haftada bir gün (8 hafta), iki haftada bir (16 hafta) Sonrasında ayda bir kez uygulanır.
Daratumumab-Bortezomib-Deksametazon (Dara-Vd)	Daratumumab 16 mg/kg IV, ilk 3 siklus, haftada bir gün, 4-8. Sikluslar, 3 haftada bir gün 9. siklus ve sonrası, 4 haftada bir gün Bortezomib 1,3 mg/m ² , SC, 1,4,8,11. Günlerde Deksametazon 20 mg PO, Bortezomib uygulanan gün ve ertesi gün (1-8. Sikluslar) 1-8. sikluslar; 3 haftada bir, 9. Siklus ve sonrası; 4 haftada bir uygulanır
Daratumumab-Lenalidomid-Deksametazon (Dara-Rd)	Daratumumab 16 mg/kg, IV, ilk 2 siklus; haftada bir gün, 3-6. Sikluslar; 2 haftada bir gün 7. siklus ve sonrası; 4 haftada bir gün Lenalidomid 25 mg , PO, 1-21. Günlerde Deksametazon 40 mg , PO, haftada bir gün
İksazomib- Lenalidomid-Deksametazon [100]	İksazomib 4 mg,PO,1,8,15. Günlerde Lenalidomid 25 mg, PO, 1-21. Günlerde Deksametazon 40 mg, PO, 1,8,15,22. Günlerde 4 haftada bir tekrarlanır.
Elotuzumab-Lenalidomid-Deksametazon (Elo-Rd)	Elotuzumab 10 mg/kg, IV, ilk 2 siklus; haftada bir gün, 3. Siklus ve sonrası 2 haftada bir gün Lenalidomid 25 mg, PO,1-21. Günlerde Deksametazon 40 mg, PO, haftada bir gün 4 haftada bir tekrarlanır
Selinexor- Deksametazon	Selinexor 80 mg, PO, 1. Ve 3. Gün (total doz 160 mg/hafta) Deksametazon 20 mg, PO, 1. Ve 3. Gün Her hafta tekrarlanır.

2.1.9. Yanıt Değerlendirme

2014 yılında IMWG (International Myeloma Working Group) tarafından belirlenen yanıt kriterleri ile tedavi yanıtları standardize edilmiştir.

Tablo 5. İMWG yanıt değerlendirme kriterleri

Tam yanıt	-Serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi negatiif -Kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu <%5 -Plasmasitomların tamamen kaybolması
Mükemmel tam yanıt	Tam yanıt kriterleri sağlanan hastada -Hafif zincir oranının normal aralıkta olması -Kemik iliği klonal plazma hücrelerinin İHK yöntemlerle gösterilememesi
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	-Serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezinde M proteini saptanamıyor iken protein elektroforezinde saptanamıyor olması -Serum M proteinin %90 veya üzerinde azalmasına ek idrar M protein 24 saatte 100 mg dan az olması

Tablo 5'in devamı yanıt

Kısmi yanıt	-Serum ve idrar M proteininde %50 veya üzerinde azalma olması, idrar M proteininin 24 saatte 200 mg dan az olması ya da %90 azalması -M proteini ölçülebilir hastalık düzeyinde değil ise yerine; bazal kemik iliği plazma hücre oranı en az %30 veya üzerinde olması koşulu ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması - Başlangıçta var ise; plazmasitomların en uzun iki dikey akslarının çarpımının toplamlarında %50 veya daha fazla azalma olması
Minimal yanıt	-Serum M proteininde %25'ten fazla, %50'den az azalma olması veya idrar m proteininde 24 saatte %50-90 azalma olması -Başlangıçta var ise, plazmasitomların en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında %50 den az azalma olması
Durağan (Stabil) hastalık (DH-SH)	Tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık
Progresif (ilerleyici) hastalık	Elde edilen en derin yanıtla kıyasla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 veya üzerinde artış saptanması -Serum M komponenti -İdrar M komponenti -Serbest hafif zincirleri arasındaki fark -Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış $\geq$ %10) veya -Yeni plazmasitom gelişmesi ya da mevcut lezyonlarda progresyon ya da boyut artışı olması
Klinik nüks	Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt bulgulardan bir veya daha fazlasının varlığı -Yeni plazmasitom gelişmesi -Var olan plazmasitomlarda belirgin artış -Hiperkalsemi ($>11,5$ mg/dl) -Hemoglobinde ≥ 2 g/dl azalma, tedavi ya da myelom dışı sebeplere bağlanmayan -Serum kreatininde tedaviye başlanan düzeyden 2 mg/dl veya daha fazla artış -Serum M proteinine bağlanan hiperviskozite

2.2. Soliter Plazmasitom

2.2.1. Tanım

Plazmasitomlar (plazma hücreli neoplaziler), sistemik hastalık bulgusu olmaksızın tipik olarak bir monoklonal immünoglobulin üreten, plazma hücrelerinin monoklonal neoplastik proliferasyonu ile karakterize edilen tümöral oluşumlardır.¹⁰¹ Plazma hücre neoplazileri, tek bir lezyon (soliter plazmositom) veya çoklu lezyonlar (multipl miyelom) olarak ortaya çıkabilir. Neden bazı hastalar MM geliştirirken, bazılarının tek bir plazmositom ile seyrettiği tam anlaşılmamıştır, ancak hücrel adezyon moleküllerindeki veya malign plazma hücrelerinin kemokin reseptör ekspresyon profillerindeki farklılıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.¹⁰²

Soliter plazmasitomlar, lezyonların orijinine bakılarak, kemik kökenli ise soliter kemik plazmastomu (SKP) ve kemik iliği dışında yumuşak doku kökenli ise soliter

ekstramedüller plazmositom (SEP) olmak üzere iki kısma ayrılabilir.¹⁰³ İki hastalığın klinik seyri ve prognozu birbirinden oldukça farklıdır.¹⁰⁴

Soliter plazmasitom tanısı için biyopsi ile doğrulanan soliter bir kemik ya da yumuşak doku lezyonu, kemik iliğinde biyopsi ile kanıtlanmış %10'dan daha yüksek klonal plazma hücre infiltrasyonu ve miyelom ile ilişkili organ fonksiyon bozukluğu olmaması gerekir. (SLİM ya da CRAB bulgularının eşlik etmemesi).¹⁰¹ Ekstramedüller ve kemik plazmositomlarının, hastalık seyri sırasında herhangi bir zamanda MM'lu hastalarda ortaya çıkabileceğini ve soliter plazmasitom ile karıştırılmaması gerektiğini unutmamak gerekir. Bazı hastalarda serum veya idrarda genellikle tedaviden sonra kaybolan küçük bir monoklonal protein, genellikle IgA tipinde bulunabilir.

2.2.2. Epidemiyoloji

SEP'ler plazma hücre malignitelerinin yaklaşık %3'ünü, SKP %5'ini oluşturur. SEP'ta tanıdaki ortalama yaş 55-60'tır ve hastaların yaklaşık üçte ikisi erkektir. Soliter kemik plazmasitomlarının ortalama tanı yaşı 55-65 olup, erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülür.¹⁰³ Amerika Birleşik Devletleri'nde, insidans yılda yaklaşık 0.15 vaka/100.000 olup, yılda yaklaşık 450 yeni vaka görülmektedir. MGUS'u olan hastaların ve MM'li hastaların birinci derece akrabalarında plazma hücresi diskrazisi riski artmış olmasına rağmen, soliter plazmositomlarda ailesel yatkınlık hakkında veri yoktur.¹⁰⁵ Bazı çalışmalar siyah ırkta beyaz ırka göre %30 daha sık olduğunu göstermektedir, Asyalılarda sıklık düşük iken, Kafkaslarda sık görüldüğünü destekleyen çalışmalar mevcuttur.¹⁰¹

2.2.3. Klinik Seyir

SEP hastalarının çoğu kitlenin yeri ile ilgili semptomlarla başvurur. Yaklaşık %45 ila 80'i oronazofarenks ve paranazal sinüsler başta olmak üzere üst solunum yolundadır ve burun kanaması, burun akıntısı veya burun tıkanıklığına sebep olan kitle ile prezente olur.¹⁰⁶ Daha az yaygın tutulum alanları arasında bağ/yumuşak doku, gastrointestinal sistem, karaciğer, lenf düğümleri, testisler, cilt ve merkezi sinir sistemi bulunur.¹⁰⁷

SKP hastaları ise genellikle iskelet ağrısı veya etkilenen kemiğin patolojik kırığı ile başvurur. Vertebral tutulumu olan hastalarda şiddetli sırt ağrısı veya nöropati olabilir (örneğin, kord kompresyonu) ve daha az sıklıkla kemiği çevreleyen yumuşak dokuya

uzanarak ele gelen bir kitleye neden olabilir. Yaygın olarak aktif hematopoezin devam ettiği kemiklerde görülür, aksiyel iskelet tutulumu apendiküler iskelet tutulumundan daha yaygındır, diz veya dirsek altındaki distal apendiküler iskelette hastalık son derece nadirdir.¹⁰⁸ Azalan tutulum sıklığına göre omurlar, pelvis, kaburgalar, üst ekstremiteler, yüz, kafatası, femur ve sternumda görülebilir.¹⁰⁹ Torakal vertebra lomber, sakral veya servikal vertebradan daha yaygındır.

2.2.4. Değerlendirme

Soliter plazmasitom olduğundan şüphelenilen bir hastanın değerlendirilmesi, tam bir öykü ve fizik muayeneye ek olarak aşağıdaki çalışmaları içermelidir.

- Şüpheli lezyonun biyopsisi genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kılavuzluğu kullanılarak elde edilebilir.
- Tam kan sayımı ve periferik kan yaymasının incelenmesi
- Serum kalsiyum, kreatinin, albümin, laktat dehidrojenaz, beta-2 mikroglobulin ve C-reaktif protein ölçümlerini içeren biyokimyasal parametrelerin incelenmesi
- Serum immünoglobulinlerin ve serbest hafif zincirlerin kantitatif ölçümü ile birlikte immünfiksasyon elektroforezi ve serum protein elektroforezi (SPEP)
- Tek taraflı kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi
- Tüm vücut MRG'si ile kesitsel görüntüleme, mümkün değil ise PET-CT/ CT ile tüm vücut ya da omurga ve pelvisin görüntüleme yapılması kabul edilebilir alternatiflerdir.

2.2.5. Prognostik Faktörler

Soliter plazmasitomlar için prognostik faktörleri tanımlamak zordur. Birçok yazar yaş, lezyonun boyutu, lokalizasyonu ve başlangıçta M proteinin varlığı, tedaviden sonra M proteinin sebat etmesi ya da kaybolmasını prognostik faktörler olarak belirlemiştir, ancak bu prognostik özellikler seriler arasında tutarlı olmamıştır.^{110,111} 35'i SKP ve 18'i SEP olan 53 hastayı içeren bir çalışmada HSK ile ilgili, tek değişkenli analizlerde iki olumsuz prognostik faktör; kemik kaynaklı hastalık ve tümör boyutunun >5 cm olmasıyken, çok değişkenli analizde TSK ve HSK açısından tek anlamlı bağımsız prognostik faktörü kemik lokalizasyonu olarak saptanmıştır. SKP ve SEP arasındaki önemli farklılıkların temelini, özellikle M proteini prevelansı ve kemik

plazmasitomunda daha büyük tümör boyutu saptanması oluşturmaktadır. Aynı çalışmada 60 yaşından büyük ve küçük hastalar arasında HSK ve TSK açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.¹¹²

SKP'si olan hastaların ortalama TSK'sı yaklaşık 10 yıldır. İlk radyoterapi tedavisinden itibaren hastaların %50-60'ında MM'a progresyon görülür.¹¹⁰ Progresyonun radyasyon alanı dışındaki alanlarda önceden tespit edilemeyen myelom hücrelerinden ya da radyasyon alanı içinde *subletal* doza maruz kalan alanlardaki klonal hücrelerden kaynaklandığı düşünülür.^{113,114} PET/BT ile ilgili başka bir yerde herhangi bir hastalık kanıtı bulunmayan hastalarda nüks riski daha azdır. Buna karşılık, ilk tanı anında saptanabilir klonal kemik iliği plazma hücreleri varsa hemen hemen her zaman nüks vardır. İki retrospektif çalışmada, kemik iliğinde akım-sitometri ile fenotipik olarak anormal klonal plazma hücreleri saptanan hastalarda MM'a progrese olma zamanı ortalama 26 ay idi.^{115,116} Relaps oranları yaşlı hastalarda ve aksiyal iskelet lezyonları olanlarda daha yüksek iken, 60 yaşından genç ve 5 cm'den küçük tümörü olan hastalarda genel sağkalım oranı daha iyidir.¹¹⁷ MM'ye dönüşüm için rapor edilen diğer öngörücüler arasında büyük bir soliter lezyon, osteopeni varlığı, diğer immünoglobulin düzeylerinde azalma (örn., IgG plazmositoması olan bir hastada düşük IgA ve/veya IgM seviyeleri) ve tümör örneğinde yüksek dereceli anjiyogenez varlığı bulunur.^{118,119}

SEP hastalarının yüzde 7'sinden azında tümörisidal radyasyon sonrası lokal nüks gelişirken, yaklaşık %10 ila 15'inde nihayetinde MM gelişecektir.^{120,121} SEP hastaları için bildirilen beş yıllık genel sağkalım oranları yüzde 40 ila 85 arasında değişmektedir. Başlangıçta baş-boyun tutulumunun daha iyi ve bağ/yumuşak doku tutulumlarının daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülürken günümüzde bu durum tartışmalıdır. Baş-boyun tümörlerinin sadece cerrahi ile tedavi edilmesi daha zor olduğundan radyoterapi ile kombine edilmiş tedavi uygulanması bununla ilişkili olabilir; ancak yönetimdeki farklılıkların bu farklı sonuçları açıklayıp açıklayamayacağı belirsizdir.

2.2.6. Tedavi

Soliter kemik plasmasitomlu hastalar için birincil tedavi lokal radyasyon tedavisidir. Kemiğin yapısal instabilitesi veya kord kompresyonuna bağlı hızla ilerleyen semptomları olan hastalar için cerrahi gerekebilir. Altta yatan osteopeni durumu

dışında, izole plazmasitomu olan hastalar için bisfosfonatlar önerilmez. Yaklaşık dört hafta boyunca 35 ila 50 Gy'lik bir dozda verilen lokalize radyasyon tedavisi, SKP için tercih edilen tedavidir. Plazmositom tanısı amaçlı olarak tamamen eksize edilmiş gibi görünse bile, tümör bölgesine lokal RT verilmelidir. Radyoterapiye lokal yanıt oranları, özellikle çapı <5 cm olan tümörlerde %80-90'ların üzerindedir.^{118,122}

SKP tedavisi için RT kullanımı büyük ölçüde retrospektif çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. 3528'i SKP ve 1528'i SEP olan 5056 hastalık retrospektif bir çalışmada tedavi verilerine ulaşılan 3967 hasta mevcut olup, 1803 hastaya yalnızca RT, 643 hastaya yalnızca cerrahi ve 1013 hastaya cerrahi ve radyoterapi (kullanılan ortalama radyasyon dozu 45 Gy) birlikte uygulanmıştı. RT ve cerrahi birlikte uygulanan grupta, yalnız RT ve yalnız cerrahi uygulanan hasta gruplarına göre sağkalımda artış görülmüştür.¹⁰⁶ Ancak tedavi ve sağ kalım tutulum yerine göre önemli ölçüde değişiklik gösterdiğinden, bu sağ kalım farkının tedaviye, tutulan bölgeye ya da bu ikisinin kombinasyonuna bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. 206'sı SKP ve 52'si SEP olan 258 hastayı içeren bir başka retrospektif çalışmada 214 hastaya yalnız RT (ortalama radyasyon dozu 40 Gy), 8 hasta yalnız cerrahi ve 34 hastaya RT ve kemoterapi uygulanmıştı. Lokalize RT alan hastalar, almayanlardan daha düşük lokal nüks oranına sahipti.¹⁰⁹

SKP için ideal radyasyon dozu bilinmemektedir ve kılavuzlar önerilen doz aralıklarında farklılık göstermektedir. Çoğu 35 ila 50 Gy aralığında olmak üzere pek çok yayınlanan makalede 30 ila 60 Gy arasında dozlar bildirilmiştir.^{108,109} Daha düşük (örn., 35 ila 40 Gy) dozlar <5 cm'lik tümörler için, daha yüksek (örn., 40 ila 50 Gy) dozlar daha büyük tümörler için tercih edilir.

Soliter plazmasitomlar için eşzamanlı, adjuvan veya profilaktik sistemik tedavi kullanımı tartışmalıdır. Mevcut literatürde sistemik tedaviyi değerlendiren çalışmalar küçüktür ve genel olarak sistemik tedaviyi desteklememektedir. Bu hastalar için, eş zamanlı veya adjuvan sistemik tedavi kullanmak yerine ilk radyasyon tedavisinden sonra gözlem yapılmasını önerilmektedir.¹⁰³

SEP'larda tedavi benzer şekilde, dört hafta süre boyunca 40 ila 50 Gy'lik bir dozda küratif radyasyon tedavisidir. Optimal RT dozu tartışmalı olmakla birlikte retrospektif çalışmalar 40 Gy ve üzeri dozların lokal kontrolde etkin olduğunu göstermektedir.¹²³ Kemik plazmasitomlarından farklı olarak tam bir cerrahi rezeksiyon

yapılmışsa, adjuvan radyoterapinin rolü tartışmalıdır. Rezidüel lokal hastalık şüphesi olmadıkça adjuvan RT önerilmez. Tamamen rezeke edilememiş SEP hastaları için ileri cerrahi, kemoterapi ya da gözlem yerine lokal RT önerilmektedir. Adjuvan kemoterapinin nüks oranını azalttığı ya da sağkalımı iyileştirdiği mevcut çalışmalarda gösterilememiştir.

2.2.7. Takip

Tedavinin tamamlanmasının ardından hastalar, tedavi komplikasyonlarını izlemek ve olası nüksü değerlendirmek için periyodik aralıklarla takip edilir. Genel olarak, hastaları ilk iki yıl için her üç ayda bir, daha sonra ek üç yıl boyunca her altı ayda bir, daha sonra yıllık veya beş yıl sonra her iki yılda bir olacak şekilde izleme alınır. Kontrollerde öykü ve fizik muayene, idrar ve serum immünoefiksasyon ve protein elektroforezi, tam kan sayımı, serum kreatinin ve serum kalsiyum ile idrar ve serum protein elektroforezi yapılır. Tüm hastalara tedaviden sonraki ilk beş yıl boyunca her 6 ila 12 ayda bir 18F-FDG PET/CT veya MRI (başlangıçta hangi görüntüleme yöntemi kullanıldıysa) uygulanır. Baş ve boyun tutulumu olan hastalar için her vizitte fiberoptik endoskopi yapılması önerilir. Hastada bir M proteini gelişirse veya tedavi sonrası kalıcı bir M proteini sebat ederse, tüm vücut MRG'si yapılmalıdır.

3. MATERİYAL ve METOT

Çalışmamıza 2005-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde takip edilen yeni tanı plazma hücre neoplazisi olan 92 hasta dahil edildi. Tanı anındaki yaş, cinsiyet, histopatolojik bulguları, laboratuvar ve radyolojik bulguları, takip süreleri, kemoterapi protokolleri, tedavi sonrası laboratuvar ve radyolojik bulguları, son hastalık durumu hastanın hastane bilgi kayıt sisteminde mevcut bulgularından ve ölüm kayıtlarından elde edildi.

92 hastanın tamamı MYC İHK, 30'u MYC FISH ve 78'i EZH2 açısından değerlendirildi. Formaldehit tespitli parafine gömülü dokulardan her hasta için tümör içeren uygun bir blok seçilerek, immünohistokimyasal ve floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile MYC çalışılmak üzere 3 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı. MYC rearanjmanı (Vysis MYC Break Apart FISH Probe Kit, Abbott, USA) üreticinin önerdiği prosedüre uygun olarak uygulandı. Hazırlanan preparatlar standart floresan mikroskopik teknikler ile değerlendirildi. Yüz adet tümör hücresinden en az 15'inde tek sinyal olması veya sinyaller arasında 2 sinyal çapından fazla mesafe olması durumunda olgu pozitif kabul edildi. Sinyal alınamayan örnekler değerlendirme dışı bırakıldı.

İmmünohistokimyasal olarak otomatik immünohistokimya boyama cihazında (Ventana BenchMark XT) c-myc proteini (rabbitmonoklonal antibody, Epitomics, USA) uygulandı. Her preparat için en fazla boyanmanın olduğu büyük büyütme alanında ($\times 400$) pozitif nükleer boyanma gösteren pozitif nükleer boyanma gösteren pozitif tümör hücre oranı yüzde olarak belirlendi. Myc İHK için sınır %40, Myc FISH için %10 olarak belirlendi.

EZH2 değerlendirmesinde, semikantitatif bir yöntem olan H skorlaması uygulandı. Her preparat için EZH2 nükleer boyanmasının şiddeti (0=yok, 1=zayıf, 2=orta 3=şiddetli) her düzey için boyanan tümör hücre yüzdesi ile çarpılarak elde edilen değerlerin toplamı H skoru olarak belirlendi. EZH2 pozitifliği için sınır H değeri 30 olarak belirlendi.

Hastalık evresi, klinik yanıt, relaps, progresyon Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre belirlendi. Toplam sağkalım zamanı tanı tarihinden son takip veya ölüm tarihine kadar ölçülen süre ve hastalıksız sağkalım zamanı ise son

tedavi tarihinden hastalığın nüksetme, son takip veya ölüm tarihine kadar süre hesaplanarak ölçüldü.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma ve minimum - maksimum olarak özetlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare testi ve Fischer'in Kesinlik Testine başvuruldu. Normal dağılıma uymayan gruplarda ikili değişkenlerde Mann-Whitney U testi, ikiden fazla değişkenlerde Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi ve Log Rank testleri kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Çalışmamız 04.10.2019 tarihli ve 92 sayılı toplantısında alınan 53 nolu karar ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylandı. 21.11.2019 tarihinde TTU-2019-12490 Proje numarası ile Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmesi uygun bulundu.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya 92 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama takip zamanı $48,4 \pm 36,6$ ay olup, %55,5'i ölmüştür. Dahil edilen hastaların % 65,2 (n: 60)'si erkek, %34,8 (n: 32)'i kadın olduğu ve % 73,9 (n: 68)'u 65 yaşın altında, %26,1 (n: 24)'inin 65 yaş ve üzerinde olduğu saptandı. Hastaların %52,1 (n: 25)'inde evre ISS 1, %27,1 (n:13)'inde ISS 2, %20,8 (n:10)'inde ISS 3 idi R-ISS'e göre %37,5 (n:18) R-ISS 1, %56,3 (n: 27)'ünde R-ISS 2, %6,3 (n:3)'ünde R-ISS 3 olarak saptandı. % 88,8 (n: 79)'inde tanı yeri kemik, %7,9 (n:7)'unda yumuşak doku iken; % 80,5 (n: 62)'inde plazmasitom sayısı 1, %19,5 (n: 15)'inde 2 ve üzerinde saptandı. Kemik kaynaklı plazmasitomların en sık lokalizasyonları sırasıyla; torakal ve lomber vertebra, femur, iliak kemik, kosta, humerus ve skalp iken yumuşak doku kaynaklı plazmasitomların en sık lokalizasyonu, lenf nodu, trakea idi. % 56,4 (n: 31)'ünde plazmasitom boyutu 5 santimetrenin altında, %43,6 (n: 24)'sında 5 santimetre ve üzerindiydi. Kemik iliği infiltrasyonu hastaların % 62,2 (n: 46)'sinde saptandı, hastaların % 45,6 (n: 26)'sında litik lezyon, % 6,6 (n: 2)'sında amiloidoz belirlendi. %28 (n:23)'i Ig G, %14,6 (n:12)'si Ig A ve %57,3 (n: 47)'si hafif zincir hastalığıydı.

Sistemik tedavi verilen hastalardan 49 (% 87,5)'una proteazom inhibitörü, %12,5 (n: 7)'ine immünmodülatör ilaç ve proteazom inhibitörü kombinasyonu verilmişti; 29 (% 54,7) hastada tedaviye yanıt alındı, 18 (% 34,0)'ine otolog KHN uygulandı. (Tablo 7).

Tablo 6. Demografik bulgular

		Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	32	34,8
	Erkek	60	65,2
Yaş grupları	<65	68	73,9
	≥65	24	26,1
		Ort±ss	Med (Min-Maks)
Yaş		58,11±11,26	58,5 (21-83)
TSK		48,41±36,64	42,77 (0,62-183,40)
HSK		60,15±39,90	48,98 (3,09-175,98)

Tablo 7. Hastalığa ait bulgular

		Frekans (n)	Yüzde (%)
Evre_ISS	1	25	52,1
	2	13	27,1
	3	10	20,8
Evre_R_ISS	1	18	37,5
	2	27	56,3
	3	3	6,3
TANI_YERİ	Kemik	79	88,8
	Yumuşak doku	7	7,9
Plasmasitom sayısı	<2	62	80,5
	≥2	15	19,5
Plazmasitom boyutu	< 5 cm	31	56,4
	≥ 5cm	24	43,6
Kemik iliği infiltrasyonu	<%10	28	37,8
	≥%10	46	62,2
tip	IgG	23	28,0
	IgA	12	14,6
	Hafif Zincir	47	57,3
Litik_lezyon	Yok	31	46,3
	Var	36	54,4
Amiloidoz	Yok	59	53,7
	Var	2	3,3
Tedavi	Proteazom inh.	49	87,5
	Proteazom inh+İMİD	7	12,5
OKİT	Evet	18	34,0
	Hayır	35	66,0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan FISH analiz bulguları; 8 (% 19,0) hastada p53, 14 (% 33,3) hastada Rb1, 2 (% 5,3) hastada t(11,14), 1 (% 2,9) hastada ise t(4,14) bulguları gözlenmesinden dolayı çalışmada analizi sonuçları elde edilemedi.

Tablo 8’de çalışmada yer alan hastaların laboratuvar değerleri özetlendi.

Tablo 8. Hastaların laboratuvar bulgularının incelenmesi

	Laboratuvar Değer Aralıkları	Ort±ss	Med (Min-Maks)
HG (12-16 g/dl)		11,88±2,02	12,1 (6,7-16,5)
Beyaz küre (4800-1080010 ³ /μL)		7829,14±2442,93	7655 (3800-14800)
Trombosit (150000-450000/mm ³)		241700±88609,93	239500 (7000-514000)
ESH (30 mm/saat)		36,55±29,81	24 (3-120)
CRP (0-8 mg/L)		4,63±10,80	0,9 (0,2-71)
T. Protein (6,1-7,9 g/dl)		7,57±1,51	7,4 (4,9-11,5)
Albumin (3,5-4,8 g/dl)		3,43±0,73	3,6 (1,4-5)
Düzeltilmiş Ca (8,9-10,3 mg/dl)		9,85±1,37	9,5 (7-14,5)
LDH (115-248U/L)		189,83±79,41	177 (85-454)
ALP (36-126 U/L)		80,16±39,07	72,5 (29-211)
B2M 0-2,2 mg/dl)		5,15±5,41	3,18 (1,65-29,8)

Tablo 8'in devamı

IgG (7-16 g/L)	1802,96±1887,48	1025,5 (210-8725)
IgA(0,7-4 g/L)	492,85±930,59	132,5 (10-5294)
IgM(0,5-3 g/L)	56,41±35,93	50 (7-166)
Serbest Kappa (330-1940 mg/dL)	3307,18±3171,17	1430 (412-8170)
Serbest Lambda (570-2630 mg/dL)	430,09±509,34	254 (105-1870)
Kre (0,4-1 mg/dl)	1,16±1,23	0,81 (0,33-8,7)
NLO	4,06±4,97	2,60 (1-29,50)

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 18,8 (13)'ünde anemi, % 87,0 (n: 60)'sinde lökopeni, % 94,2 (n: 65)'sinde trombositopeni saptandı. Hastaların %58,8 (n: 40)'inde ESH, % 42,9 (n: 24)'unda CRP, % 16,9 (n: 11)'ünde LDH, % 8,1 (n: 5)'inde ALP, % 32,8 (n: 19)'inde total protein, % 37,5 (n: 18) IgG, % 21,3 (n: 10) IgA, % 50,0 (n: 8)'sinde serbest kappa ve % 31,3 (n: 5)'ünde serbest lambda yüksek, hastaların % 38,5 (n:15)'inde IgM düşük saptandı. Albumin %43,3 (n: 26)'ünde 3,5 g/dl'nin altında, %56,7 (n: 34)'sinde 3,5 g/dl veya üzerinde, hastaların %10,1 (n: 7) kreatinin 2 mg/dl'nin üzerindeydi. Düzeltilmiş kalsiyum %16,9 (n: 11)'unda 11 mg/dl'nin üzerinde beta 2 mikroglobulin hastaların %66,7'sinde (n: 38) <3,5 mg/L, %33,3'ünde (n: 29) ≥3,5 mg/L idi. Parametrelerin sınır değeri için hemogloblin ve kreatinin CRAB kriterlerine göre, diğer parametreler laboratuvar sınırlarına göre belirlendi (Tablo 9).

Tablo 9. Laboratuvar bulguları

		Frekans (n)	Yüzde (%)
Anemi	Anemi (Hbg<10)	13	18,8
	Anemi olmayan (Hgb≥10)	56	81,2
Lökopeni	Lökopeni (<4000)	60	87,0
	Lökopeni olmayan (≥4000)	9	13,0
Trombopeni	Trombositopeni (<150000)	4	5,8
	Trombositopeni olmayan (≥150000)	65	94,2
ESH	Normal	28	41,2
	Yüksek	40	58,8
CRP	Normal	32	57,1
	Yüksek	24	42,9
ALB	< 3,5	26	43,3
	≥3,5	34	56,7
Kre	Normal (<2 mg7dl)	62	89,9
	Yüksek (≥2 mg7dl)	7	10,1
D.Ca	Normal (<11 mg7dl)	54	83,1
	Yüksek (≥11 mg/dl)	11	16,9
LDH	Normal	54	83,1
	Yüksek	11	16,9
ALP	Normal	57	91,9
	Yüksek	5	8,1

Tablo 9'un devamı

T_Protein	Normal	39	67,2
	Yüksek	19	32,8
B2M	Düşük <3,5	38	66,7
	3,5≤x<5,5	10	17,5
	Yüksek: ≥5,5	9	15,8
IgG	Düşük	10	20,8
	Normal	20	41,7
	Yüksek	18	37,5
IgA	Düşük	14	29,8
	Normal	23	48,9
	Yüksek	10	21,3
IgM	Düşük	15	38,5
	Normal	24	61,5
Serbest_Kappa	Normal	8	50,0
	Yüksek	8	50,0
Serbest_Lambda	Normal	11	68,8
	Yüksek	5	31,3

30 hastada MYC FİSH değerlendirildi. %26,7 (n:5) pozitif ve %83,3 (n:25) negatif olduğu belirlendi. MYC İHK değerlendirilen 92 hastanın % 18,5 (n:17)'inde MYC İHK pozitif belirlendi. EZH 2 değerlendirilen 78 hastanın % 24,4 (n:19)'ünde EZH 2 pozitif bulundu. 6 (% 7,7) olguda MYC İHK ve EZH 2 pozitif iken 49 olguda 2'si de negatif bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların MYC FİSH, MYC İHK, EZH 2, MYCK İHK ve EZH2 bulgularının incelenmesi

		Frekans (n)	Yüzde (%)
MYC FİSH	Negatif	25	83,3
	Pozitif	5	26,7
MYC İHK	Negatif	75	81,5
	Pozitif	17	18,5
EZH-2	Negatif	59	75,6
	Pozitif	19	24,4
MYC İHK ve EZH-2	İkisi de negatif	49	62,8
	En az biri pozitif	23	29,5
	İkisi de pozitif	6	7,7

4.2. Mortalite İle İlişkili Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastalarda mortalite ile cinsiyet (p=0,319), ISS (p=0,175), R_ISS (p=0,775), tanı yeri (p=0,457), plazmasitom boyutu (0,166), hastalık tipi (p=0,937), litik lezyon (p=0,514), amiloidoz (p=0,830), kemoterapiye yanıt (p=0,988), OKHN uygulanması (p=0,097) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

65 yaş ve üzeri (p=0,025) ve plazmasitom sayısı ≥ 2 (p=0,007) olanlarda mortalite daha yüksek bulundu (p<0,05). Kemik iliği infiltrasyonu ($\geq 10\%$) olan hastalarda mortalite riski artmış bulunmakla birlikte risk istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p: 0.071) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların mortalite bulgularının kategorik parametreler açısından incelenmesi

		Sağ		Ölü		Total		P
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet								
	Kadın	12	37,5	20	62,5	32	34,8	0,319
	Erkek	29	48,3	31	51,7	60	65,2	
Yaş grupları								
	<65	35	51,5	33	48,5	68	73,9	0,025
	≥ 65	6	25,0	18	75,0	24	26,1	
Evre_ISS								
	1	13	52,0	12	46,2	25	52,1	0,175
	2	9	36,0	4	30,8	13	27,1	
	3	3	12,0	7	70,0	10	20,8	
Evre_R_ISS								
	1	10	55,6	8	44,4	18	37,5	0,775
	2	14	51,9	13	48,1	27	56,3	
	3	1	33,3	2	66,7	3	6,3	
TANI_YERİ								
	Kemik	36	45,6	43	54,4	79	88,8	0,457
	Yumuşak doku	2	28,6	5	71,4	7	7,9	
Plazmasitom sayısı								
	<2	32	51,6	31	48,4	62	80,5	0,007
	≥ 2	2	13,3	13	86,7	15	19,5	
Plazmasitom boyutu								
	1	11	35,5	20	64,5	31	56,4	0,166
	2	13	54,2	11	45,8	24	43,6	
Kİ_infiltrasyonu								
	<10%	17	60,7	11	39,3	28	37,8	0,071
	$\geq 10\%$	18	39,1	28	60,9	46	62,2	
tip								
	IgG	11	47,8	12	52,2	23	28,0	0,937
	IgA	5	41,7	7	58,3	12	14,6	
	Hafif Zincir	21	44,7	26	55,3	47	57,3	
Litik_lezyongr								
	Yok	14	45,2	17	54,8	31	46,3	0,866
	Var	17	47,2	19	52,8	36	53,7	
Amiloidoz								
	Yok	25	42,4	34	57,6	59	96,7	0,830
	Var	1	50,0	1	50,0	2	3,3	
Tedavi								
	Proteozom inh.	20	40,8	29	59,2	49	87,5	0,918
	Proteozom inh+İmİD	3	42,9	4	57,1	7	12,5	
OKHN								
	Evet	11	61,1	7	38,9	18	34,0	0,097

* p<0,05, Ki-kare, Fisher exact testi

Çalışmaya dahil edilen hastalarda mortalite ile laboratuvar bulguları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 12).

Tablo 12. Mortalite ile laboratuvar bulgularının ilişkisi

	Sağ		Ölü		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Anemi							
Anemi	4	30,8	9	69,2	13	18,8	0,110
Anemi olmayan	31	55,4	25	44,6	56	81,2	
Lökopeni							
Lökopeni	29	48,3	31	51,7	60	87,0	0,305
Lökopeni olmayan	6	66,7	3	33,3	9	13,0	
Trombopeni							
Trombositopeni	2	50,0	2	50,0	4	5,8	0,976
Trombositopeni olmayan	33	50,8	32	49,2	65	94,2	
ESH							
Normal	16	57,1	12	42,9	28	41,2	0,324
Yüksek	18	45,0	22	55,0	40	58,8	
CRP							
Normal	19	59,4	13	40,6	32	57,1	0,189
Yüksek	10	41,7	14	58,3	24	42,9	
ALB							
< 3,5	13	50,0	13	50,0	26	43,3	0,651
≥ 3,5	19	55,9	15	44,1	34	56,7	
Kre							
Normal	33	53,2	29	46,8	62	89,9	0,216
Yüksek	2	28,6	5	71,4	7	10,1	
D.Ca							
Normal	29	53,7	25	46,3	54	83,1	0,618
Yüksek	5	45,5	6	54,5	11	16,9	
LDH							
Normal	29	53,7	25	46,3	54	83,1	0,618
Yüksek	5	45,5	6	54,5	11	16,9	
ALP							
Normal	30	52,6	27	47,4	57	91,9	0,752
Yüksek	3	60,0	2	40,0	5	8,1	
T_Protein							
Normal	24	61,5	15	38,5	39	67,2	0,077
Yüksek	7	36,8	12	63,2	19	32,8	
B2M							
Düşük <3,5	23	60,5	15	39,5	38	66,7	0,108
3,5<Normal<5,5	6	60,0	4	40,0	10	17,5	
Yüksek: ≥5,5	2	22,2	7	77,8	9	15,8	
IgG							
Düşük	3	30,0	7	70,0	10	20,8	0,059
Normal	15	75,0	5	25,0	20	41,7	
Yüksek	10	55,6	8	44,4	18	37,5	
IgA							
Düşük	7	50,0	7	50,0	14	29,8	0,573
Normal	15	65,2	8	34,8	23	48,9	
Yüksek	5	50,0	5	50,0	10	21,3	

Tablo 12'nin devamı

IgM								
	Düşük	7	46,7	8	53,3	15	38,5	0,332
	Normal	15	62,5	9	37,5	24	61,5	
Serbest_Kappa								
	Normal	5	62,5	3	37,5	8	50,0	0,590
	Yüksek	6	75,0	2	25,0	8	50,0	
Serbest_Lambda								
	Normal	9	81,8	2	18,2	11	68,8	0,094
	Yüksek	2	40,0	3	60,0	5	31,3	
MYC Fish								
	Negatif	13	52,0	12	48,0	25	83,3	0,743
	Pozitif	3	60,0	2	40,0	5	16,7	
MYC IHK								
	Negatif	33	44,0	42	56,0	75	81,5	0,819
	Pozitif	8	47,1	9	52,9	17	18,5	
EZH-2								
	Negatif	26	44,1	33	55,9	59	75,6	0,336
	Pozitif	6	31,6	13	68,4	19	24,4	
MYC IHK ve EZH-2								
	İkisi de negatif	20	40,8	29	59,2	49	62,8	0,903
	En az biri pozitif	10	43,5	13	56,5	23	29,5	
	İkisi de pozitif	2	33,3	4	66,7	6	7,7	

* p<0,05, Ki-kare, Fisher exact testi

4.3. MYC IHK ve EZH 2 İle klinik/demografik veriler Arasındaki ilişki

Çalışmaya dahil edilen hastalarda MYC IHK pozitifliği ile cinsiyet (p=0,239), yaş (p=0,380), ISS (p=0,070), R_ISS (p=0,318), tanı yeri (p=0,353), plazmasitom sayısı (p=0,198), plazmasitom boyutu (p=0,416), kemik iliği infiltrasyonu (p=0,179), hastalık tipi (p=0,178), litik lezyon varlığı (p=0,114) ve amiloidoz (p=0,433) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 13).

Hastaların EZH-2 pozitifliği ile cinsiyet (p=0,709), yaş (p=0,496), ISS (p=0,802), R_ISS (p=0,794), plazmasitom sayısı (p=0,073), plazmasitom boyutu (p=0,726), kemik iliği infiltrasyonu (p=0,088), hastalık tipi (p=0,088), amiloidoz (p=0,657) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi. EZH2 pozitif olan hastalarda yumuşak doku kaynaklı plazmasitom görülme sıklığı ise (p=0,044) istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların MYC IHK ve EZH-2 pozitifliği ile ilgili parametreler arasındaki farklılıkların incelenmesi

		MYC IHK				p	EZH-2				p
		Negatif		Pozitif			Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	51	68,0	9	52,9	0,239	40	67,8	12	63,2	0,709
	Kadın	24	32,0	8	47,1		19	32,2	7	36,8	

Tablo 13'ün devamı

Yaş grupları	<65	54	72,0	14	82,4	0,380	45	76,3	13	68,4	0,496
	≥65	21	28,0	3	17,6		14	23,7	6	31,6	
Evre_ISS	1	17	45,9	8	72,7	0,070	15	55,6	5	45,5	0,802
	2	13	35,1	0	0,0		7	25,9	3	27,3	
	3	7	18,9	3	27,3		5	18,5	3	27,3	
Evre_R_ISS	1	12	32,4	6	54,5	0,318	10	37,0	4	36,4	0,794
	2	23	62,2	4	36,4		16	59,3	6	54,5	
	3	2	5,4	1	9,1		1	3,7	1	9,1	
TANI_YERİ	Kemik	66	93,0	13	86,7	0,353	54	96,4	14	82,4	0,044
	Yumuşak doku	5	7,0	2	13,3		2	3,6	3	17,6	
Plasmasitom sayısı	<2	49	77,8	13	92,9	0,198	40	85,1	11	64,7	0,073
	≥2	14	22,2	1	7,1		7	14,9	6	35,3	
Plazmasitom boyutu	<	23	53,5	8	66,7	0,416	19	55,9	8	61,5	0,726
	≥5	20	46,5	4	33,3		15	44,1	5	38,5	
Kİ İnfiltrasyonu	<%10	24	40,7	4	26,7	0,318	20	45,5	4	22,2	0,088*
	≥%10	35	59,3	11	73,3		24	54,5	14	77,8	
Hastalık tipi	IgG	17	25,8	6	37,5	0,178	14	27,5	6	35,3	0,770
	IgA	8	12,1	4	25,0		8	15,7	3	17,6	
	Hafif Zincir	41	62,1	6	37,5		29	56,9	8	47,1	
Litik lezyon	Yok	25	48,1	6	40,0	0,580	22	56,4	6	33,3	0,105
	Var	27	51,9	9	60,0		17	43,6	12	66,7	
Amiloidoz	Yok	45	95,7	14	100	0,433	32	97,0	17	94,4	0,657
	Var	2	4,3	0	0,0		1	3,0	1	5,6	

* p<0,05, Ki-kare, Fisher exact testi

Hastalarda MYC İHK pozitifliği ile hemoglobin (p=0,297), beyaz küre (p=0,463), trombosit (p=0,940), ESH (p=0,990), CRP (p=0,804), albumin (p=0,096), kreatinin (p=0,565), düzeltilmiş kalsiyum (p=0,920), LDH (p=0,90), ALP (p=0,134), total protein (p=0,344), B2M (p=0,140), IgG (p=0,118), IgA (p=0,718), IgM (p=0,384), serbest_kappa (p=0,131), serbest_lambda (p=0,469), MYC FİSH (p=0,077) ve EZH2 (p=0,170) değerleri ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı saptandı (p>0,05). MYC İHK pozitif olan hastalarda EZH 2 pozitifliği anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 14).

Hastaların EZH 2 pozitifliği ile hemoglobin (p=0,702), beyaz küre (p=0,290), ESH (p=0,283), CRP (p=0,919), albumin (p=0,449), kreatinin (p=0,206), düzeltilmiş kalsiyum (p=0,707), LDH (p=0,541), ALP (p=0,955), total protein (p=0,254), B2M (p=0,288), IgG (p=0,543), IgA (p=0,587), IgM (p=0,187), serbest kappa (p=0,335), serbest_lambda (p=0,521) değerleri ve MYC FİSH (p=0,708) pozitifliği arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değilken (p>0,05), EZH 2 pozitifliği olan hastalarda MYC İHK ve EZH-2'nin ikisinin de pozitif olma sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu (p=0,205) (Tablo 14).

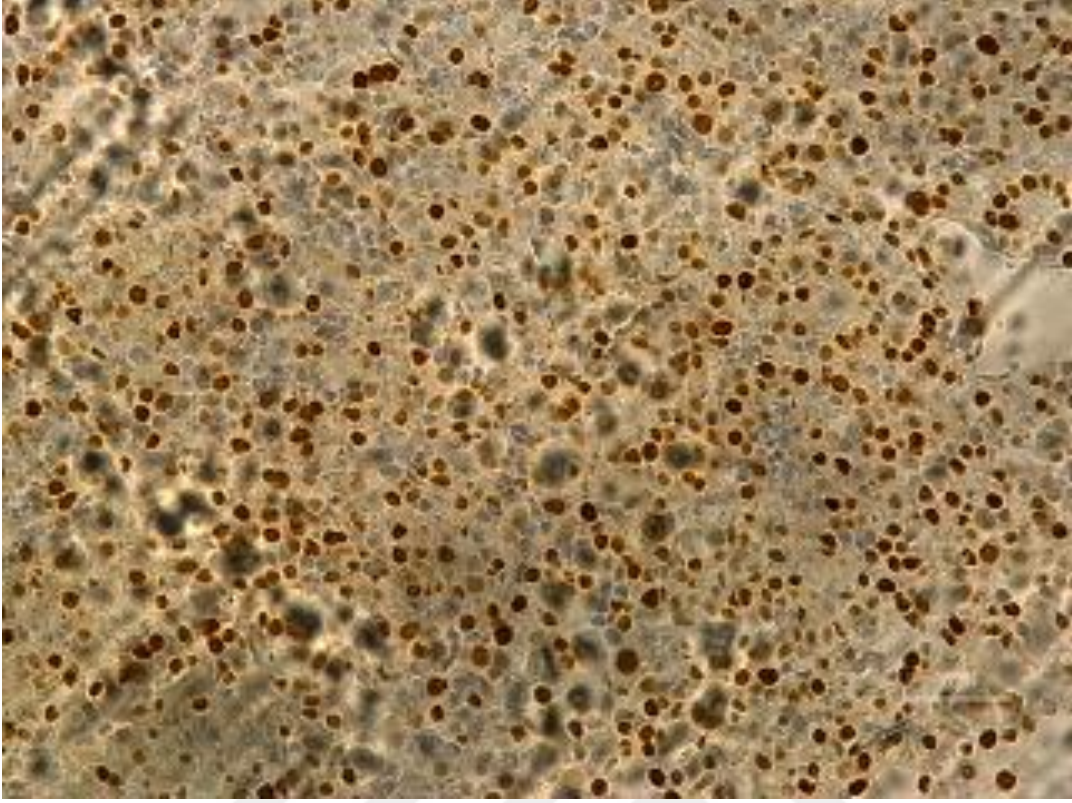
MYC İHK pozitif hastalarda kemik iliği infiltrasyonu görülme sıklığı artmıştı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,08) (Tablo 14). EZH2 pozitif hastalarda

kemik iliği infiltrasyonu görülme sıklığı, negatif hastalara göre artmıştı, fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p: 0,08) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların MYC IHK ve EZH-2 pozitifliği ile kan değerleri arasındaki farklılıkların incelenmesi

		MYC IHK				p	EZH-2				p
		Negatif		Pozitif			Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Hg	Anemi	9	16,4	4	28,6	0,297	6	14,6	3	18,8	0,702
	Anemi olmayan	46	83,6	10	71,1		35	85,4	13	81,3	
BK	Lökopeni	47	85,5	13	92,9	0,463	34	82,9	15	93,8	0,290
	Lökopeni olmayan	8	14,5	1	7,1		7	17,1	1	6,3	
PLT	Trombositopeni	3	5,5	1	7,1	0,809	4	9,8	0	0,0	0,195
	Trombositopeni olmayan	52	94,5	13	92,9		37	90,2	16	100	
ALB	< 3,5	23	48,9	3	23,1	0,096	15	41,7	7	53,8	0,449
	≥ 3,5	24	51,1	10	76,9		21	58,3	6	46,2	
Cre	Normal	50	90,9	12	85,7	0,565	38	92,7	13	81,3	0,206
	Yüksek	5	9,1	2	14,3		3	7,3	3	18,8	
D.Ca	Normal	42	85,7	11	84,6	0,920	34	89,5	12	85,7	0,707
	Yüksek	7	14,3	2	15,4		4	10,5	2	14,3	
LDH	Normal	41	87,2	8	66,7	0,090	30	85,7	11	78,6	0,541
	Yüksek	6	12,8	4	33,3		5	14,3	3	21,4	
ALP	Normal	40	95,2	9	81,8	0,134	28	90,3	10	90,9	0,955
	Yüksek	2	4,8	2	18,2		3	9,7	1	9,1	
T_Protein	Normal	29	64,4	10	76,9	0,344	22	52,9	10	66,9	0,254
	Yüksek	16	35,6	3	23,1		13	37,1	3	23,1	
B2M	Düşük <3,5	23	59,0	9	75,0	0,140	19	65,5	7	58,3	0,288
	3,5≤x<5,5	10	25,6	0	0,0		6	20,7	1	8,3	
	Yüksek: ≥5,5	6	15,4	3	25,0		4	13,8	4	33,3	
IgG	Düşük	6	16,7	4	33,3	0,118	6	21,4	2	18,2	0,543
	Normal	18	50,0	2	16,7		12	42,9	3	27,3	
	Yüksek	12	33,3	6	50,0		10	35,7	6	54,5	
IgA	Düşük	10	27,0	4	40,0	0,718	8	28,6	3	30,0	0,587
	Normal	19	51,4	4	40,0		13	46,4	6	60,0	
	Yüksek	8	21,6	2	20,0		7	25,0	1	10,0	
IgM	Normal	10	34,5	5	50,0	0,384	7	30,4	5	55,6	0,187
	Yüksek	19	65,5	5	50,0		16	69,6	4	44,4	
Serbest_Kappa	Normal	6	42,9	2	100,0	0,131	6	50,0	0	0,0	0,335
	Yüksek	8	57,1	0	0,0		6	50,0	1	100	
Serbest_Lambda	Normal	9	75,0	1	50,0	0,469	7	70,0	1	100	0,521
	Yüksek	3	25,0	1	50,0		3	30,0	0	0,0	
MYC Fish	Negatif	24	88,9	1	33,3	0,014	14	82,4	6	100	0,270
	Pozitif	3	11,1	2	66,7		3	17,6	0	0,0	
EZH-2	Negatif	49	79,0	10	62,5	0,170	-	-	-	-	-
	Pozitif	13	21,0	6	37,5		-	-	-	-	
MYC IHK ve EZH-2	İkisi de negatif	49	79,0	0	0,0	0,000	49	83,1	0	0,0	0,000
	En az biri pozitif	13	21,0	10	62,5		10	16,9	13	68,4	
	İkisi de pozitif	0	0,0	6	37,5		0	0,0	6	31,6	

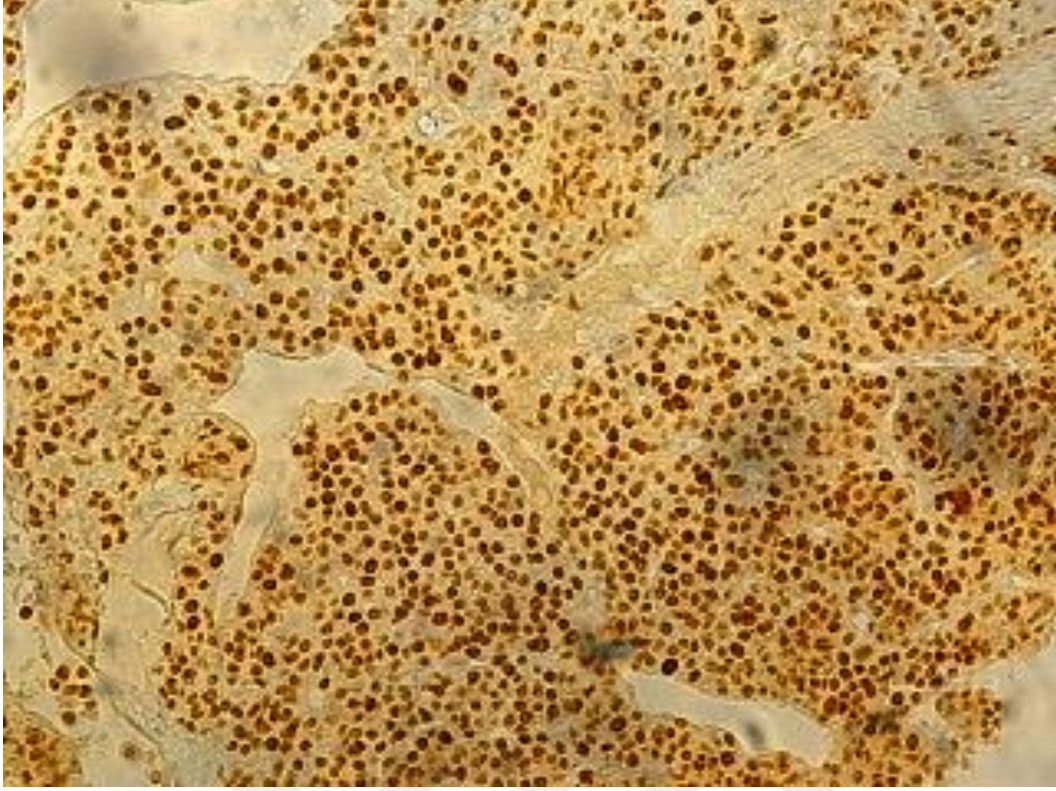
* p<0,05, Ki-kare, Fisher exact testi



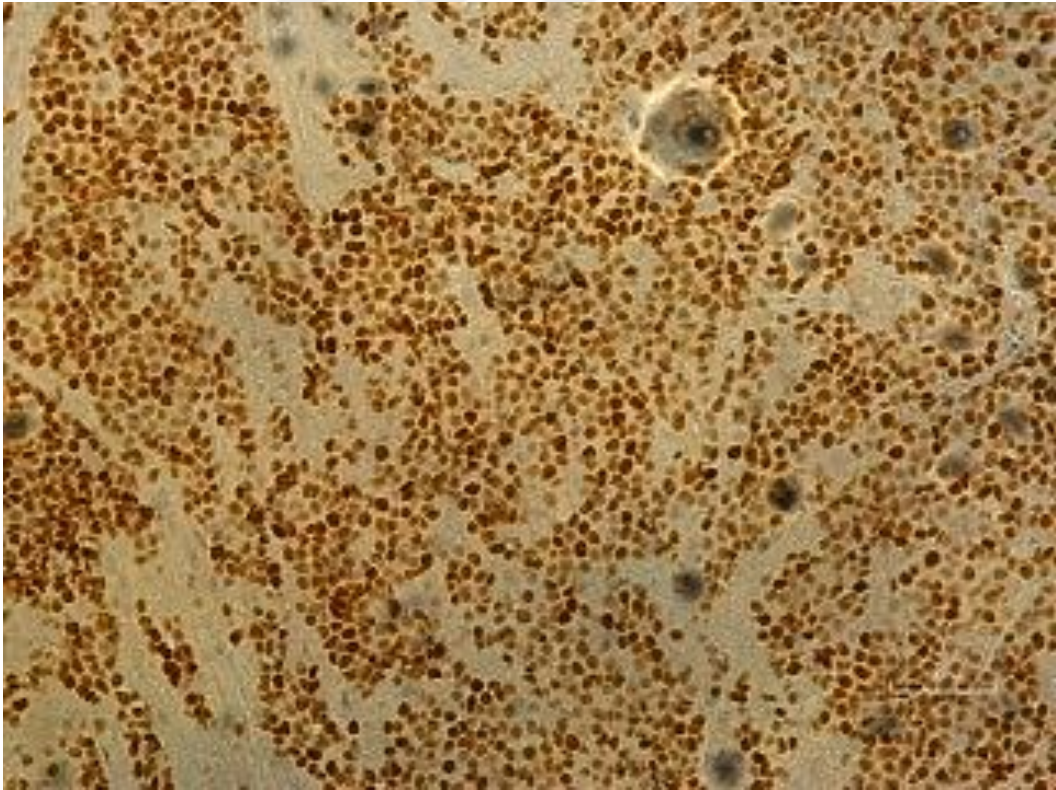
Şekil 1. CMYC %50 (İHK, x200)



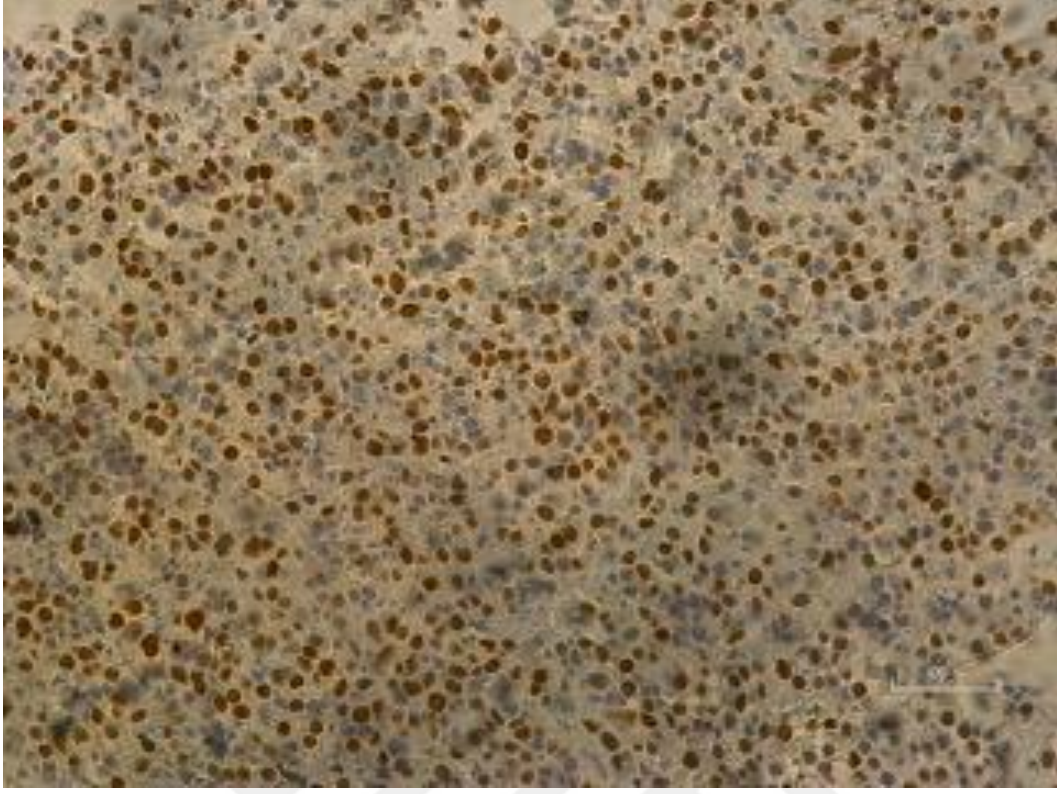
Şekil 2. CMYC 0% (İHK, x100)



Şekil 3. CMYC %90 (İHK, x200)



Şekil 4. EZH2 diffüz pozitif (İHK, x200)



Şekil 5. EZH2 moderate pozitif (İHK, x200)



Şekil 6. EZH2 negatif (İHK, x100)

4.4. TSK ve HSK'ı Etkileyen Faktörler

Hastaların ortalama sağkalım süreleri ile cinsiyet ($p=0,327$), ISS ($p=0,219$), R_ISS ($p=0,062$), tanı yeri ($p=0,241$), plazmasitom sayısı ($p=0,249$), plazmasitom boyutu ($p=0,451$), kemik iliği infiltrasyonu ($p=0,719$), hastalık tipi ($p=0,269$), litik_lezyon varlığı ($p=0,988$), amiloidoz ($p=0,935$), tedaviye yanıt ($p=0,230$) arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hastalardan 65 yaş ve üzerindekiilerin ($p=0,001$), OKHN uygulanmayanların ($p=0,029$) ortalama sağkalım süreleri anlamlı kısa bulundu ($p<0,05$).

Hastalarda HSK ile cinsiyet ($p=0,468$), yaş ($p=0,869$), _ISS ($p=0,224$), R_ISS ($p=0,066$), tanı yeri ($p=0,324$), plazmasitom_ boyutu ($p=0,266$), kemik iliği infiltrasyonu ($p=0,370$), hastalık tipi ($p=0,130$), litik lezyon varlığı ($p=0,089$), amiloidoz ($p=0,746$) ve OKHN ($p=0,793$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Hastalardaki plazmasitom sayısı (<2) ($p=0,041$) HSK daha kısa bulundu ($p<0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile klinik/demografik parametrelerin ilişkisi arasındaki

		TSK		P	HSK		P
		Mean	Median		Mean	Median	
Cinsiyet	K	43,25	42,99	0,327	58,33	50,47	0,468
	E	51,16	42,51		61,11	48,98	
Yaş grupları	<65	55,98	53,35	0,001	60,02	48,60	0,869
	≥65	26,95	16,35		60,50	49,44	
Evre_ISS	1	46,06	38,18	0,219	41,01	38,87	0,224
	2	65,22	68,71		59,64	49,93	
	3	43,01	29,17		58,08	54,0	
Evre_R_ISS	1	36,14	29,25	0,062	32,78	27,23	0,066*
	2	61,11	68,71		59,02	49,93	
	3	43,00	33,09		65,90	60,83	
TANI_YERİ	Kemik	49,73	44,84	0,241	59,72	48,95	0,324
	Yumuşak doku	32,41	23,73		79,40	82,76	
Plazmasitom_ sayısı	<2	51,15	44,81	0,249	55,22	39,08	0,041
	≥2	38,60	38,18		70,98	57,09	
Plazmasitom_ boyutu	<5 cm	37,85	31,61	0,451	63,47	54,43	0,266
	≥5 cm	44,90	35,65		54,06	37,83	
Kemik iliği infiltrasyonu	<%10	50,36	44,24	0,719	52,65	41,84	0,370
	≥%10	46,46	42,51		62,08	48,57	
tip	IgG	55,59	54,76	0,269	58,13	49,01	0,130
	IgA	50,04	49,05		43,88	24,95	
	Hafif Zincir	42,58	37,26		65,18	53,94	
Litik_lezyon	Yok	48,20	44,42	0,971	46,50	39,98	0,120
	Var	48,58	50,82		67,65	54,17	
Amiloidoz	Yok	44,77	38,90	0,935	49,43	43,69	0,746
	Var	47,98	47,98		66,25	66,25	
OKİT	Evet	61,21	57,30	0,029	62,37	38,85	0,793
	Hayır	41,34	38,18		51,25	48,19	

Hastaların TSK ve PSK'ları ile laboratuvar bulguları arasındaki farklılıklar incelendiğinde; hemoglobin (p=0,189), beyaz küre (p=0,233), ESH (p=0,070), CRP (p=0,660), albümin (p=0,400), kreatinin (p=0,515), düzeltilmiş kalsiyum (p=0,442), LDH (p=0,309), ALP (p=0,682), total protein (p=0,425), IgG (p=0,188), IgA (p=0,342), IgM (p=0,068), serbest_kappa (p=0,369), MYC FİSH (p=0,579), MYC IHK (p=0,288) ve MYC IHK ve EZH-2 (p=0,079) ile anlamlı ilişki bulunmadı. Yüksek B2M (p=0,0001) ile EZH2 pozitif olanlarda (p=0,025) ve serbest_lambda düzeyleri yüksek olan hastalarda TSK daha kısa bulundu (p<0,05). (Tablo 16). HSK ile hemoglobin (p=0,8), beyaz küre (p=0,728), trombosit (p=0,285), ESR (p=0,289), Crp (p=0,32), albümin (p=0,17), kreatinin (p=0,084), düzeltilmiş kalsiyum (p=0,984), LDH (p=0,649), ALP (p=0,736), total protein (p=0,117), B2M (p=0,361), IgG (p=0,907), IgA (p=0,116), IgM (p=0,624), serbest kappa (p=0,22), MYC IHK (p=0,164) ve MYC IHK ve EZH-2 (p=0,118) arasında anlamlı ilişki olmadığı belirlendi (p>0,05). MYC FİSH pozitif olgularla (p=0,33) ve EZH2 pozitif olanlarda (p=0,08) PSK daha kısa idi fakat fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

		TSK		p	PSK		p
		Mean	Median		Mean	Median	
Anemi	Anemi	35,17	25,24	0,189	44,76	47,01	0,836
	Anemi olmayan	49,08	44,63		49,78	39,54	
Lökopeni	Lökopeni	44,55	38,54	0,233	48,83	41,84	0,728
	Lökopeni olmayan	59,25	66,12		48,89	30,04	
Trombopeni	Trombositopeni	92,95	90,43	0,010	65,27	59,45	0,227
	Trombositopeni olmayan	43,60	38,18		47,82	39,10	
ESH	Normal	52,72	45,20	0,070	44,80	38,87	0,289
	Yüksek	36,21	25,21		43,00	30,04	
CRP	Normal	47,51	33,12	0,660	50,72	39,98	0,322
	Yüksek	42,88	31,61		42,27	30,04	
ALB	< 3,5	44,53	42,05	0,400	54,44	45,89	0,177
	≥ 3,5	52,30	42,73		45,85	34,44	
Kre	Normal	47,37	44,63	0,515	46,67	39,08	0,084
	Yüksek	38,39	11,91		68,04	60,14	
D.Ca	Normal	48,39	44,42	0,442	47,47	39,06	0,984
	Yüksek	38,81	33,09		47,06	32,86	
LDH	Normal	44,68	38,90	0,309	47,99	38,87	0,649
	Yüksek	56,82	58,16		45,28	36,87	
ALP	Normal	51,90	51,61	0,682	51,99	39,98	0,736
	Yüksek	59,63	62,51		44,78	36,87	
T_Protein	Normal	49,23	36,85	0,425	44,81	31,45	0,117
	Yüksek	41,20	33,12		50,35	38,83	
B2M	Düşük <3,5	46,48	42,05	0,001	41,93	38,85	0,361
	3,5≤x<5,5	83,17	92,09		62,40	54,92	
	Yüksek: ≥5,5	29,97	25,24		50,98	37,62	

Tablo 16'nın devamı

IgG	Düşük	38,87	27,89	0,188	54,70	47,03	0,907
	Normal	58,56	65,90		51,90	38,97	
	Yüksek	41,06	33,11		48,85	39,41	
IgA	Düşük	36,50	21,65	0,342	54,97	52,15	0,116
	Normal	53,09	44,84		55,67	39,98	
	Yüksek	43,00	35,22		31,44	24,95	
IgM	Düşük	30,06	25,24	0,068	36,94	32,86	0,624
	Normal	47,76	45,02		42,96	33,66	
Serbest_Kappa	Normal	56,07	69,48	0,369	47,65	35,96	0,227
	Yüksek	73,35	35,01		73,28	80,99	
Serbest_Lambda	Normal	85,90	87,71	0,009	75,05	81,17	0,024
	Yüksek	42,41	38,98		22,40	21,38	
MYC Fish	Negatif	48,18	31,28	0,676	61,42	49,01	0,487
	Pozitif	50,18	44,84		69,16	63,00	
EZH-2	Negatif	54,64	51,61	0,025	63,42	53,94	0,080
	Pozitif	32,88	23,73		48,76	36,60	
MYC IHK	Negatif	50,35	47,31	0,288	62,76	53,94	0,164
	Pozitif	39,83	33,09		48,60	39,98	
MYC IHK ve EZH-2	İkisi de negatif	54,17	51,61	0,070	65,73	54,43	0,118
	En az biri pozitif	47,32	38,9		51,73	39,98	
	İkisi de pozitif	17,57	19,79		42,92	22,47	

* p<0,05, Mann whitney u testi

4.5. Sağkalım süreleri ile Klinik/Demografik Veriler

Cinsiyet (p=0,186), ISS (p=0,149), R-ISS (p=0,576), tanı yeri (p=0,134), plazmasitom boyutu (p=0,206), litik lezyon varlığı (p=0,813), amiloidoz (p=0,246), p53 (p=0,205), rb1 (p=0,116), t(11,14) (p=0,488), t(4,14) (p=0,451), hemoglobin (p=0,056), beyaz küre (p=0,235), trombosit (p=0,388), albümin (p=0,514), ESR (p=0,107), CRP (p=0,267), total protein (p=0,165), düzeltilmiş kalsiyum (p=0,481), LDH (p=0,970), ALP (p=0,932), IgG (p=0,053), IgA (p=0,439) ve IgM (p=0,129) değerleri ile sağkalım süreleri arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. 65 yaş ve üzerinde olma (p=0,000), plazmasitom sayısı ≥ 2 (p=0,004), tedaviye yanıt olmaması (p=0,001) ve B2M değerinin yüksek (p=0,008) olması kısa sağkalım ile ilişkili bulundu (p<0,05) (Tablo 17).

Tablo 17. Sağkalım ile klinik/demografik veriler arasındaki ilişki

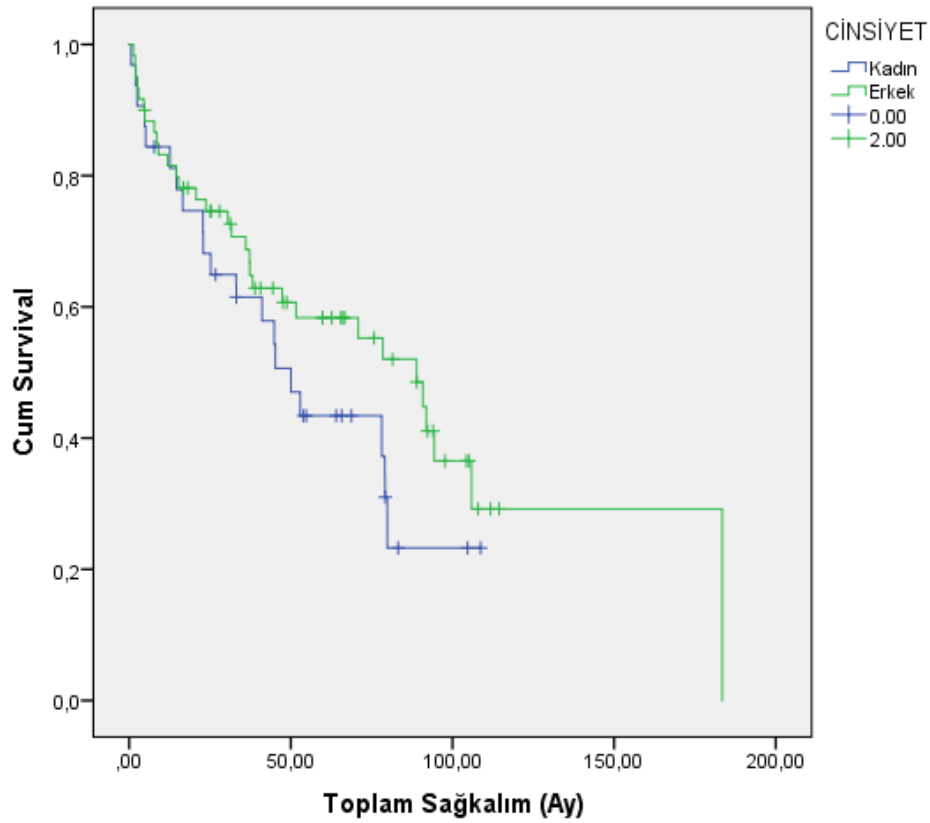
	Ortalama				p
	Tahmini Ort.	Std. Hata	% 95 Güven Aralığı		
			Alt Limit	Üst Limit	
Cinsiyet					
Kadın	55,0	7,26	40,76	69,24	0,186
Erkek	88,86	11,22	66,85	110,86	
Yaş					
< 65	95,86	10,37	75,52	116,20	0,000
≥ 65	32,63	6,20	20,46	44,79	

Tablo 17'nin devamı

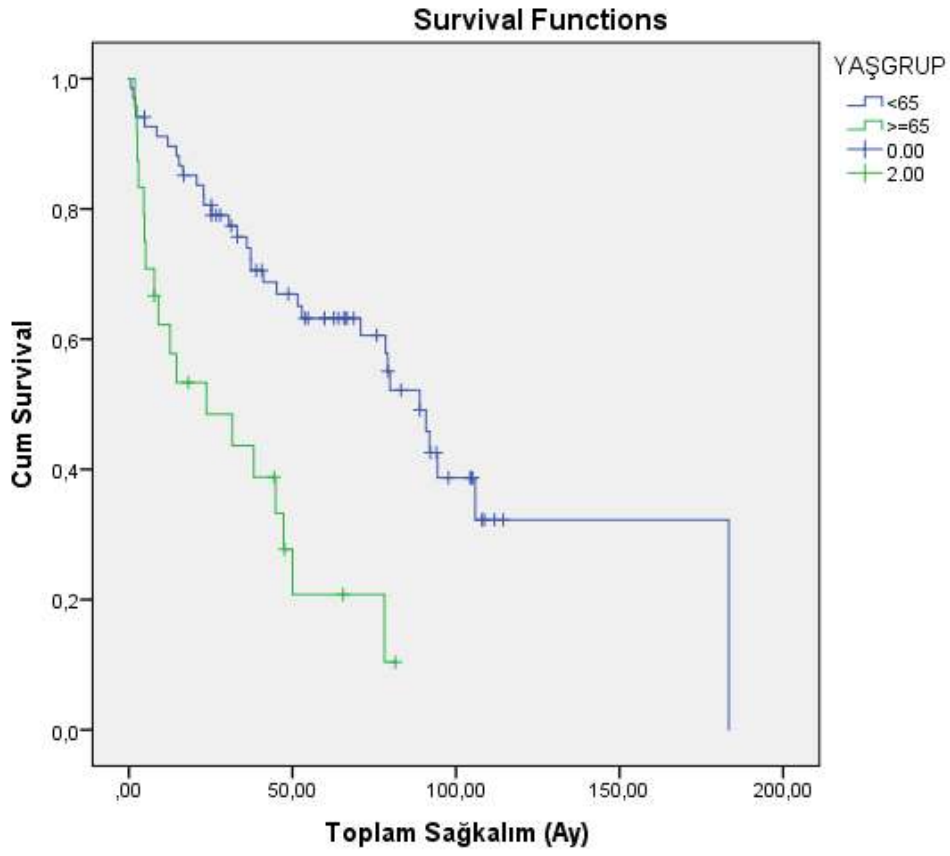
Evre ISS					
1	65,48	7,93	49,93	81,03	0,149
2	89,02	10,56	68,32	109,72	
3	45,59	13,72	18,68	72,50	
Evre R-ISS					
1	54,25	8,66	37,27	71,23	0,576
2	74,23	8,19	58,16	90,29	
3	43,01	22,07	0,0	86,27	
Tanı Yeri					
Kemik	83,96	9,34	65,63	102,28	0,134
Yumuşak doku	34,67	11,91	11,33	58,01	
Plasmasitom Sayısı					
<2	92,47	11,37	70,18	114,77	0,004
≥2	41,78	8,49	25,13	58,42	
Plasmasitom boyutu					
< 5	49,47	7,80	34,17	64,76	0,206
≥ 5	65,96	9,78	46,78	85,13	
Litik lezyon gr					
Yok	63,85	7,13	49,88	77,83	0,903
Var	63,72	7,61	48,80	78,65	
Amiloidoz varlığı					
Yok	59,14	5,51	48,32	69,96	0,866
Var	47,98	23,69	1,54	94,41	
Kemoterapi Alanlarda Tedavi					
Proteazom inh.	62,64	6,09	50,70	74,58	0,412
Proteazom + IMiD	54,90	17,18	21,22	88,59	
Tedavi yanıt					
Yok	41,99	7,09	28,08	55,90	0,001
Var	86,38	6,34	73,95	98,81	
Hg					
Anemi	40,67	10,54	20,00	61,33	0,056
Anemi olmayan	71,02	5,95	59,35	82,69	
Beyaz Küre					
Lökopeni	62,7	6,00	50,93	74,46	0,235
Lökopeni olmayan	81,46	9,06	63,70	99,22	
PLT					
Trombopeni	97,53	5,83	86,09	108,97	0,351
Trombopeni olmayan	62,80	5,65	51,72	73,88	
Albümin					
< 3,5	64,82	9,41	46,37	83,28	0,514
≥ 3,5	72,12	7,10	58,21	86,04	
B2M					
Düşük < 3,5	69,30	7,07	55,42	83,17	0,008
3,5 ≤ x < 5,5	94,26	9,61	75,42	113,10	
Yüksek: ≥ 5,5	33,50	12,36	9,27	57,73	
ESH					
Normal	73,92	7,40	59,41	88,42	0,107
Yüksek	56,12	9,78	36,95	75,30	
CRP					
Normal	71,86	8,47	55,25	88,48	0,267
Yüksek	58,23	10,21	38,21	78,26	
T ROT					
Normal	76,84	6,96	63,19	90,50	0,067
Yüksek	53,50	10,33	33,24	73,76	

Tablo 17'nin devamı

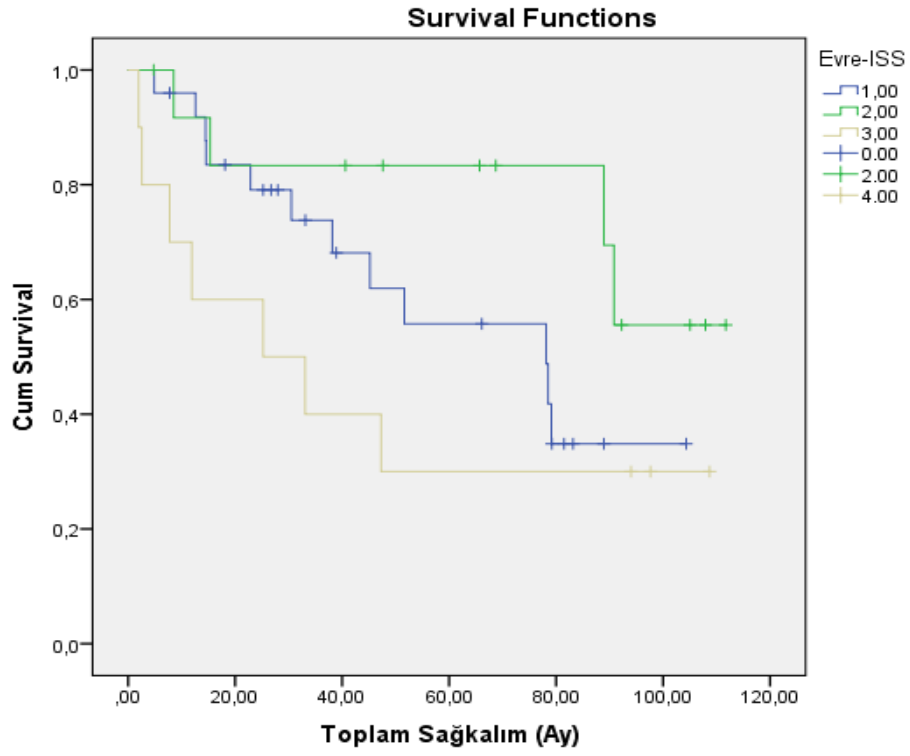
D. Ca					
Normal	68,92	6,10	56,96	80,88	0,481
Yüksek	50,18	13,41	23,89	76,47	
LDH					
Normal	66,30	6,47	53,61	78,99	0,970
Yüksek	69,63	11,85	46,40	92,86	
ALP					
Normal	73,13	6,44	60,51	85,75	0,932
Yüksek	77,91	18,71	41,22	114,59	
IgG					
Düşük	46,70	13,22	20,79	72,61	0,053
Normal	90,13	8,39	73,67	106,59	
Yüksek	64,97	10,51	44,35	85,58	
IgA					
Düşük	50,33	10,88	28,98	71,67	0,439
Normal	79,36	9,21	61,29	97,42	
Yüksek	56,72	11,68	33,82	79,62	
IgM					
Düşük	43,09	8,12	27,17	59,01	0,129
Normal	72,81	8,81	55,52	90,09	



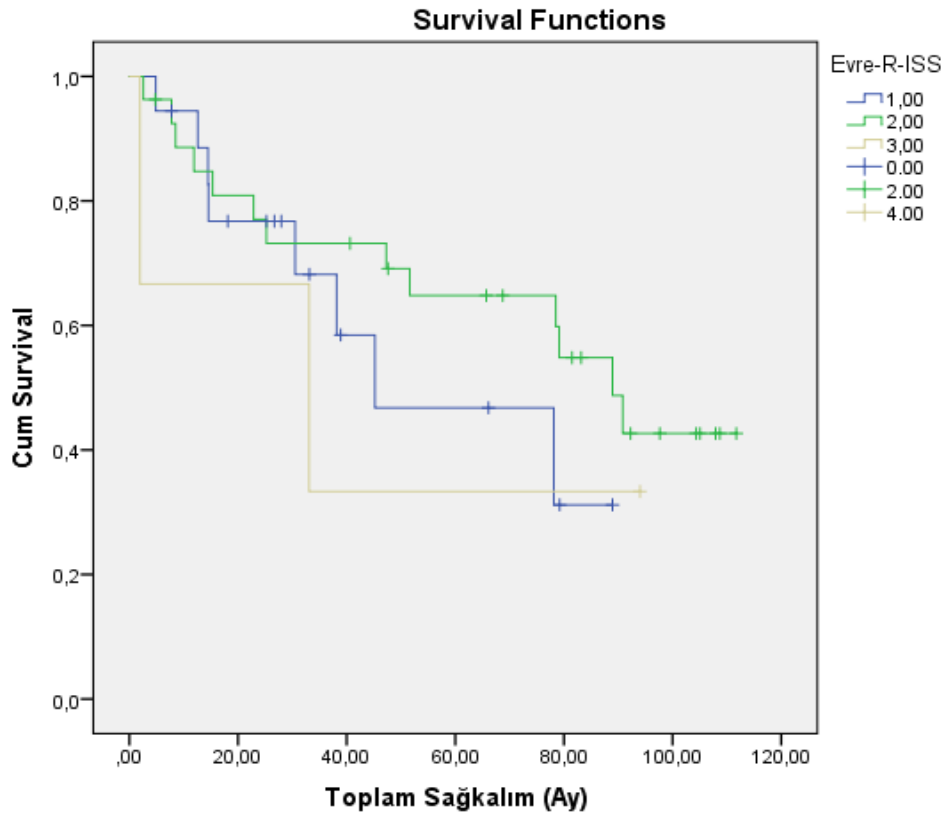
Şekil 7. Toplam sağkalım ile cinsiyet ilişkisi



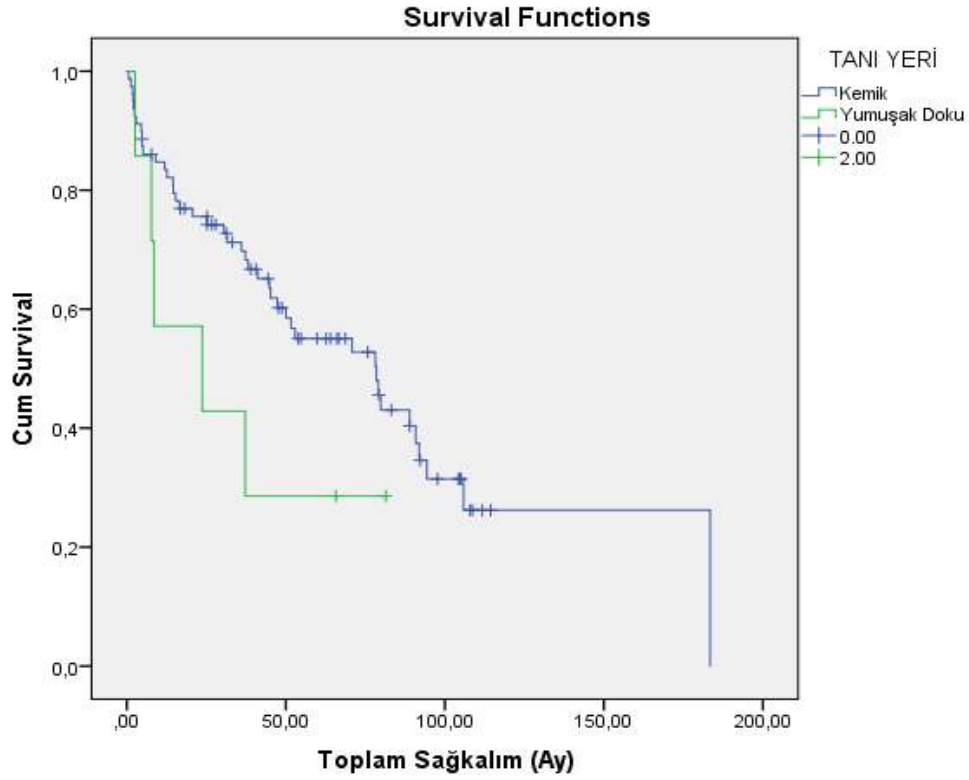
Şekil 8. Toplam sağkalım ile yaş ilişkisi



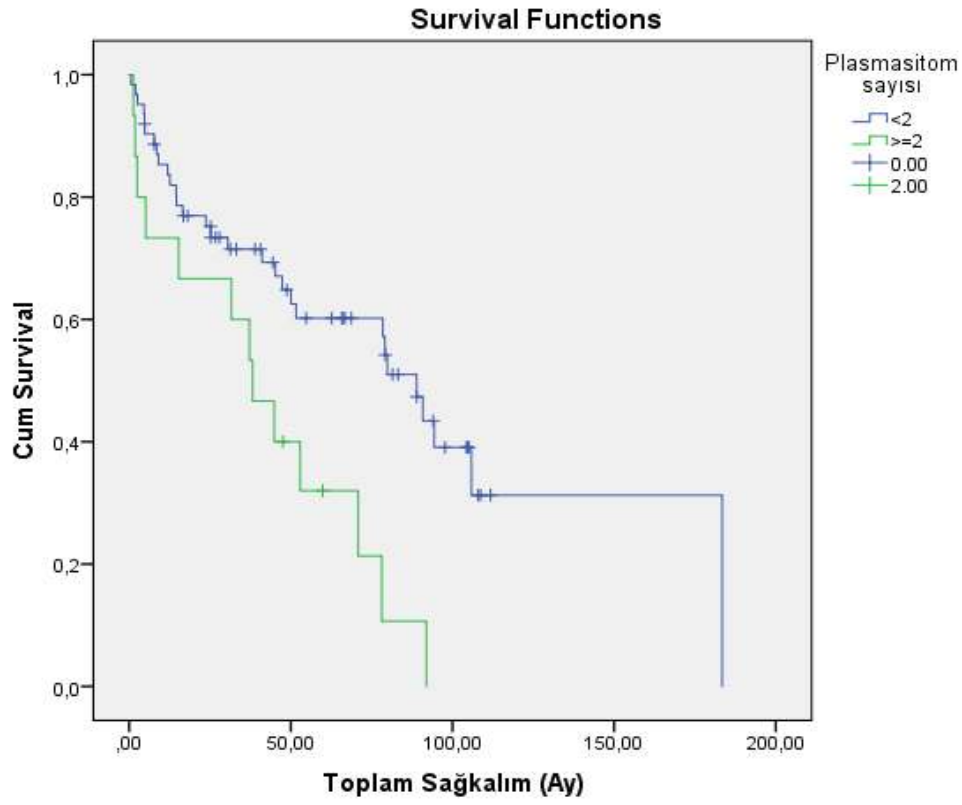
Şekil 9. Toplam sağkalım ile Evre ISS arasındaki ilişkisi



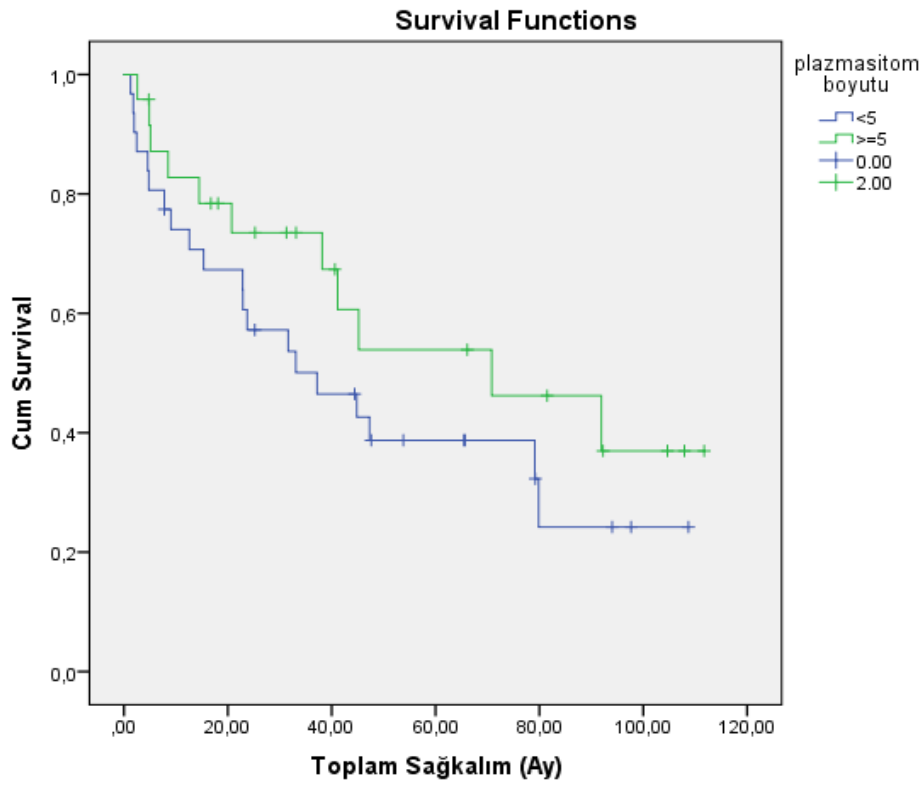
Şekil 10. Toplam sağkalım ile Evre R-ISS ilişkisi



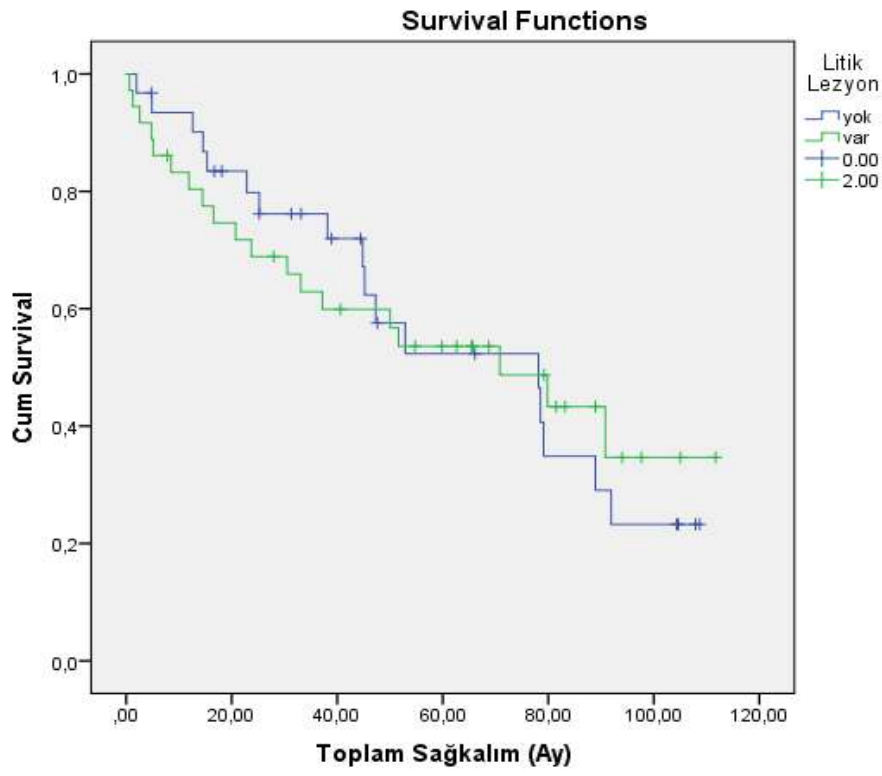
Şekil 11. Toplam sağkalım ile tanı yeri ilişkisi



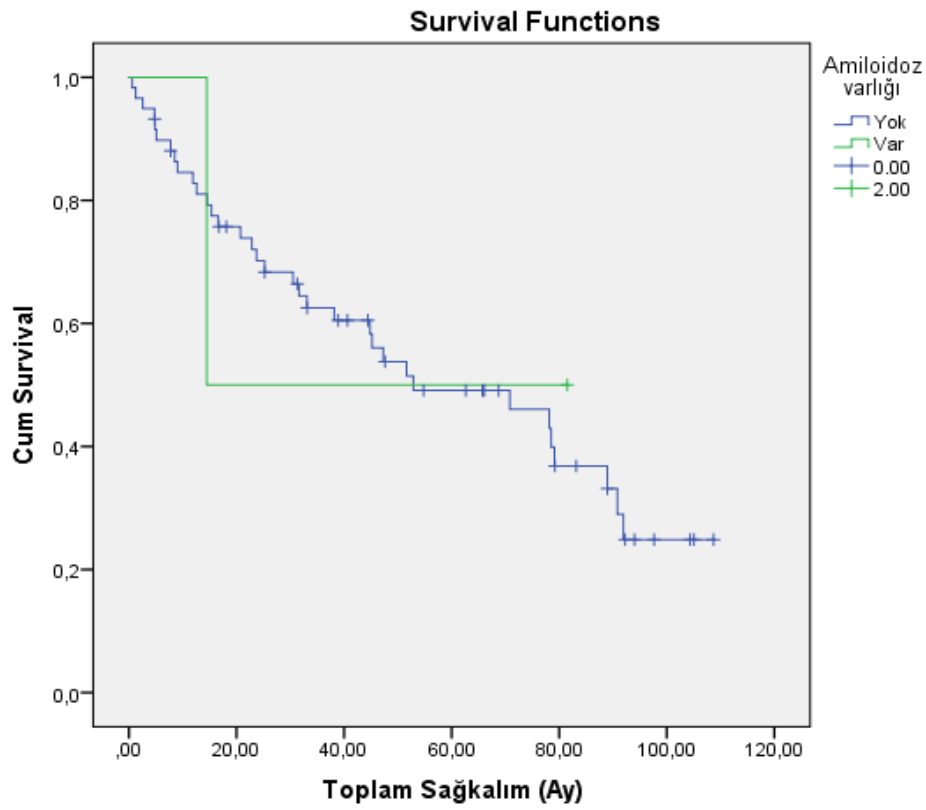
Şekil 12. Toplam sağkalım ile plasmasitom sayısı ilişkisi



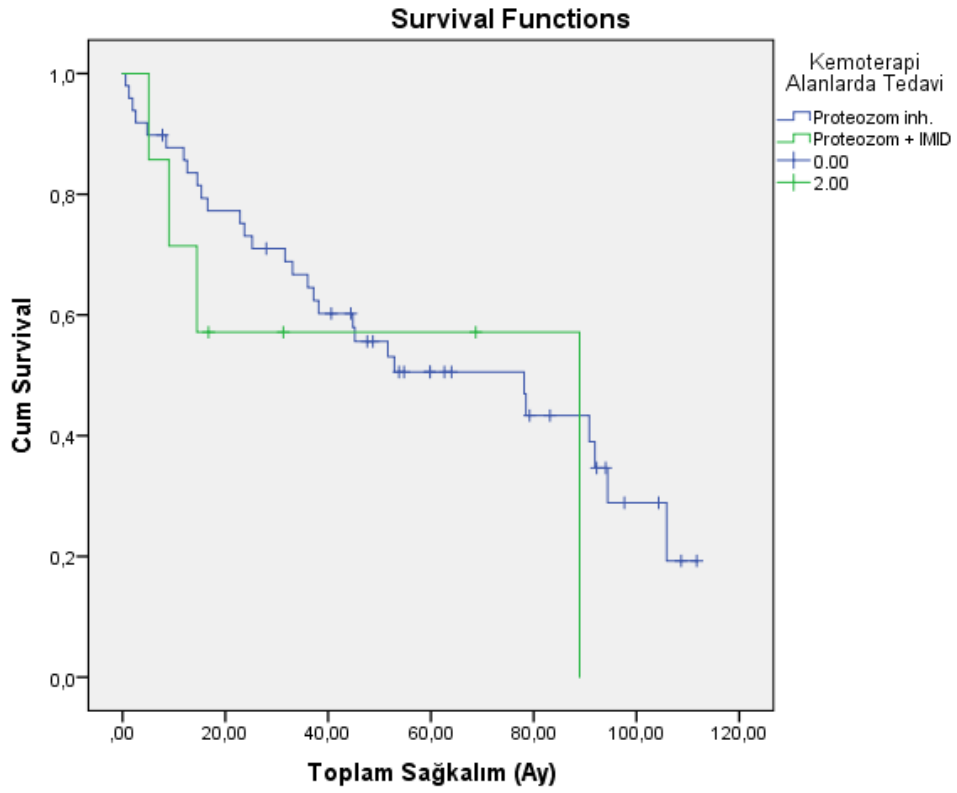
Şekil 13. Toplam sağkalım ile plasmasitom boyutu ilişkisi



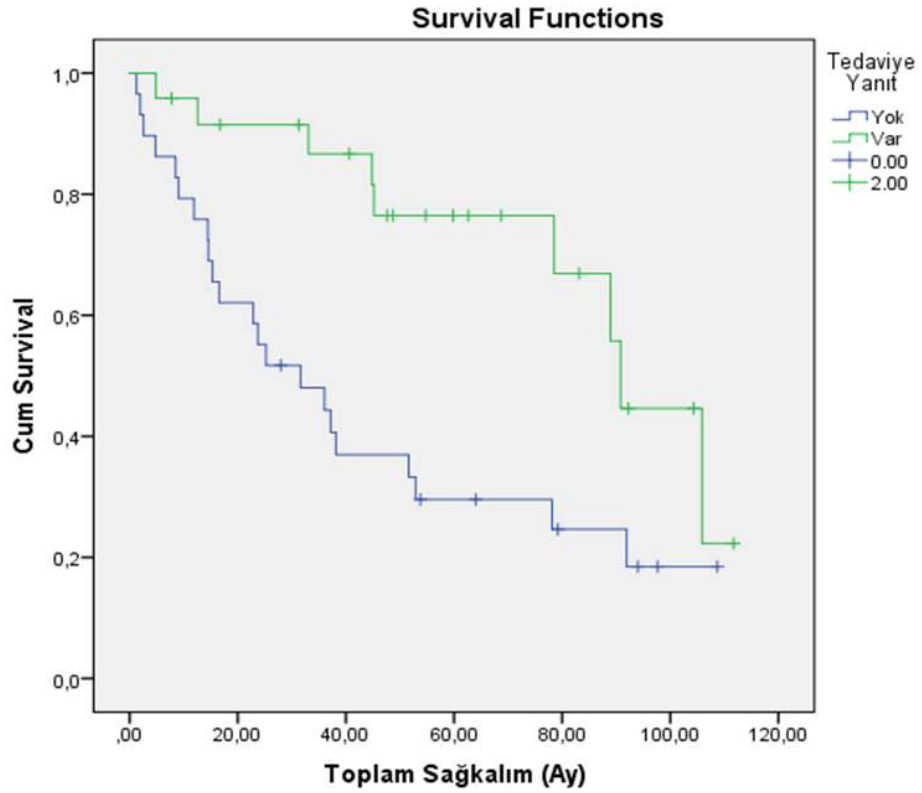
Şekil 14. Toplam sağkalım ile litik lezyon ilişkisi



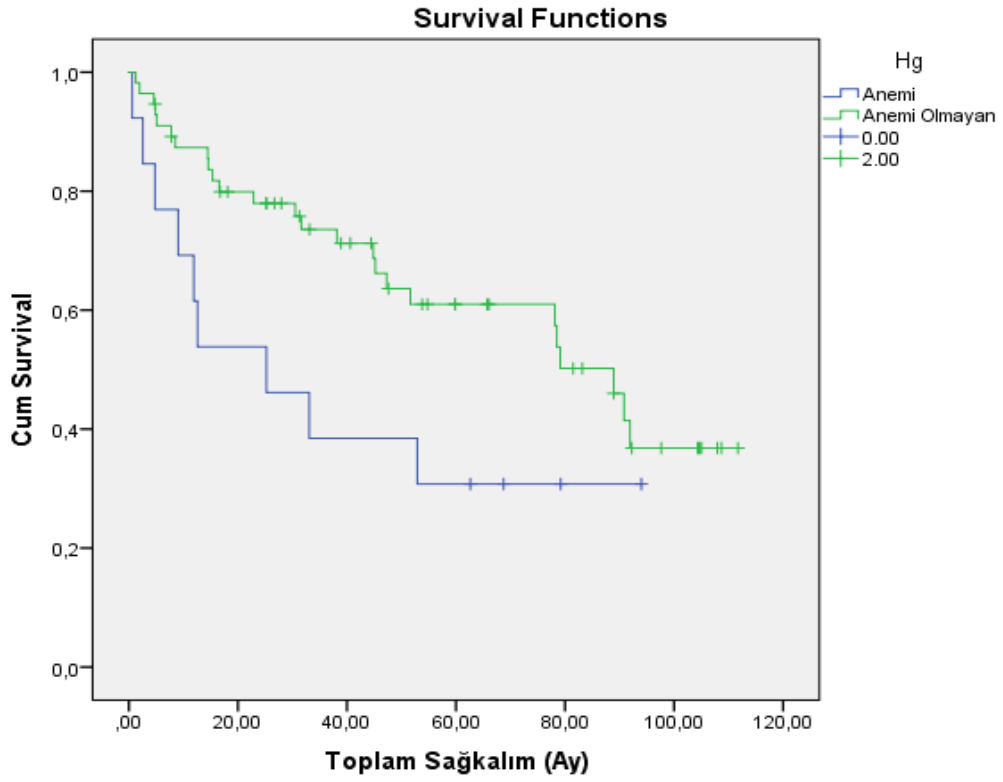
Şekil 15. Toplam sağkalım bulguları ile amiloidoz ilişkisi



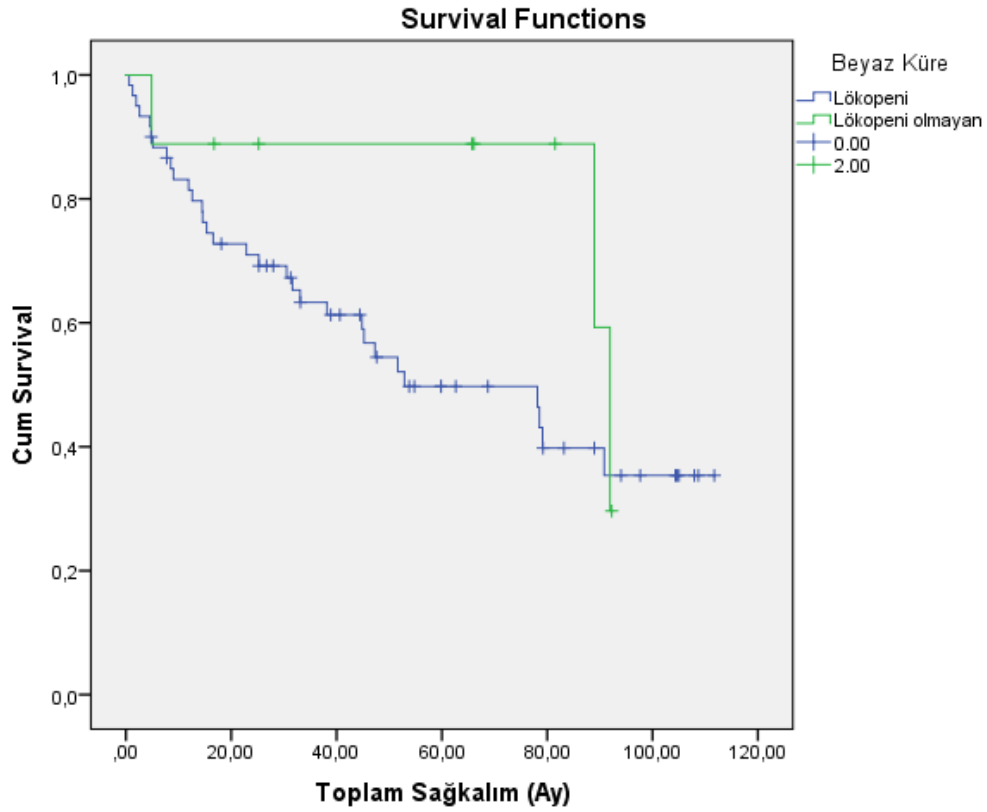
Şekil 16. Toplam sağkalım ile kemoterapi alanlarda tedavi ilişkisi



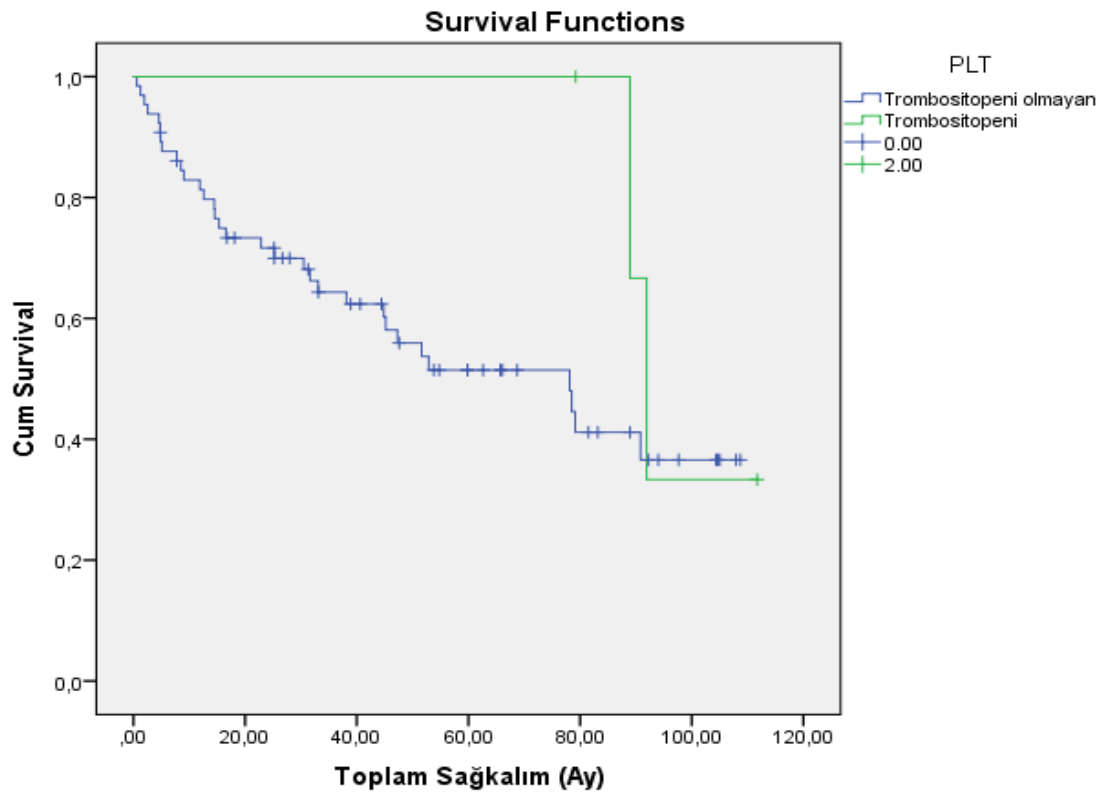
Şekil 17. Toplam sağkalım ile tedavi yanıt incelenmesi



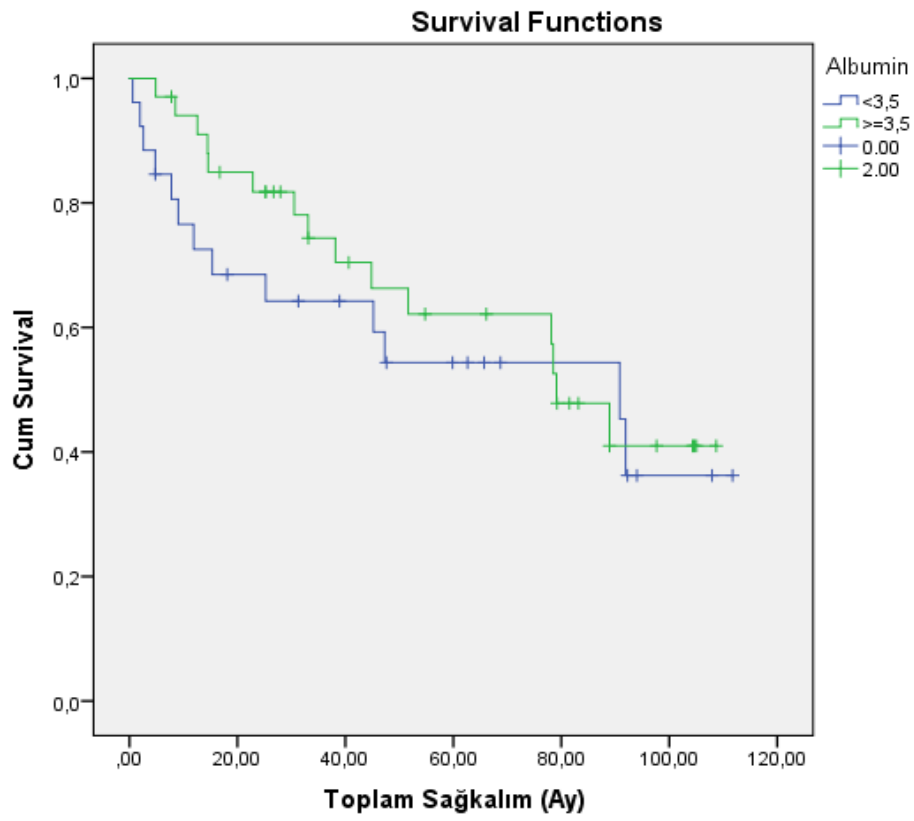
Şekil 18. Toplam sağkalım ile anemi ilişkisi



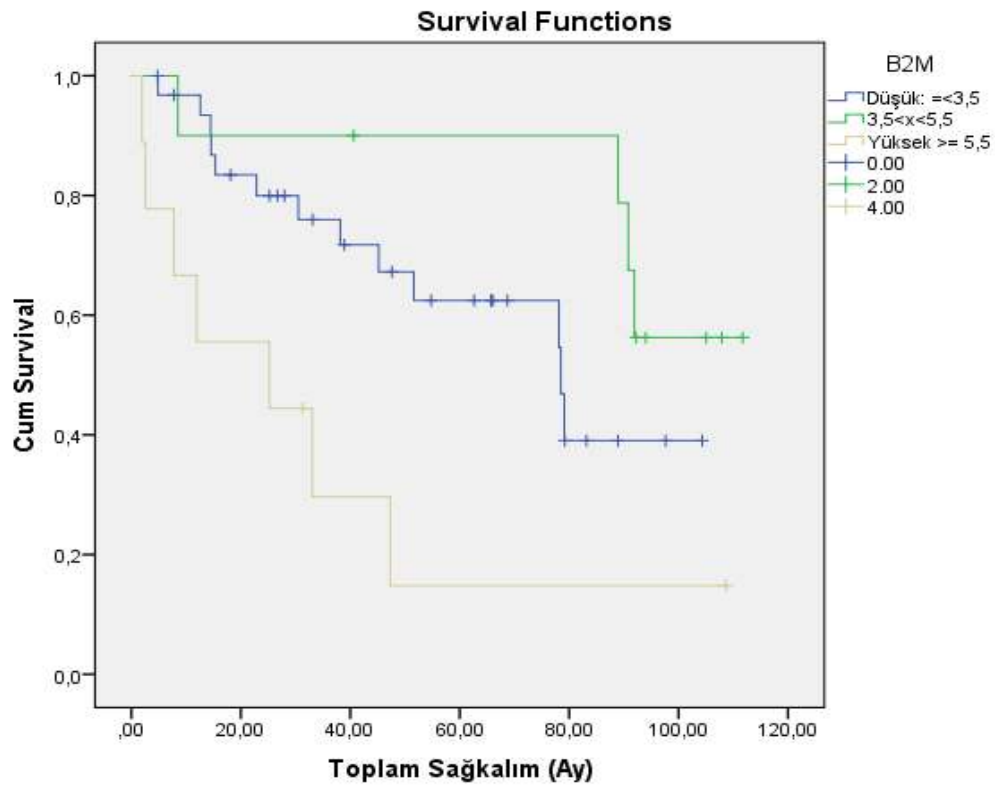
Şekil 19. Toplam sağkalım ile lököpeni ilişkisi



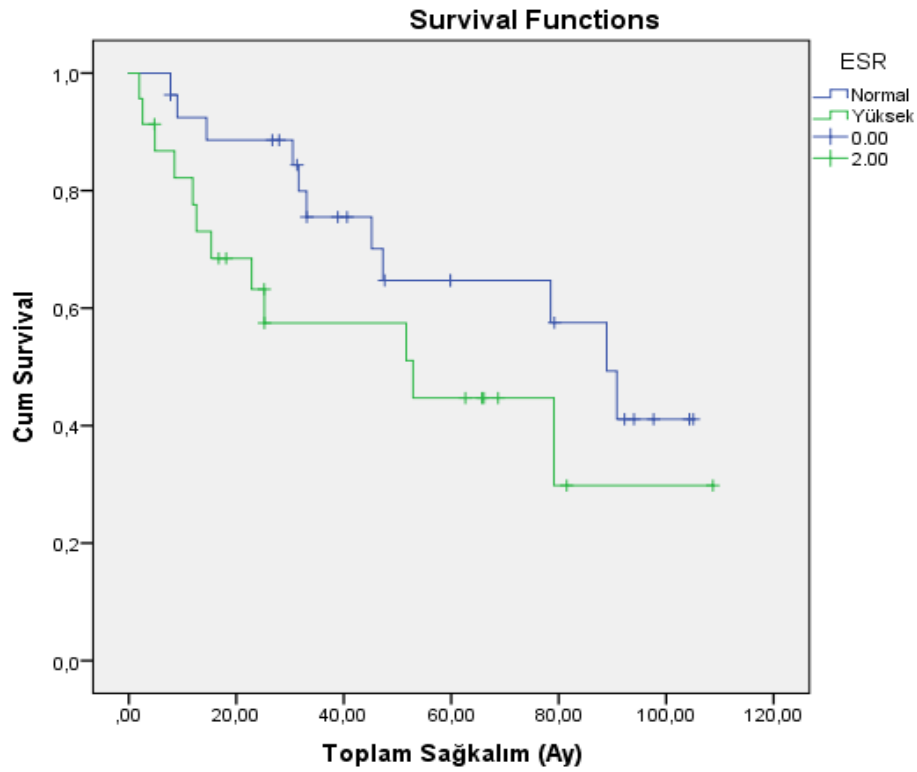
Şekil 20. Toplam sağkalım ile trombositopeni ilişkisi



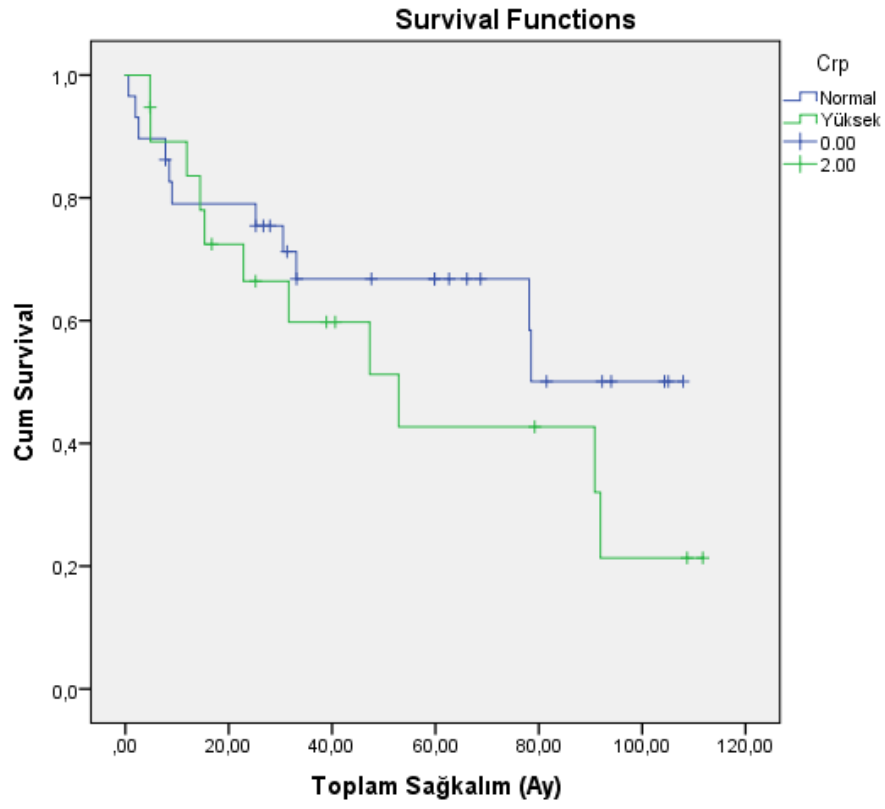
Şekil 21. Toplam sağkalım ile albümin ilişkisi



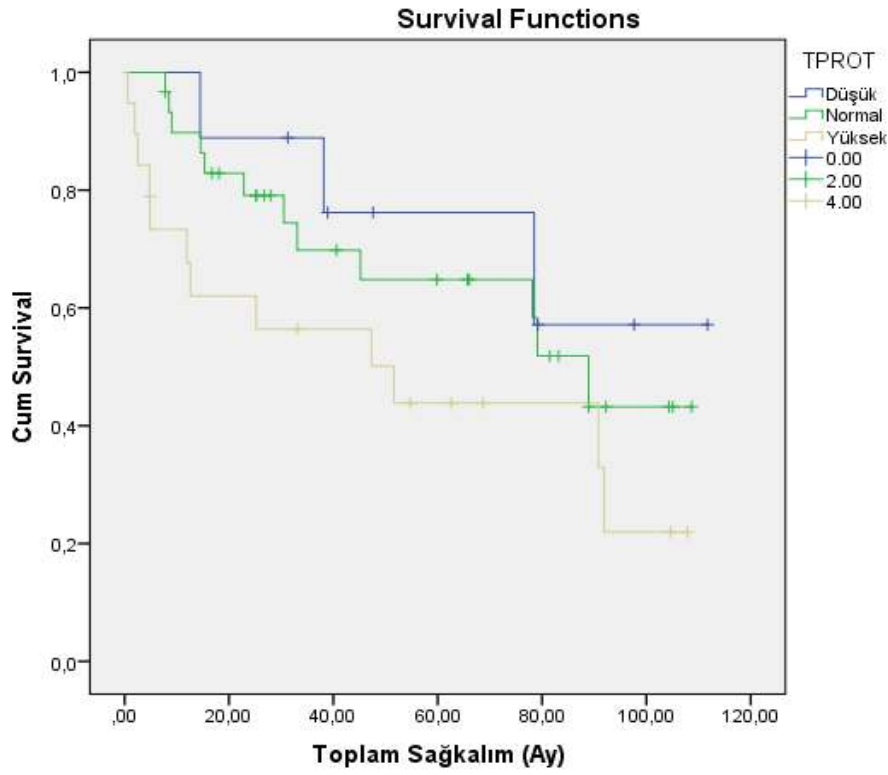
Şekil 22. Toplam sağkalım ile B2M ilişkisi



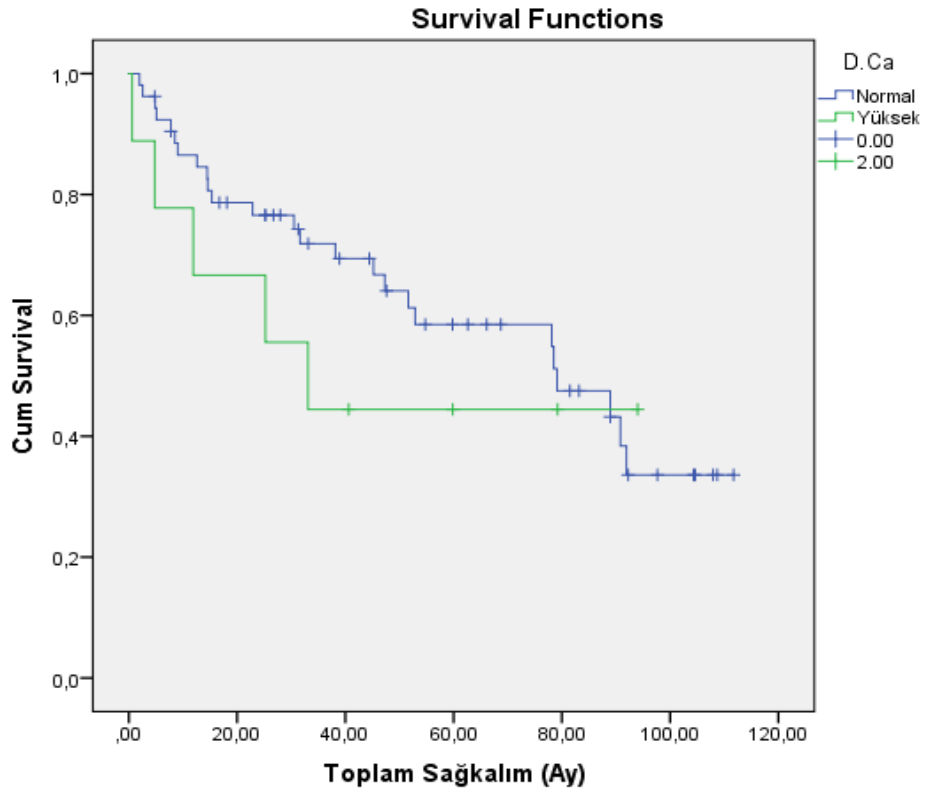
Şekil 23. Toplam sağkalım ile ESH ilişkisi



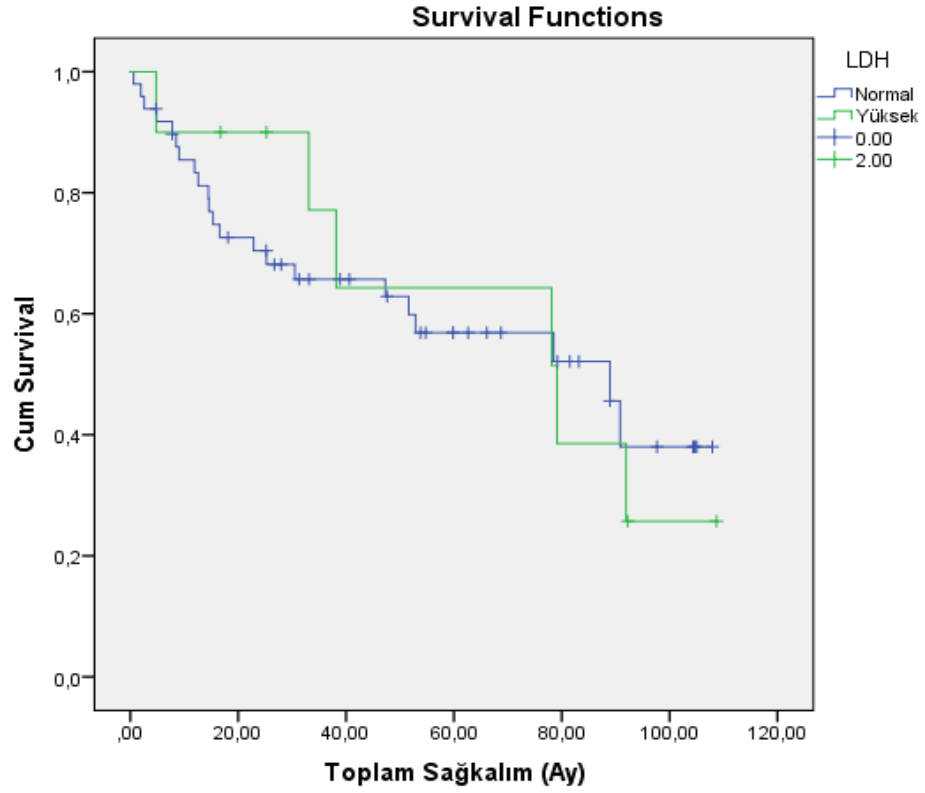
Şekil 24. Toplam sağkalım ile CRP ilişkisi



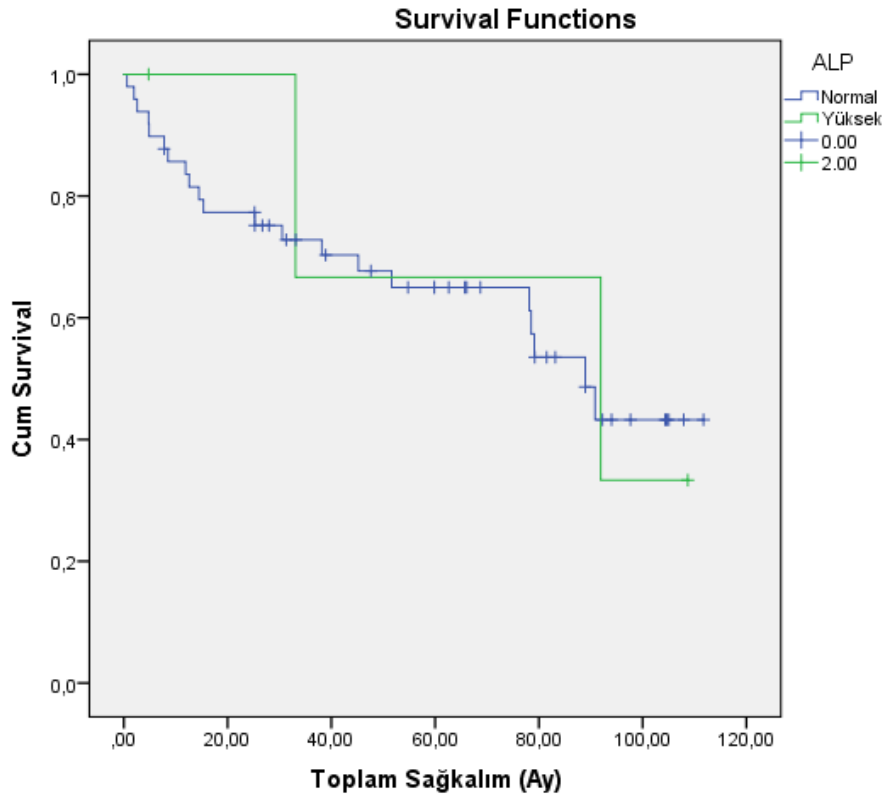
Şekil 25. Toplam sağkalım bulguları ile Total Protein ilişkisi



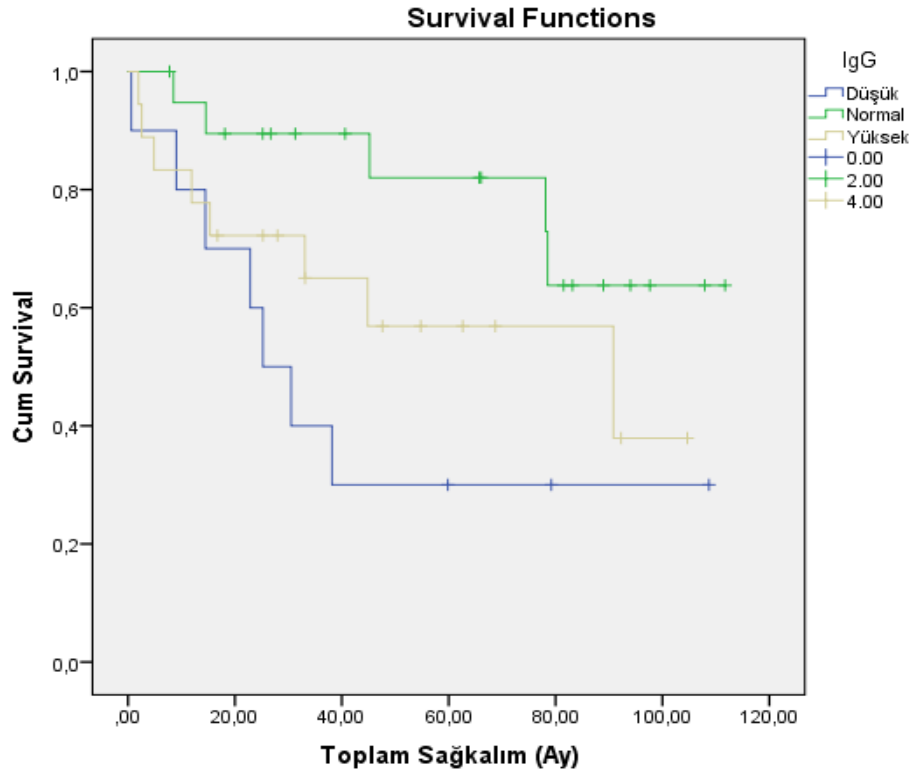
Şekil 26. Toplam sağkalım ile düzeltilmiş kalsiyum ilişkisi



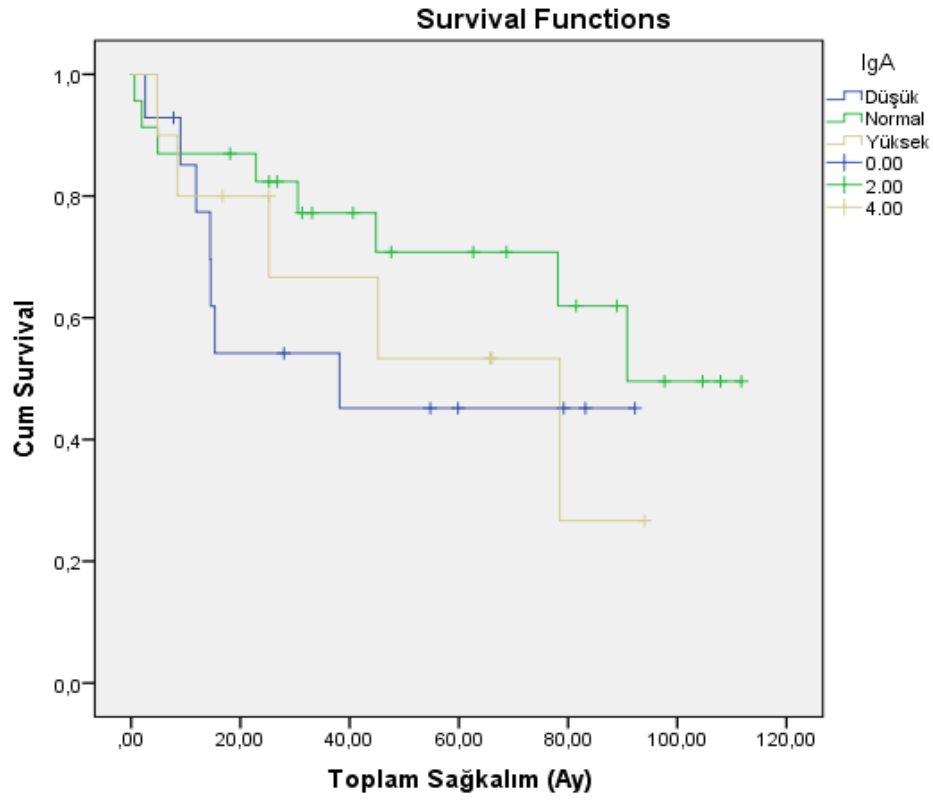
Şekil 27. Toplam sağkalım ile LDH ilişkisi



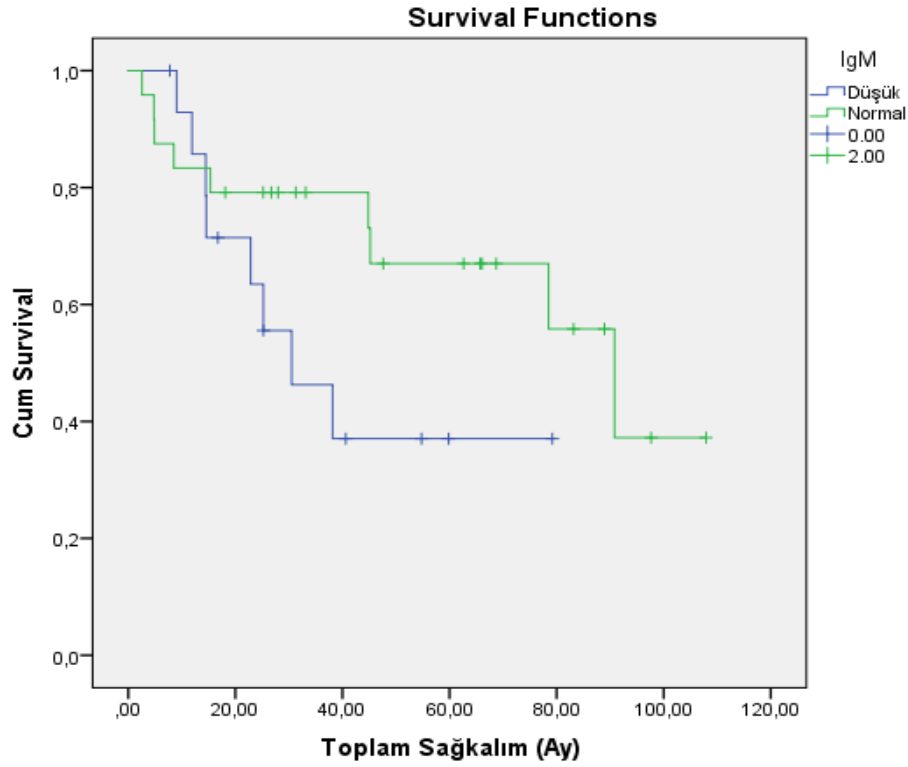
Şekil 28. Toplam sağkalım ile alkalen fosfataz ilişkisi



Şekil 29. Toplam sağkalım ile IgG ilişkisi



Şekil 30. Toplam sağkalım ile IgA ilişkisi

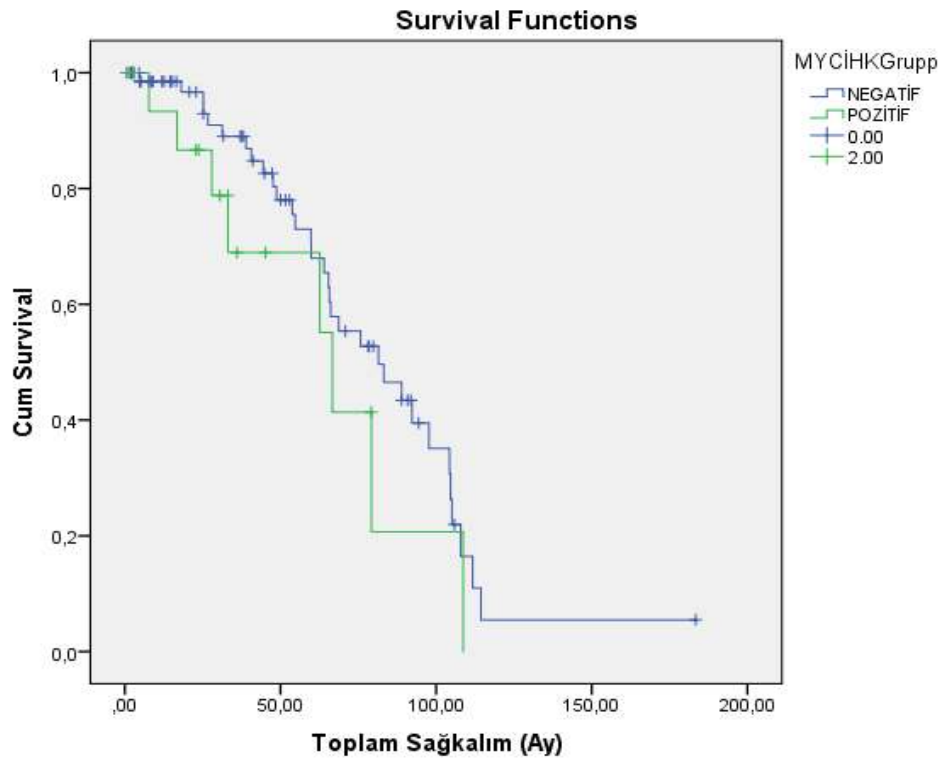


Şekil 31. Toplam sağkalım ile IgM ilişkisi

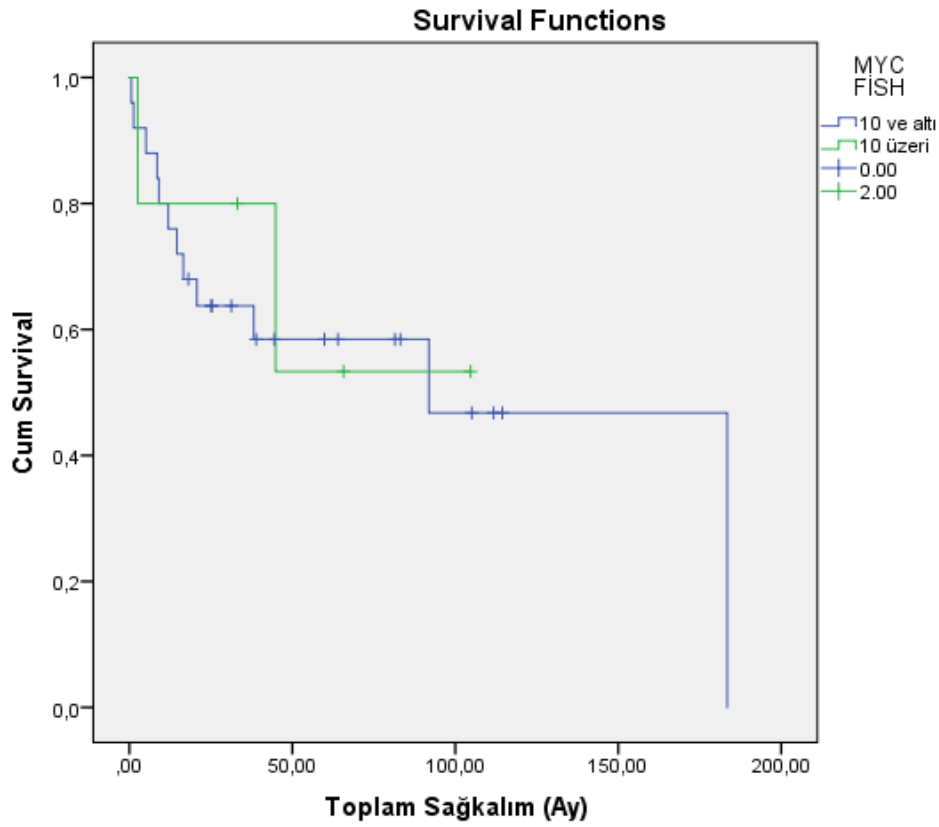
Tablo 18’de görüldüğü gibi MYC İHK (p=0,226) ve MYC FİSH (p=0,235) pozitif hastaların ortalama toplam sağkalım (ay) daha kısa saptanmasına karşın, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. EZH 2 pozitif olan hastalarda ortalama sağkalım, EZH 2 negatif olan hastalara göre daha kısa idi ve fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p<0,05). Hastaların MYC İHK & EZH pozitifliği bulgularında ise, hastaların MYC ve EZH-2 için boyanma şiddeti arttıkça sağkalım düzeylerinin azalması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05).

Tablo 18. Hastaların sağkalım ile Myc İHK, Myc FİSH, EZH 2 ve Myc İHK&EZH2 pozitifliği bulguları arasındaki ilişki

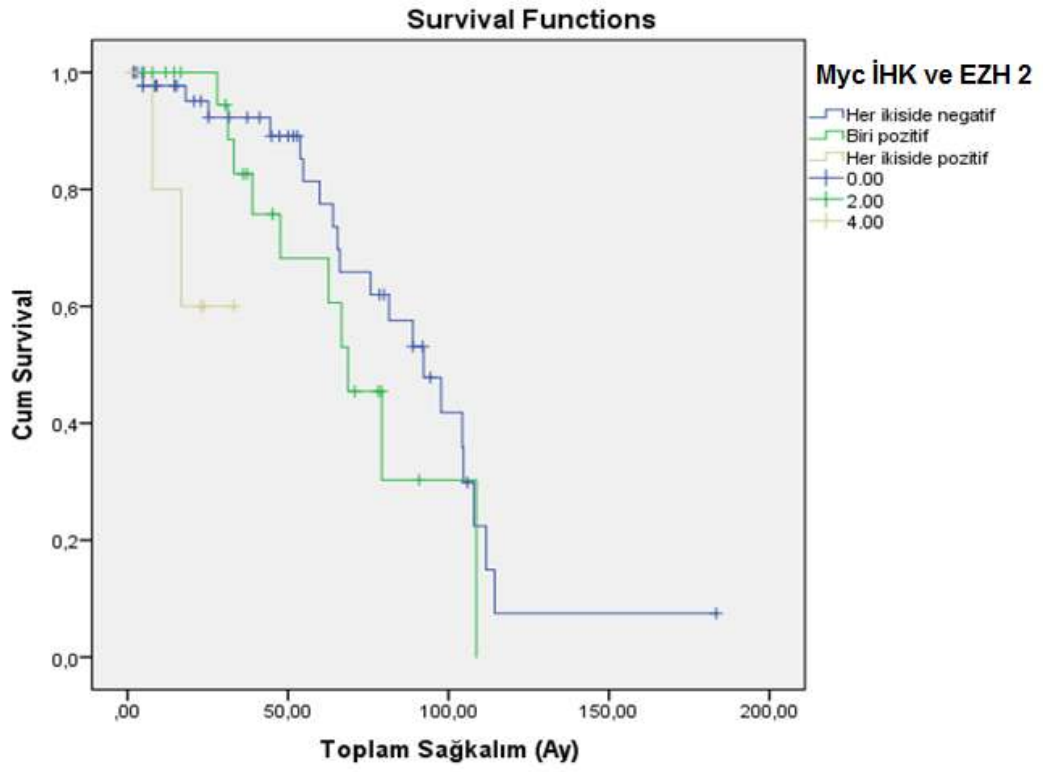
Ortalama					p
Tahmini Ort.	Std. Hata	% 95 Güven Aralığı			
		Alt Limit	Üst Limit		
MYC İHK					
Negatif	81,33	6,39	68,80	93,86	0,226
Pozitif	63,79	10,65	42,91	84,67	
MYC FİSH					
Negatif	102,09	18,94	64,96	139,22	0,817
Pozitif	68,29	19,63	29,80	106,78	
EZH 2					
Negatif	88,27	10,61	67,48	109,07	0,019
Pozitif	43,89	8,21	27,79	59,98	
MYC İHK & EZH pozitifliği					
Her ikiside negatif	89,18	8,01	73,46	104,90	0,005
Biri pozitif	71,58	8,38	55,15	88,01	
Her ikiside pozitif	24,75	4,74	15,46	34,04	



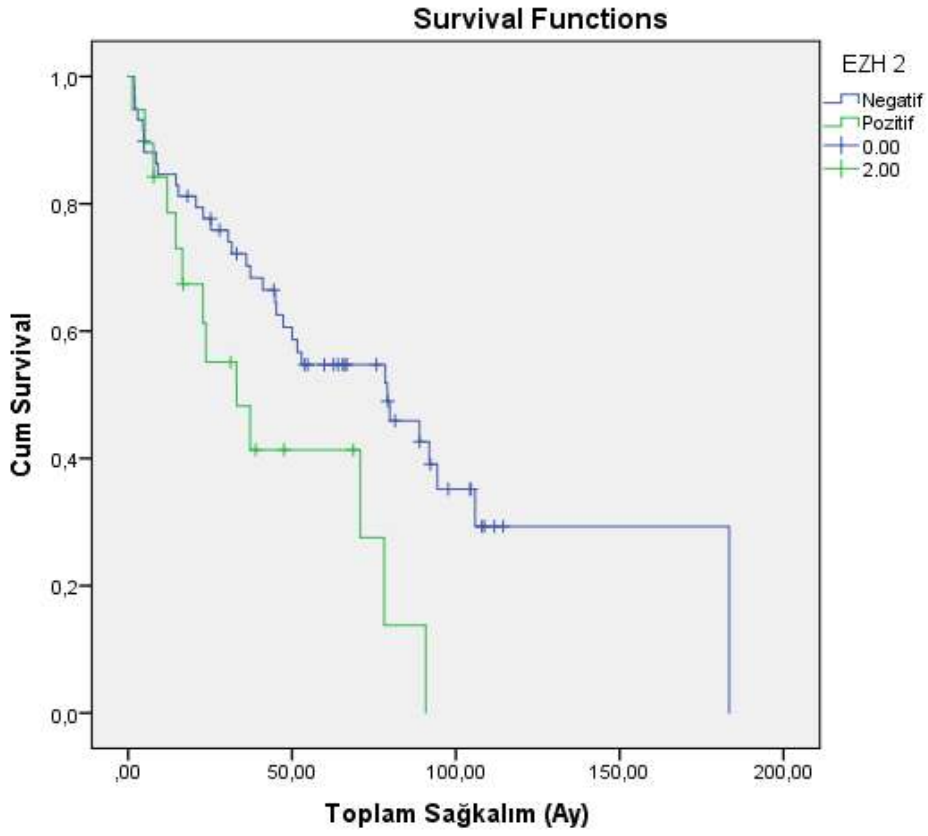
Şekil 32. Toplam sağkalım bulguları ile MYC İHK ilişkisi



Şekil 33. Toplam sağkalım bulguları ile MYC FISH ilişkisi



Şekil 34. Toplam sağkalım ile MYC İHK ve EZH 2 ilişkisi



Şekil 35. Toplam sağkalım ile EZH2 ilişkisi

4.6. Hastaların Hastalısız Sağkalım ile Klinik/Demografik Veriler Arasındaki İlişki

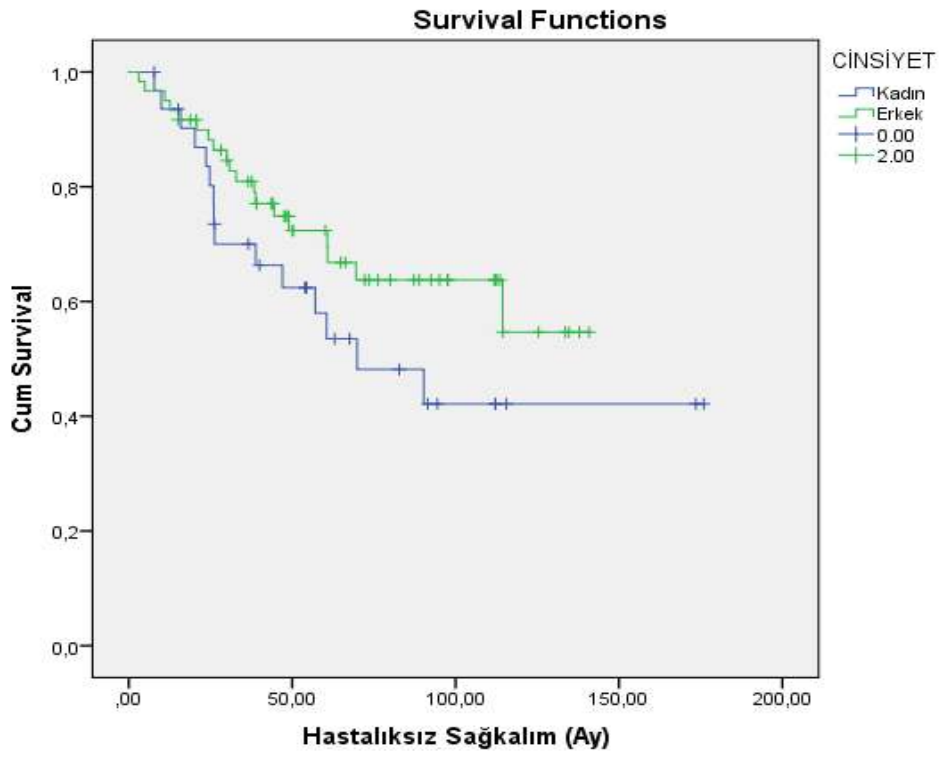
Cinsiyet ($p=0,157$), R-ISS ($p=0,661$), tanı yeri ($p=0,245$), plazmasitom sayısı ($p=0,177$), plazmasitom boyutu ($p=0,446$), litik lezyon varlığı ($p=0,073$), p53 ($p=0,193$), t(11,14) ($p=0,912$), anemi ($p=0,176$), beyaz küre ($p=0,854$), trombosit ($p=0,603$), albümin ($p=0,184$), B2M ($p=0,945$), ESH ($p=0,486$), CRP ($p=0,577$), total protein ($p=0,330$), düzeltilmiş kalsiyum ($p=0,293$), LDH ($p=0,420$), ALP ($p=0,300$), IgG ($p=0,956$) ve IgM ($p=0,513$) ile hastalısız sağkalım arasında ilişki istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların 65 yaş altında olanların ($p=0,020$) hastalısız sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı kısa bulundu ($p<0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hastalısız sağkalım ile klinik/demografik verilerin ilişkisi

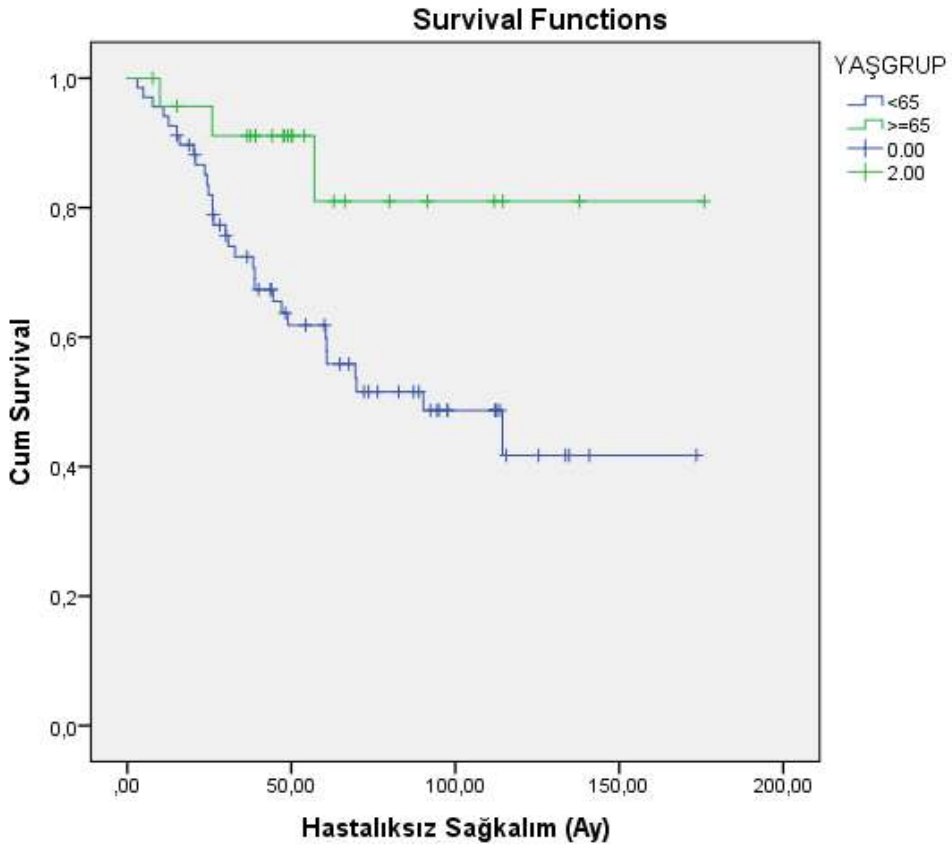
	Ortalama				p
	Tahmini Ort.	Std. Hata	% 95 Güven Aralığı		
			Alt Limit	Üst Limit	
Cinsiyet					
Kadın	97,87	13,80	70,81	124,94	0,157
Erkek	100,31	7,45	85,69	114,92	
Yaş					
< 65	99,67	9,44	81,15	118,18	0,020
≥65	149,88	14,29	121,86	177,91	
Evre ISS					
1	62,86	9,40	44,44	81,29	0,661
2	75,46	13,17	49,63	101,28	
3	73,12	12,43	48,75	97,48	
Evre R-ISS					
1	48,98	7,43	34,40	63,56	0,629
2	74,72	8,58	57,90	91,54	
3	65,90	20,71	25,31	106,49	
Tanı Yeri					
Kemik	111,20	9,27	93,03	129,37	0,245
Yumuşak doku	118,60	17,82	83,67	153,54	
Plazmasitom Sayısı					
<2	105,22	10,44	84,75	125,70	0,177
≥2	106,74	11,73	83,73	129,74	
Plazmasitom boyutu					
< 5	126,14	13,91	98,86	153,41	0,446
≥ 5	90,28	12,30	66,15	114,40	
Litik lezyon gr					
Yok	63,56	7,98	47,90	79,21	0,098
Var	120,19	12,83	95,04	145,34	

Tablo 19'un devamı

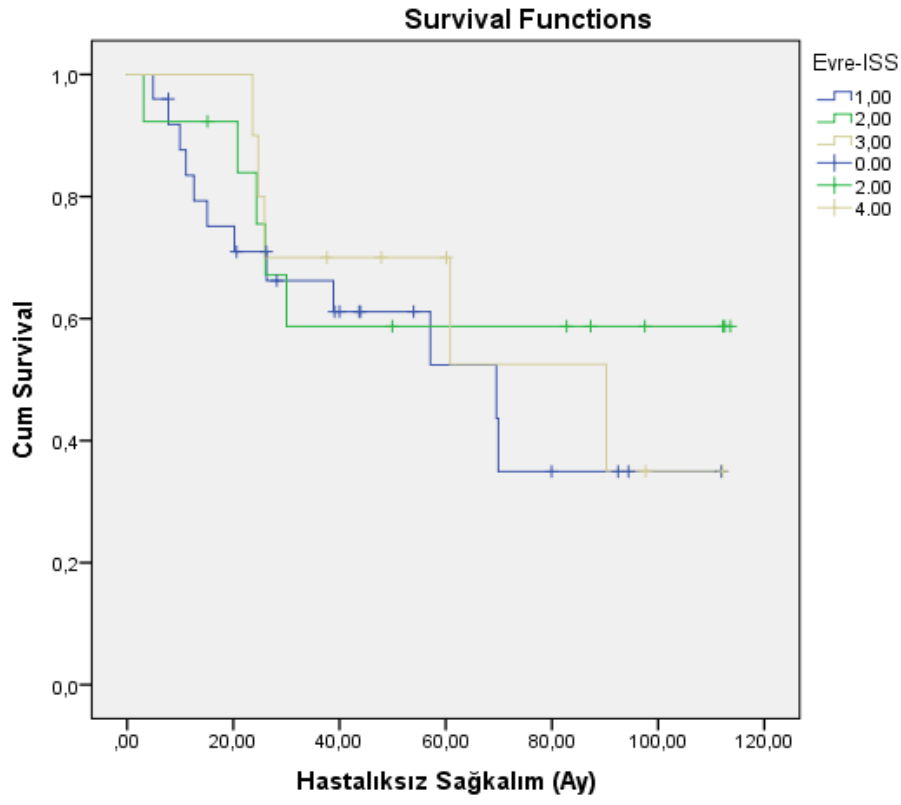
Kemoterapi Alanlarda Tedavi					
Proteozom inh.	86,0	7,99	70,32	101,67	0,701
Proteozom + IMiD	41,43	4,92	31,78	51,08	
Tedavi Yanıt					
Yanıt yok	94,87	9,76	75,74	114,0	0,070
Yanıt var	71,07	11,41	48,70	93,43	
Anemi					
Var	54,87	10,73	33,83	75,91	0,176
Yok	76,03	6,28	63,72	88,34	
Lökopeni					
Var	73,23	6,11	61,24	85,23	0,854
Yok	68,44	15,75	37,56	99,32	
Trombositopeni					
Var	65,27	15,26	35,35	95,20	0,636
Yok	74,30	6,01	62,51	86,09	
Albümin					
< 3,5	81,38	8,90	63,93	98,83	0,184
≥ 3,5	65,08	8,04	49,31	80,86	
B2M					
Düşük < 3,5	59,61	6,88	46,12	73,09	0,945
3,5≤x<5,5	64,25	13,55	37,68	90,82	
Yüksek: ≥5,5	75,72	13,07	50,09	101,35	
ESH					
Normal	66,07	8,53	49,35	82,80	0,486
Yüksek	61,20	10,00	41,59	80,82	
CRP					
Normal	70,21	8,68	53,18	87,24	0,577
Yüksek	61,54	9,92	42,09	80,99	
TOTALPROT					
Normal	73,15	7,42	58,59	87,71	0,686
Yüksek	67,82	11,09	46,08	89,55	
Düzeltilmiş Ca					
Normal	71,15	6,46	58,48	83,82	0,293
Yüksek	53,80	12,20	29,87	77,72	
LDH					
Normal	71,75	6,93	58,16	85,33	0,420
Yüksek	57,03	11,55	34,38	79,68	
ALP					
Normal	73,19	6,76	59,93	86,45	0,300
Yüksek	54,66	19,12	17,17	92,15	
IgG					
Düşük	72,26	12,57	47,62	96,90	0,956
Normal	72,99	10,42	52,55	93,43	
Yüksek	75,22	10,81	54,02	96,41	
IgM					
Düşük	50,61	7,52	35,87	65,36	0,513
Normal	74,83	9,84	55,53	94,13	



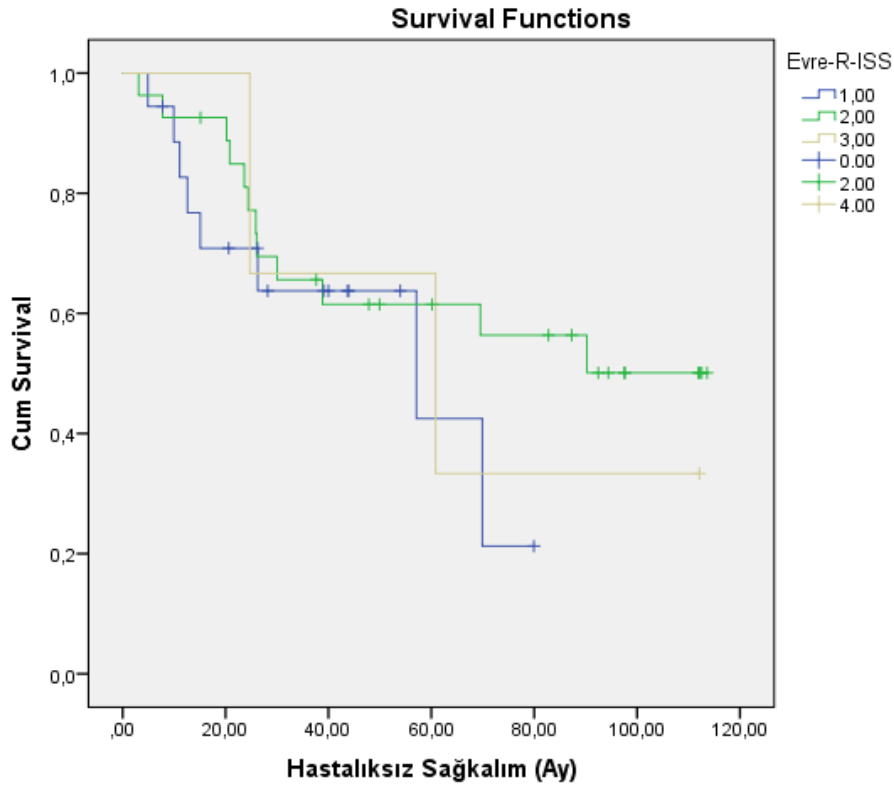
Şekil 36. Hastalıksız sağkalım ile cinsiyet ilişkisi



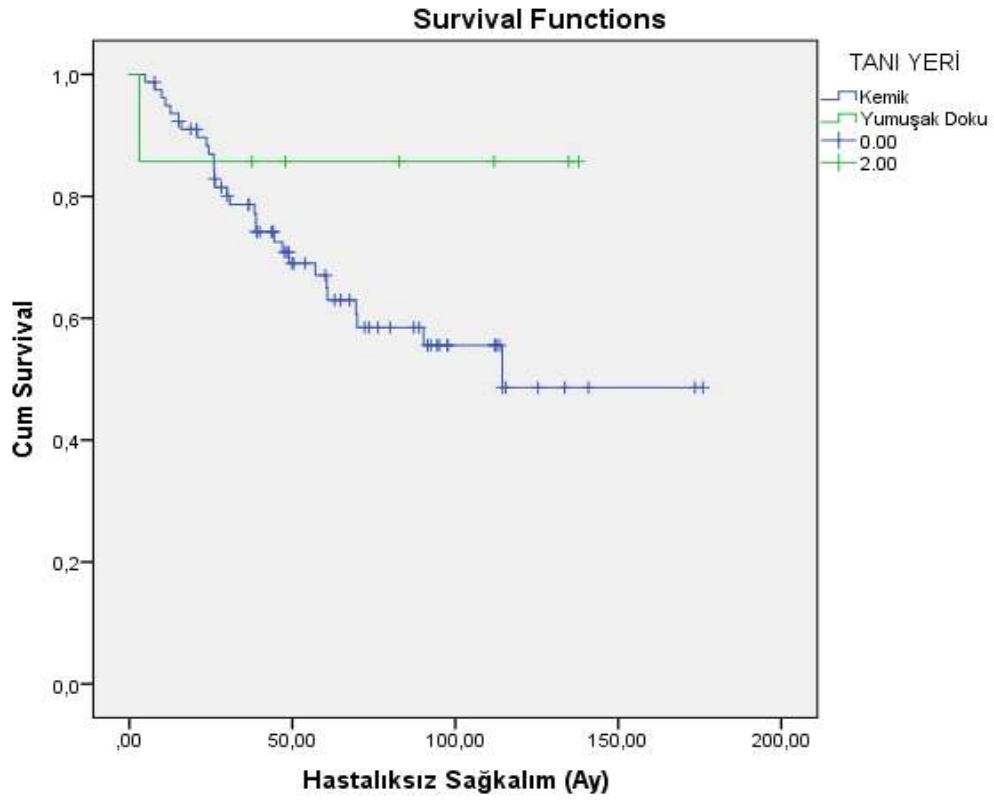
Şekil 37. Hastalıksız sağkalım ile yaş ilişkisi



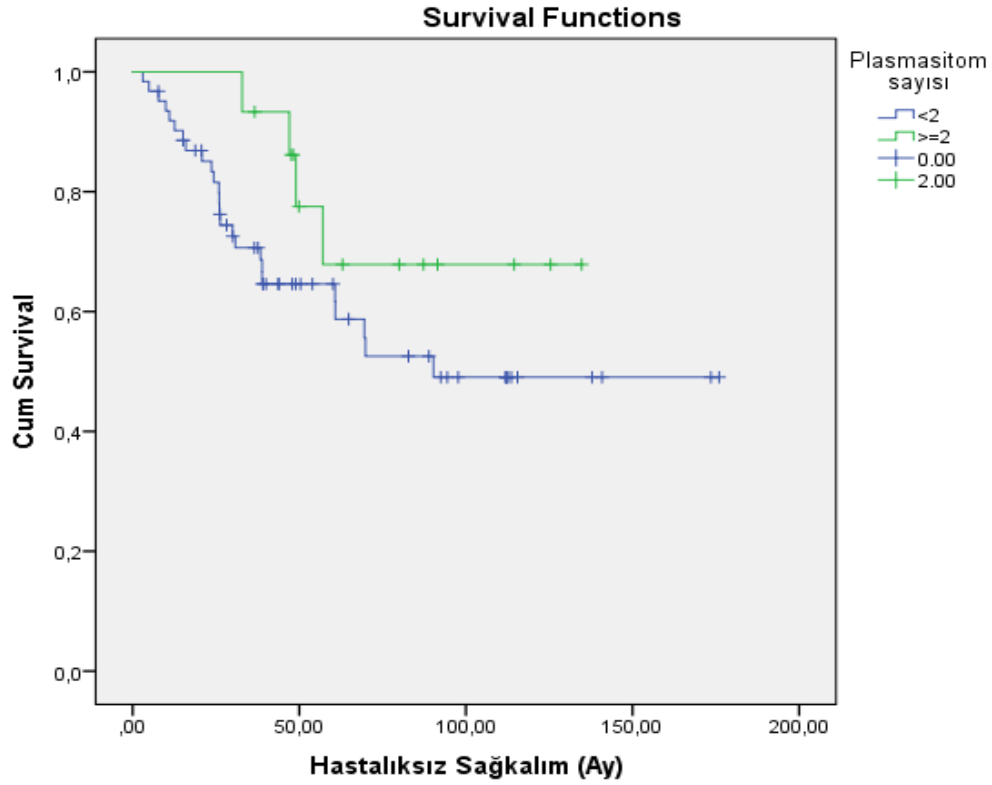
Şekil 38. Hastaliksız sağkalım ile ISS ilişkisi



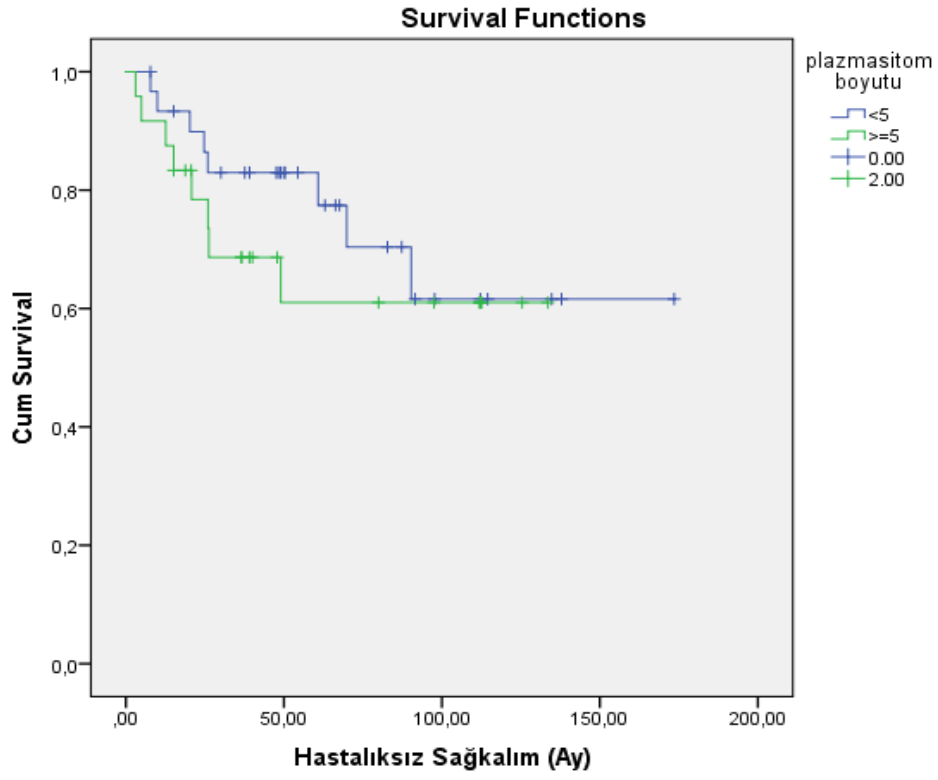
Şekil 39. Hastaliksız sağkalım ile R-ISS ilişkisi



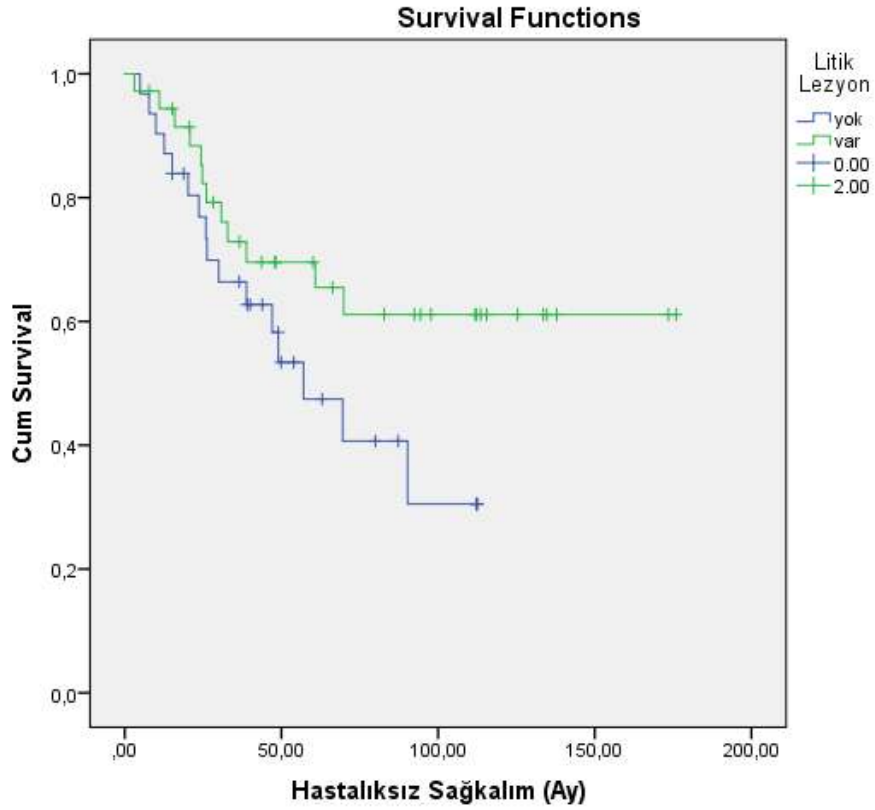
Şekil 40. Hastalıksız sağkalım ile kemik/yumuşak doku tutulum ilişkisi



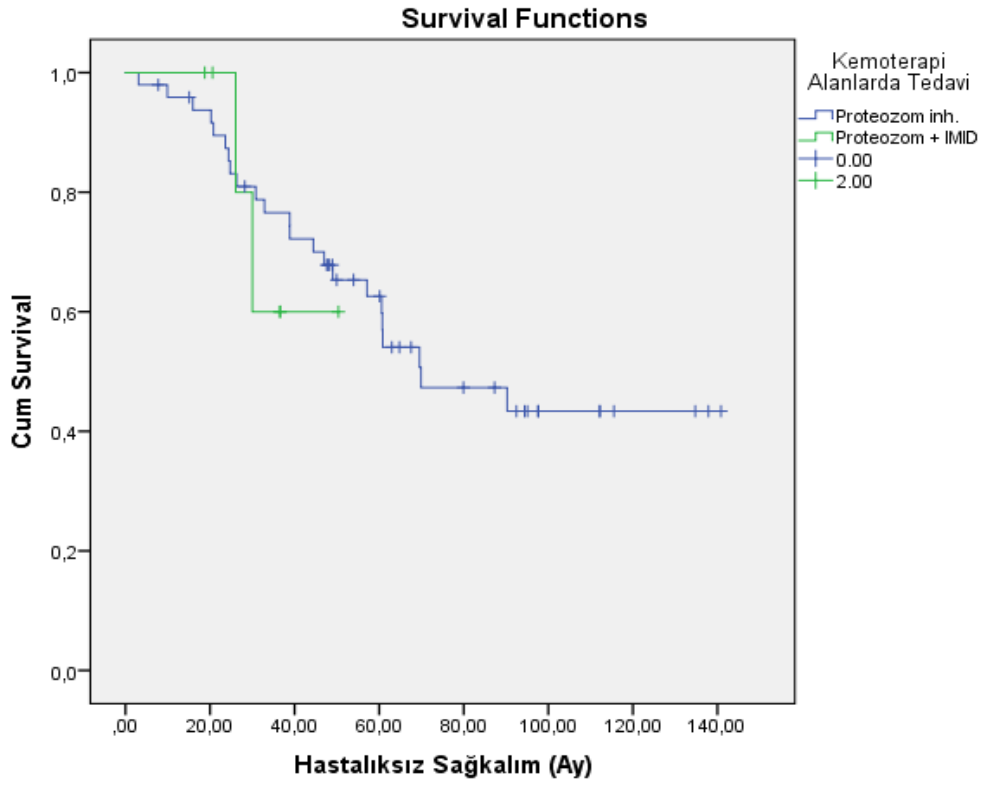
Şekil 41. Hastalıksız sağkalım bulguları ile plasmasitom sayısı ilişkisi



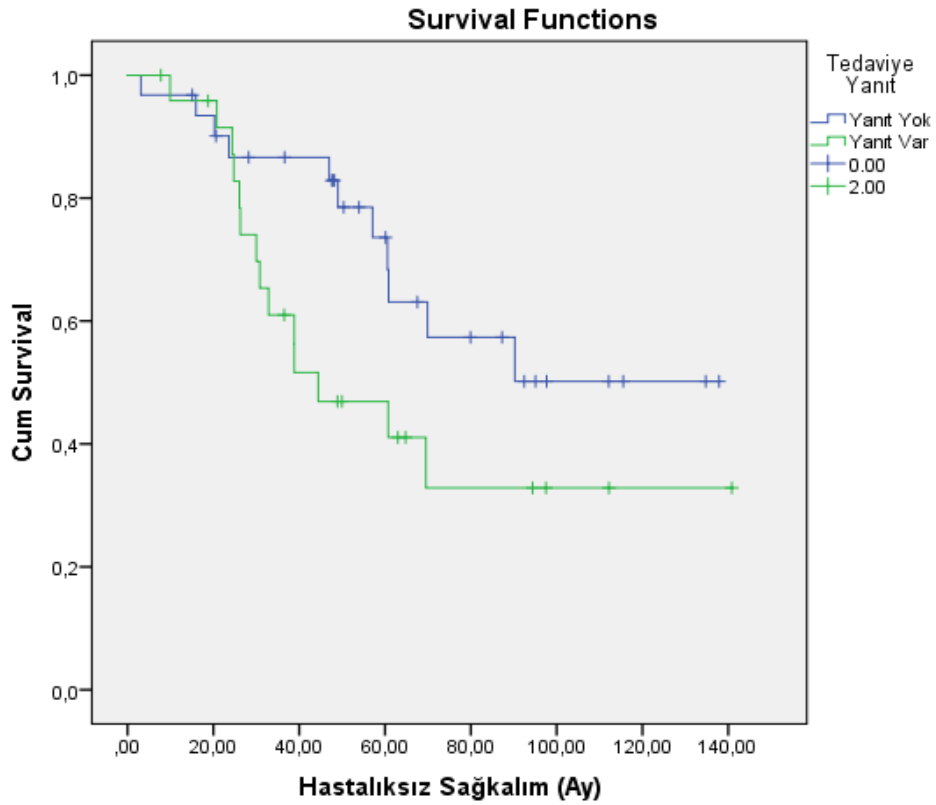
Şekil 42. Hastaliksız sağkalım bulguları ile plazmasitom boyutu (≥ 5 cm) ilişkisi



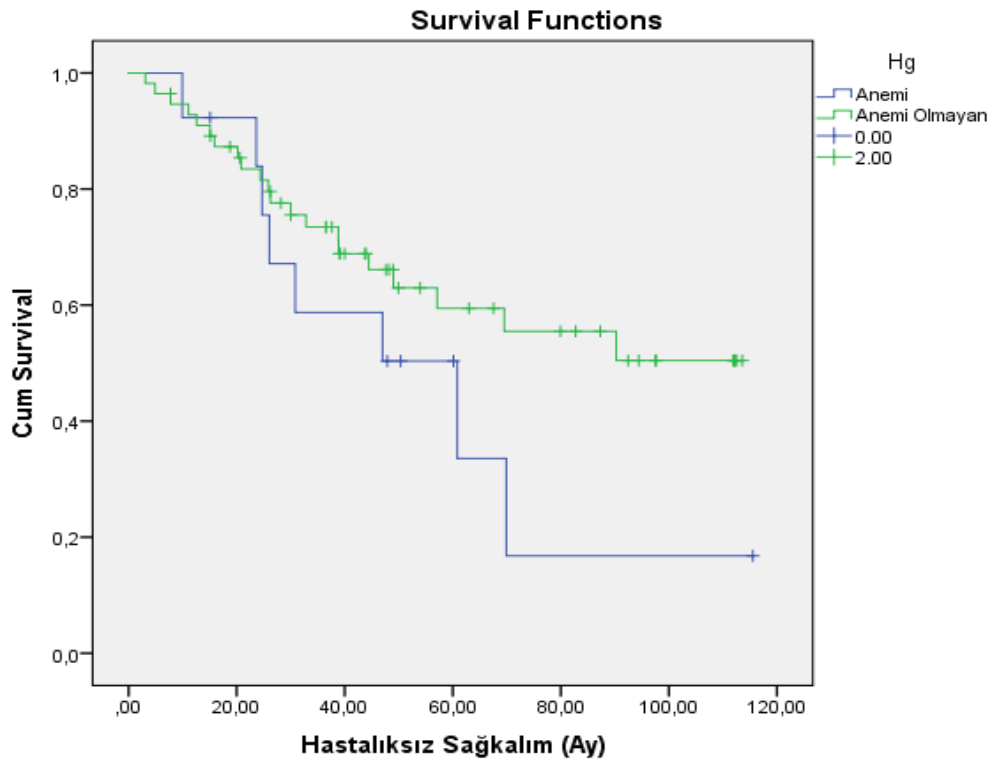
Şekil 43. Hastaliksız sağkalım ile litik lezyon ilişkisi



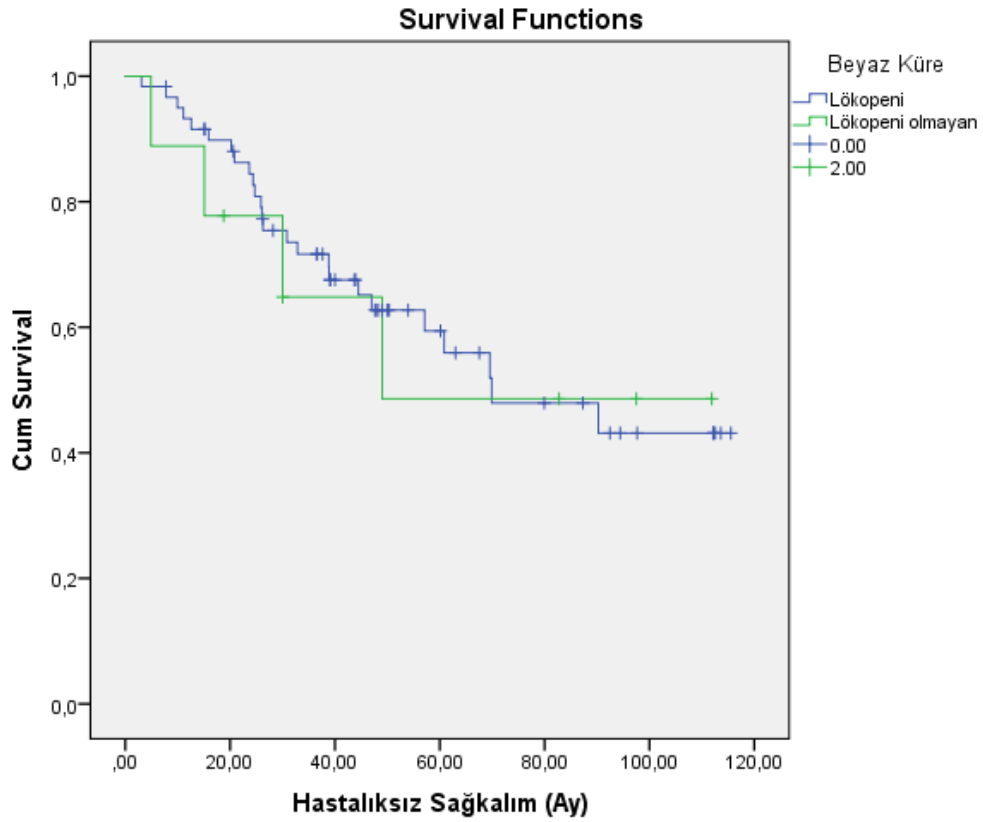
Şekil 44. Hastalıksız sağkalım ile kemoterapi alanlarda tedavi ilişkisi



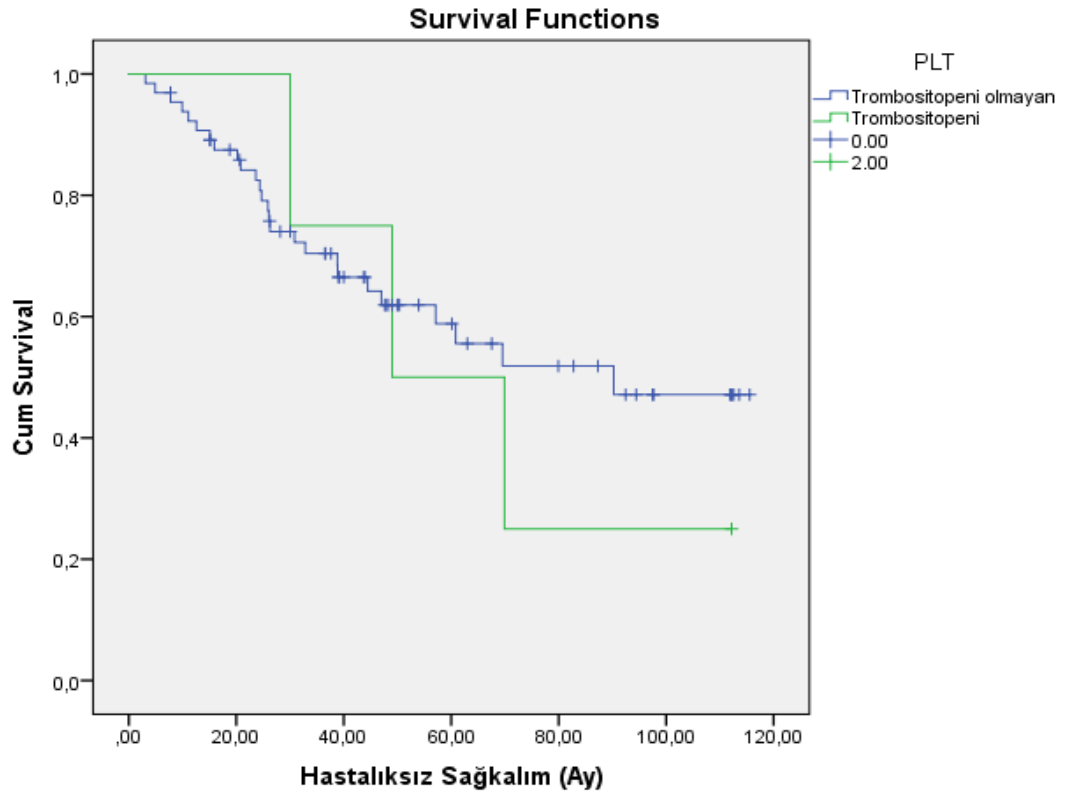
Şekil 45. Hastalıksız sağkalım ile tedaviye yanıt ilişkisi



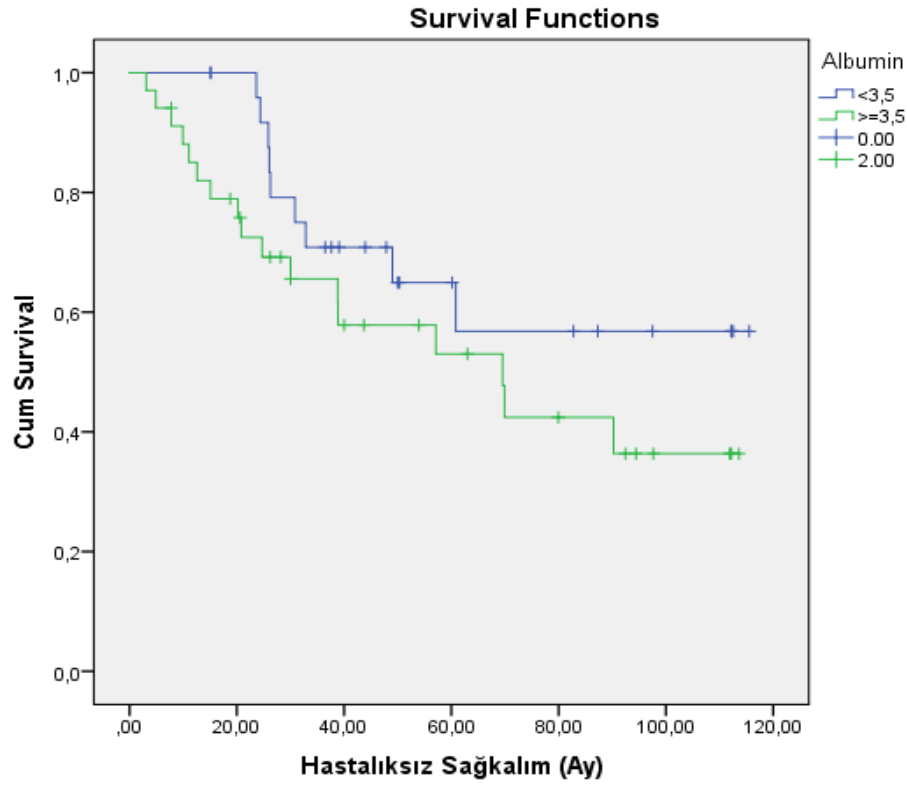
Şekil 46. Hastaliksız sağkalım ile anemi ilişkisi



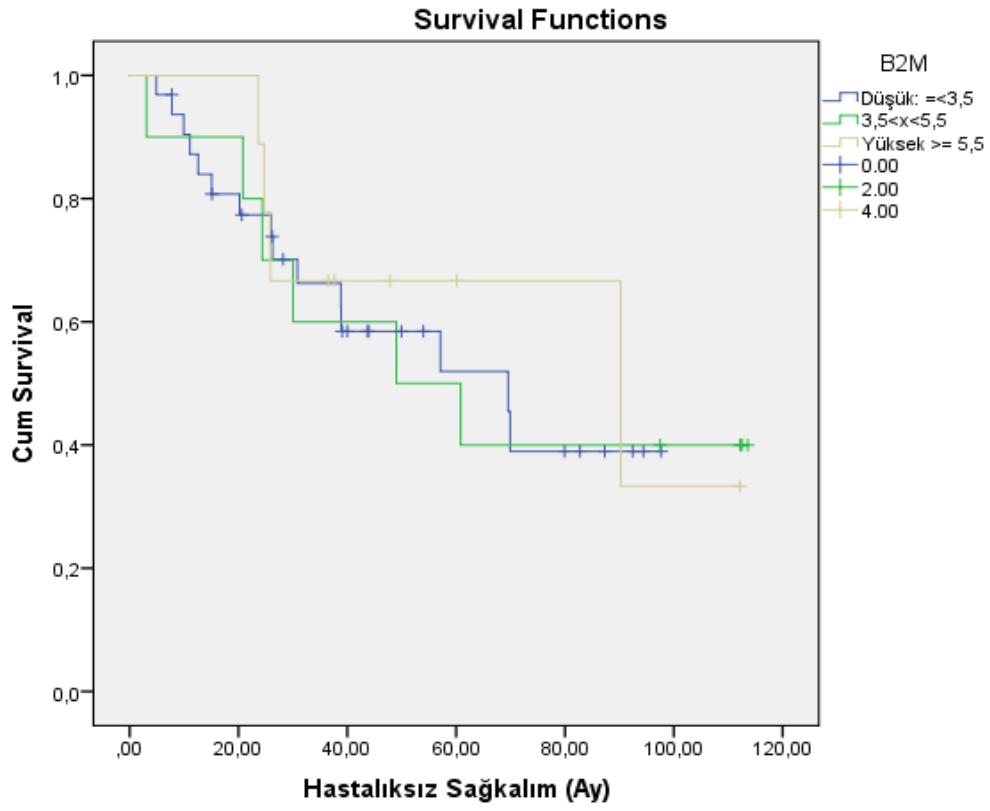
Şekil 47. Hastaliksız sağkalım ile lökopeni ilişkisi



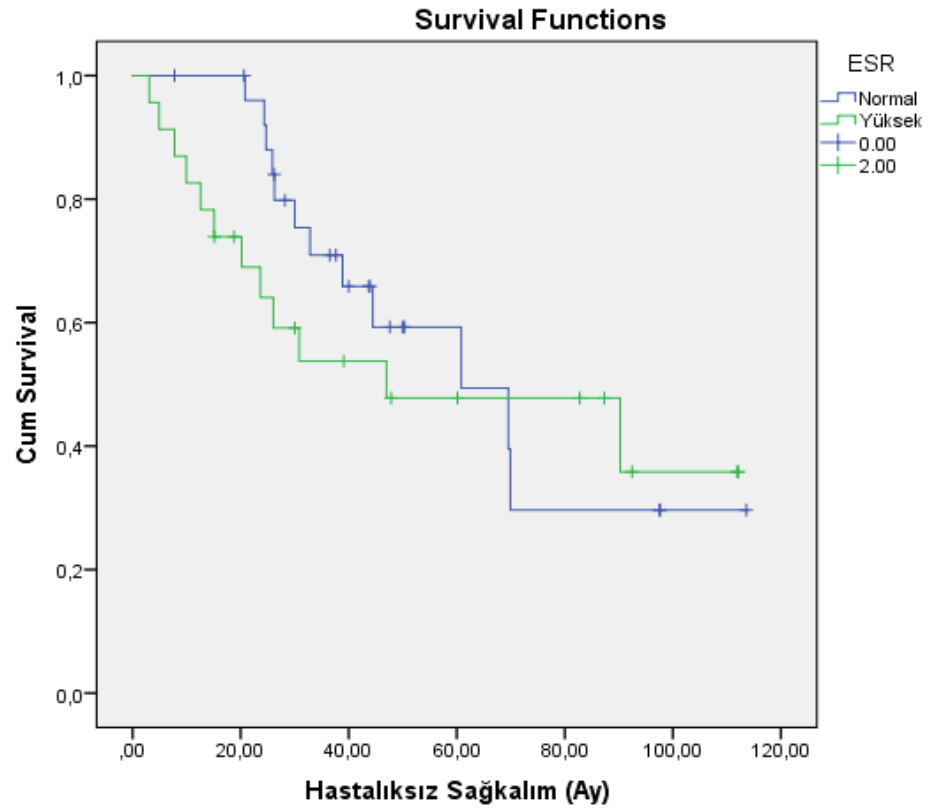
Şekil 48. Hastaliksız sağkalım ile trombopeni ilişkisi



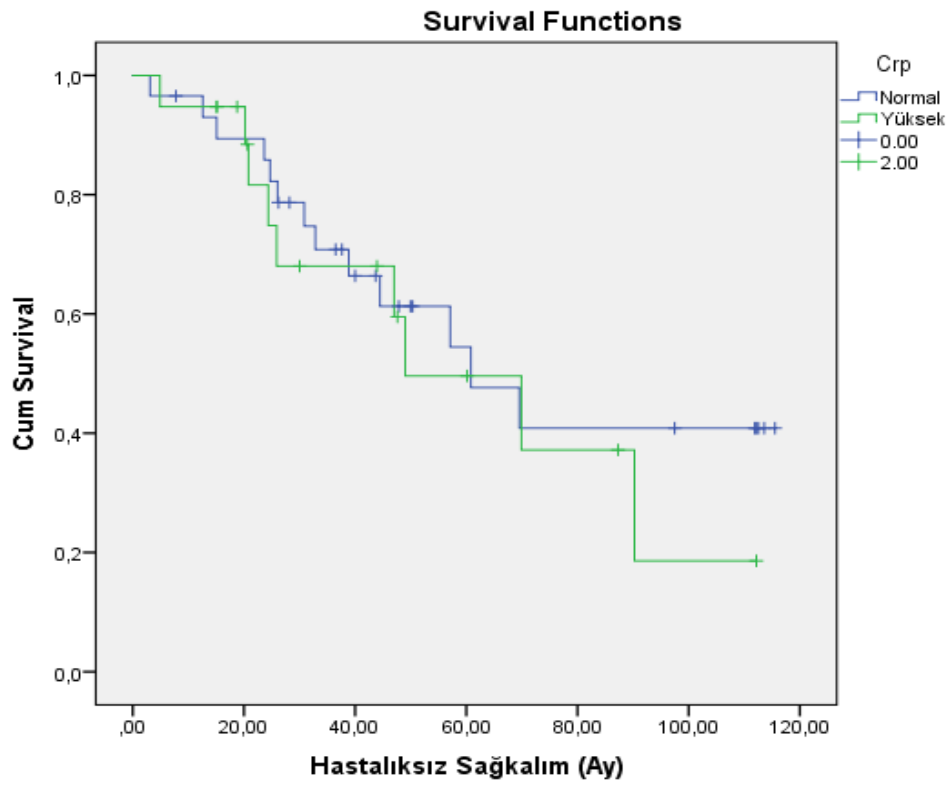
Şekil 49. Hastaliksız sağkalım ile albümin ilişkisi



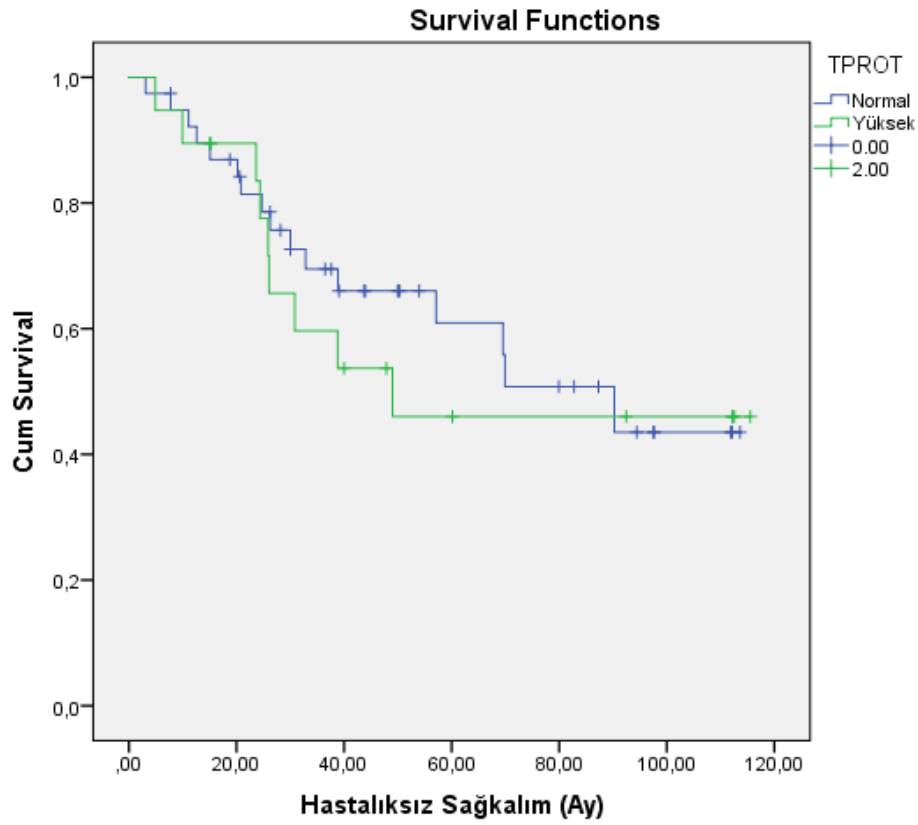
Şekil 50. Hastaliksız sağkalım ile B2M ilişkisi



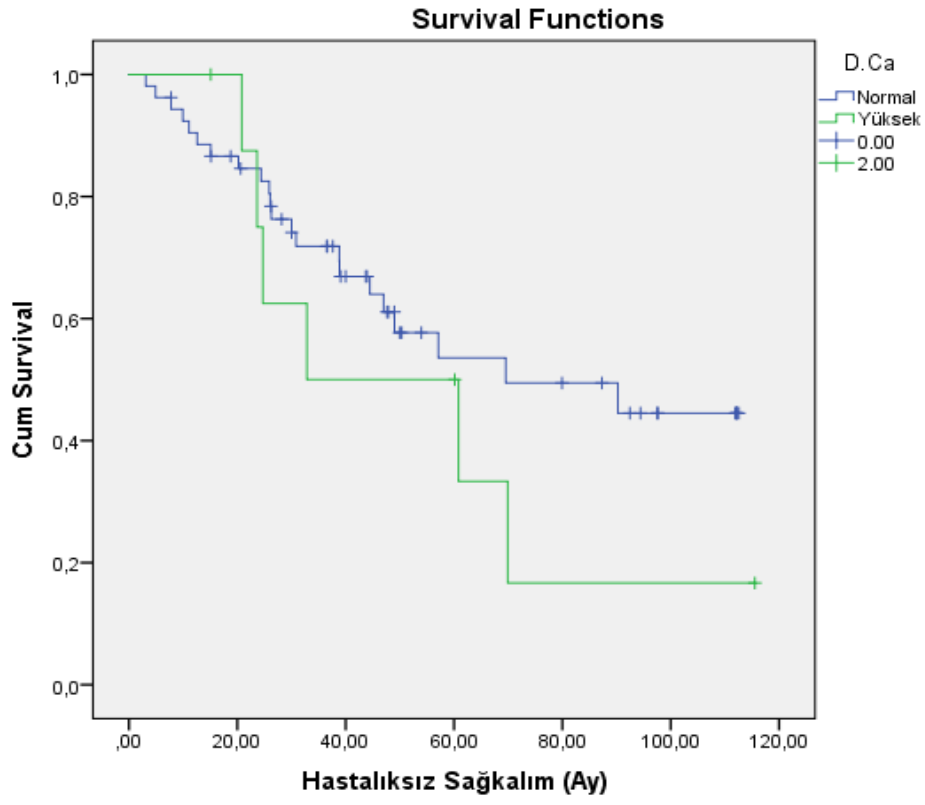
Şekil 51. Hastaliksız sağkalım ile ESR



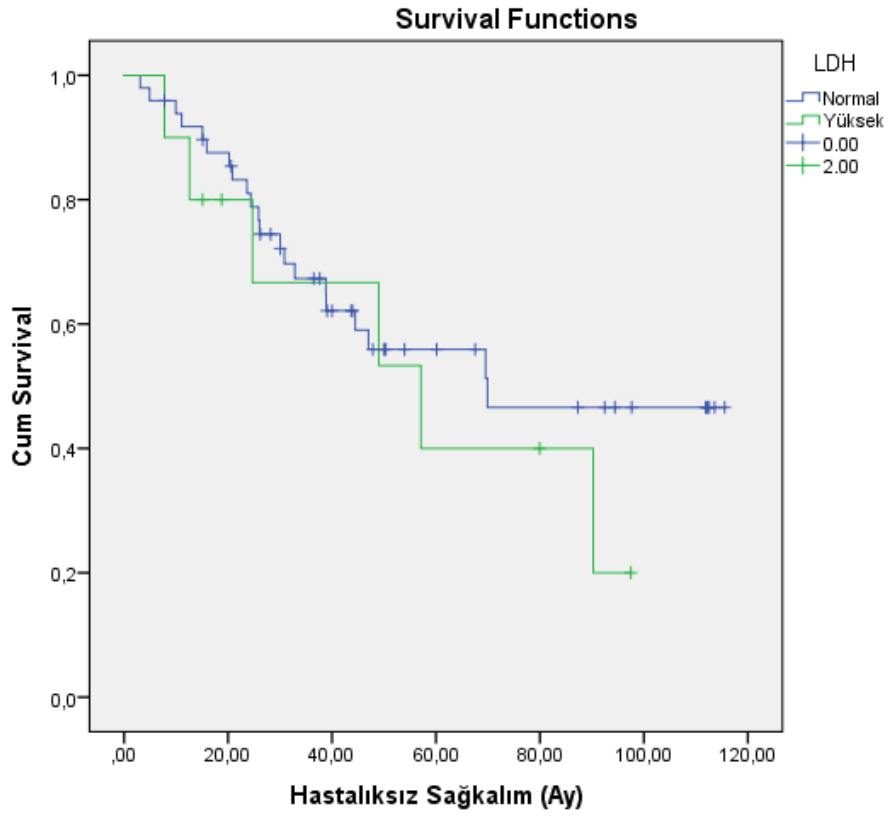
Şekil 52. Hastaliksız sağkalım ile CRP ilişkisi



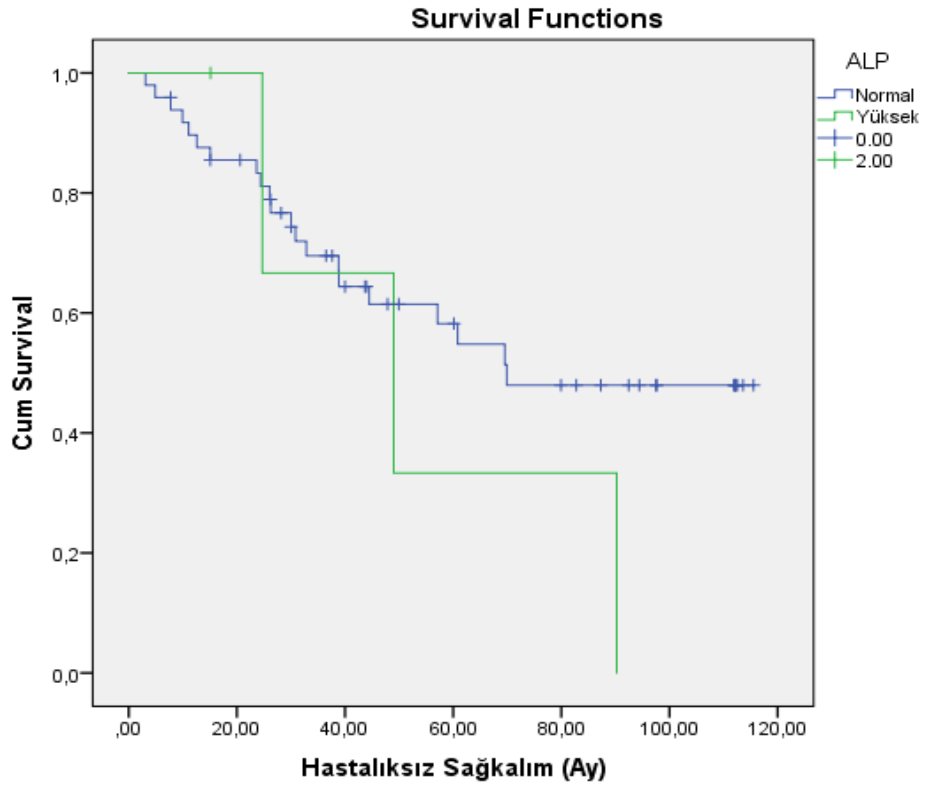
Şekil 53. Hastaliksız sağkalım bulguları ile total protein ilişkisi



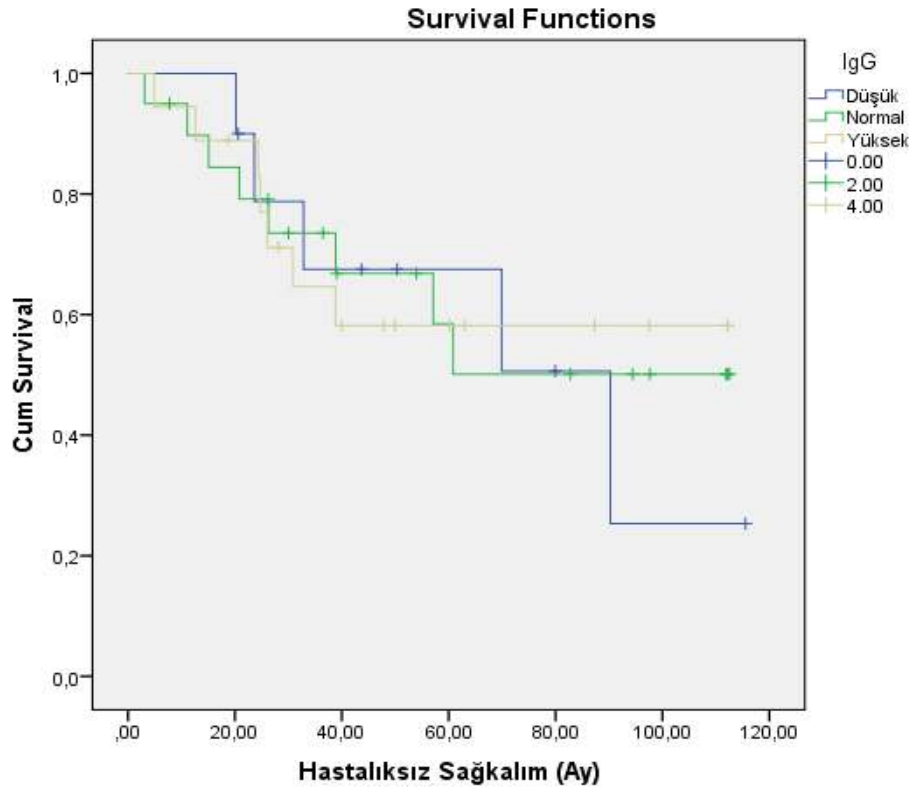
Şekil 54. Hastaliksız sağkalım ile düzeltilmiş kalsiyum ilişkisi



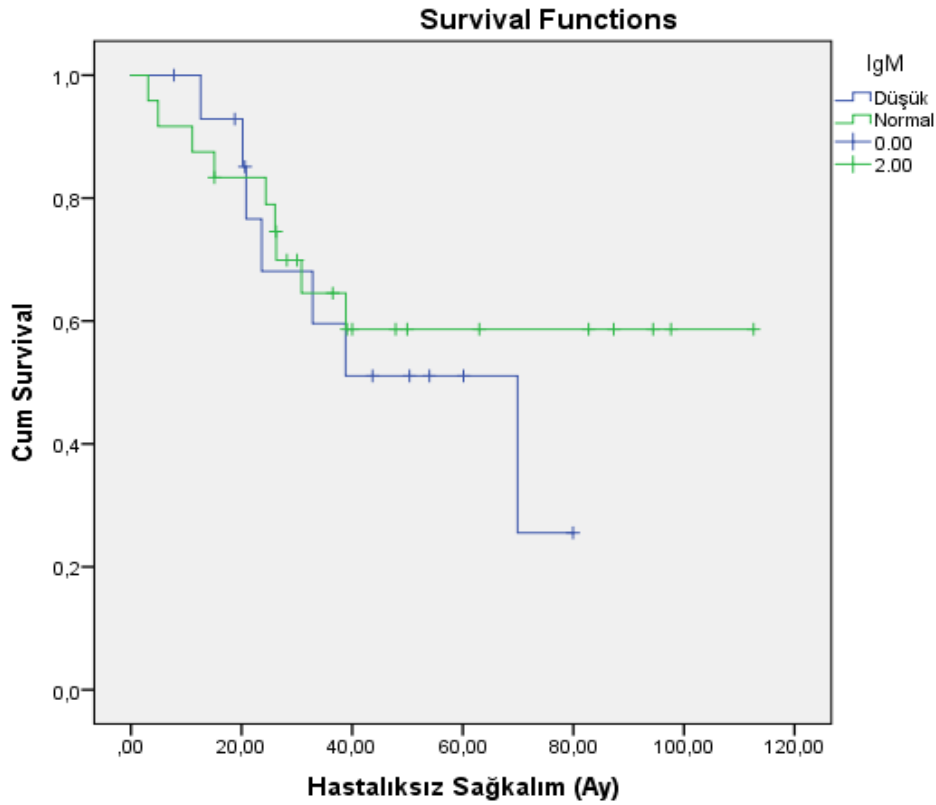
Şekil 55. Hastaliksız sağkalım ile LDH ilişkisi



Şekil 56. Hastalıksız sağkalım ile alkaleen fosfataz ilişkisi



Şekil 57. Hastalıksız sağkalım ile IgG ilişkisi

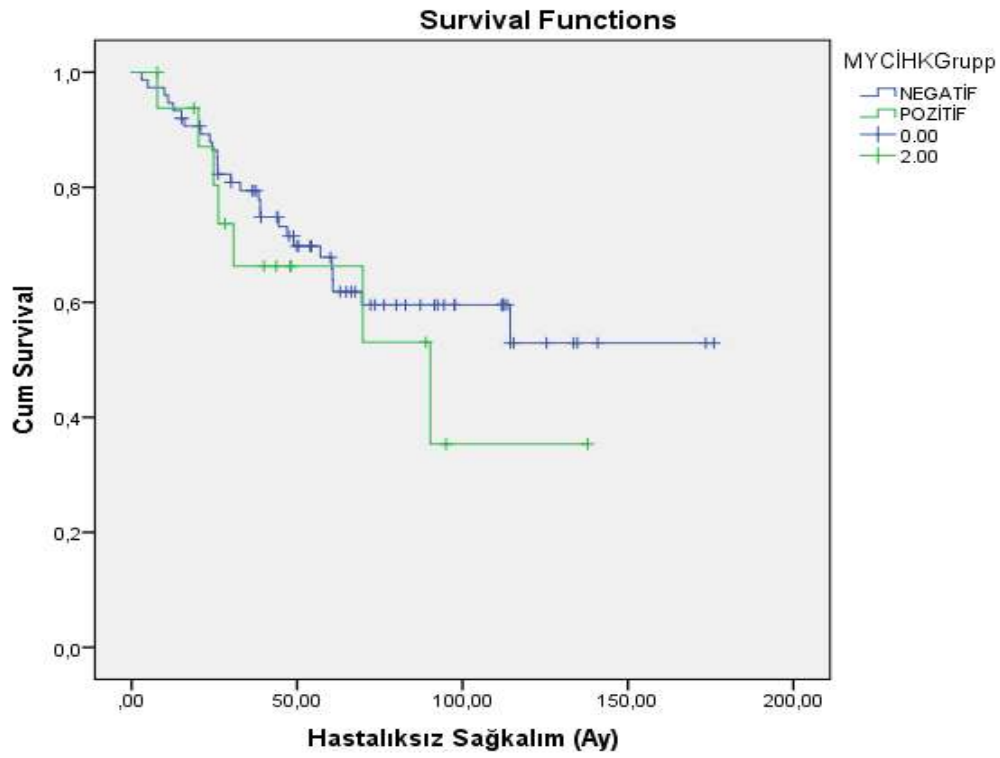


Şekil 58. Hastaliksız sağkalım bulguları ile IgM ilişkisi

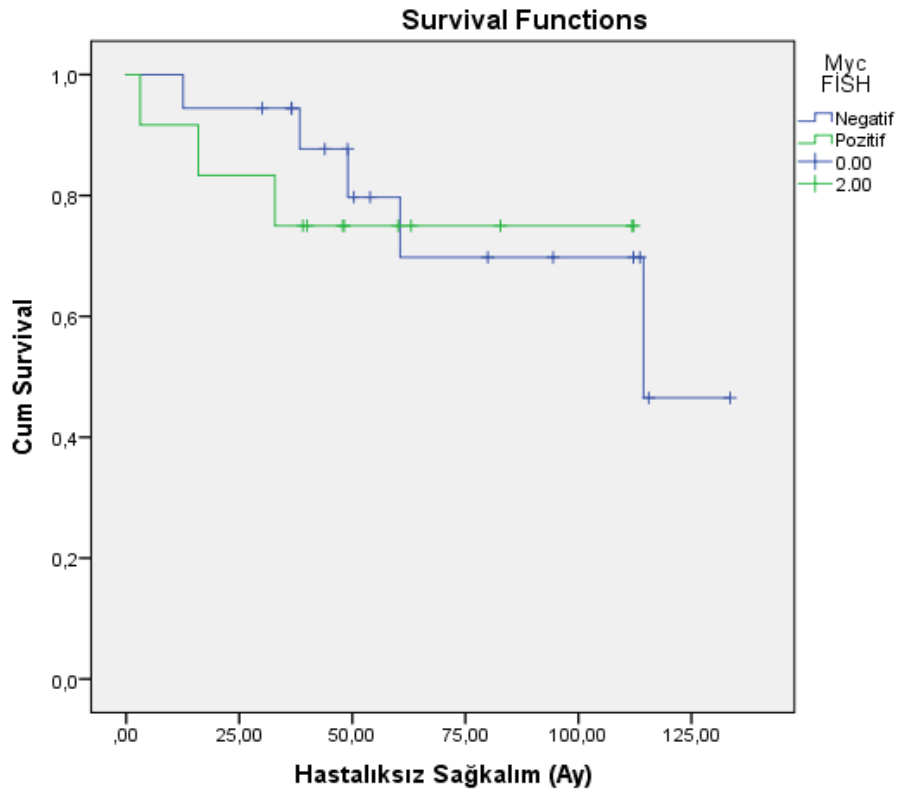
Tablo 20’de MYC İHK ($p=0,415$), MYC FİSH ($p=0,750$) ve EZH 2 ($p=0,839$) pozitif olanlar ile MYC İHK & EZH 2 pozitifliğinde biri ya da ikisi pozitif ($p=0,733$) olanlarda hastaliksız sağkalım daha kısa bulunmasına karşın, farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Tablo 20. Hastaliksız sağkalım ile Myc İHK, Myc FİSH, EZH 2 ve Myc İHK&EZH2 pozitifliği ilişkileri

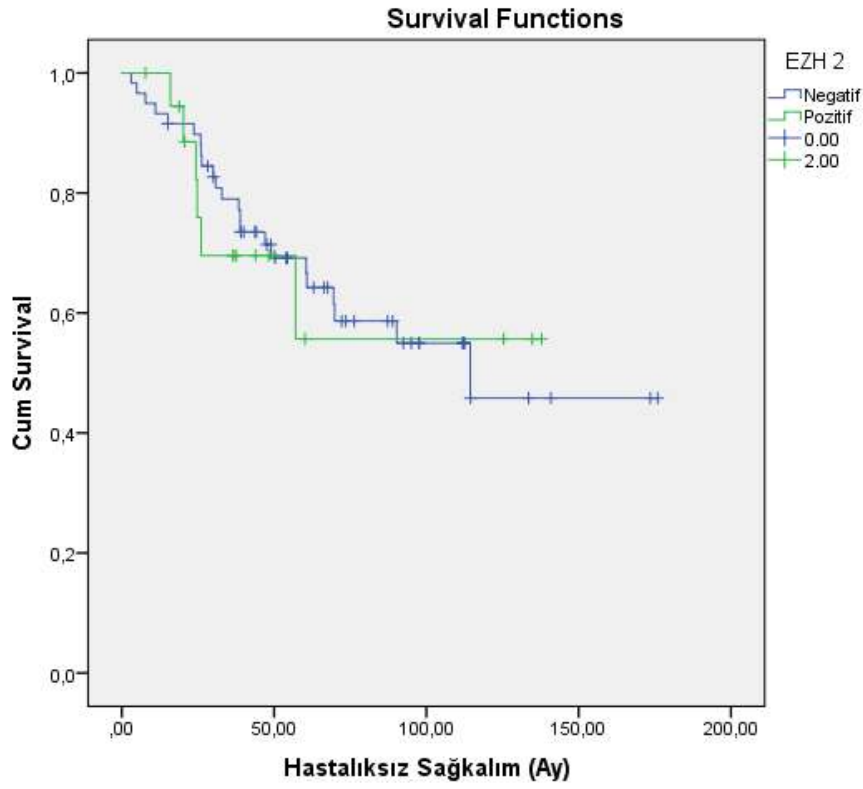
Ortalama					p
Tahmini Ort.	Std. Hata	% 95 Güven Aralığı			
		Alt Limit	Üst Limit		
MYC İHK					0,415
Negatif	115,10	9,22	97,02	133,18	
Pozitif	81,49	14,39	53,28	109,70	
MYC FİSH					10 üzeri olan hastalarda nüks olmadığı için istatistik yapılamadı
Negatif					
Pozitif					
EZH 2					0,839
Negatif	109,73	10,55	89,05	130,40	
Pozitif	91,50	15,13	61,83	121,16	
MYC İHK & EZH pozitifliği					0,733
Her ikisi de negatif	114,54	11,38	92,23	136,85	
Biri pozitif	84,22	11,97	60,74	107,69	
Her ikisi de pozitif	80,16	28,85	23,60	136,72	



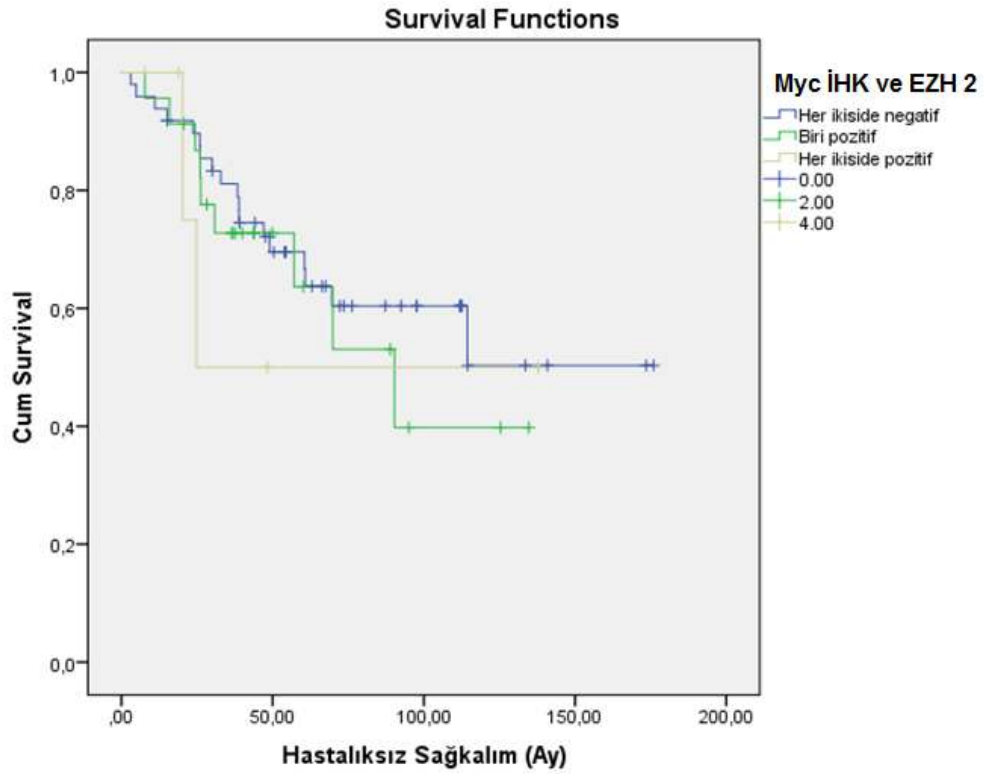
Şekil 59. Hastaliksız sağkalım ile MYC İHK ilişkisi



Şekil 60. Hastaliksız sağkalım ile MYC FISH ilişkisi



Şekil 61. Hastaliksız sağkalım ile EZH 2 ilişkisi



Şekil 62. Hastaliksız sağkalım bulguları ile MYC İHK ve EZH 2 ilişkisi

4.7. Kemik/Yumuşak Doku Tutulumu ile MYC İHK ve EZH2 İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen hastaların kemik/yumuşak doku tutulumu ile MYC İHK (p=0,418) ve MYC İHK& EZH2 (p=0,267) arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmazken, MYC FISH (p=0,006) ve EZH 2 (p=0,044) pozitif olgularda yumuşak doku kaynaklı plazmasitom görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu (Tablo 21).

Tablo 21. Plazmasitom tutulum tipi (kemik/yumuşak doku) ile MYC İHK ve EZH2 ilişkisi

		Tanı Yeri				p
		Kemik		Yumuşak Doku		
		n	%	n	%	
MYC FISH	Negatif	18	72,0	0	0,0	0,006
	Pozitif	7	28,0	4	100,0	
MYC İHK	Negatif	66	83,5	5	71,4	0,418
	Pozitif	13	16,5	2	28,6	
EZH 2	Negatif	54	79,4	2	40,0	0,044
	Pozitif	14	20,6	3	60,0	
MYC İHK & EZH 2	Her ikisi de negatif	44	64,7	2	40,0	0,267
	Biri pozitif	21	30,9	2	40,0	
	Her ikisi de pozitif	3	4,4	1	20,0	

* p<0,05, Ki-kare, Fisher exact

4.8. Kemik İliği İnfiltrasyonu ile MYC İHK ve EZH 2 İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen hastaların kemik iliği infiltrasyonu ile MYC FISH (p=0,603), MYC İHK (p=0,318), EZH 2 (p=0,088) ve MYC İHK & EZH 2 (p=0,116) pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p>0,05) (Tablo 22).

Tablo 22. Kemik iliği infiltrasyonu ile MYC İHK ve EZH2 ilişkisi

		Ki İnfiltrasyonu				p
		< %10		> %10		
		n	%	n	%	
MYC FISH	Negatif	6	50,0	9	60,0	0,603
	Pozitif	6	50,0	6	40,0	
MYC İHK	Negatif	24	85,7	35	76,1	0,318
	Pozitif	4	14,3	11	23,9	
EZH 2	Negatif	20	83,3	24	63,2	0,088
	Pozitif	4	16,7	14	36,8	
MYC İHK & EZH 2	Her ikisi de negatif	16	66,7	20	52,6	0,116
	Biri pozitif	8	33,3	12	31,6	
	Her ikisi de pozitif	0	0,0	6	15,8	

* p<0,05, Ki-kare, Fisher exact

4.9. Tedaviye Yanıt İle Parametreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların %39,6 (n: 21) tam yanıt ya da çok iyi kısmi yanıt vardı. %5,7 (n: 3)'sinde kısmi ya da minör yanıt, %5,7 (n: 3)'sinde stabil hastalık, %49 (n: 26)'unda progresyon görüldüğü saptandı. Hastaların tedaviye yanıtı ile cinsiyet (p=0,547), yaş (p=0,344), R_ISS (p=0,718), tutulum yeri (p=0,060), plazmasitom sayısı (0,161), plazmasitom boyutu (p=0,075), kemik iliği infiltrasyonu (p=0,087), hastalık tipi (p=0,494), litik lezyon varlığı (p=0,956), amiloidoz (p=0,358), p53 (p=0,088), Rb1 (p=0,285), t(11;14) (p=0,470) ve t(4;14) (p=1,000) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tedaviye yanıt ISS 2 (p=0,027) ve OKHN (p=0,000) arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0,05) (Tablo 23).

Tablo 23. Tedaviye yanıt ile klinik/demografik parametrelerin ilişkisi

		Yanıt Yok		Yanıt Var		Total		p
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet								
	Kadın	12	60,0	8	40,0	20	37,7	0,547
	Erkek	17	51,5	16	48,5	33	62,3	
Yaş								
	<65	21	51,2	20	48,8	41	77,4	0,344
	≥65	8	66,7	4	33,3	12	22,6	
Evre_ISS								
	1	8	53,3	7	46,7	15	46,9	0,027
	2	2	22,2	7	77,8	9	28,1	
	3	7	41,2	1	6,7	8	25,0	
Evre_R_ISS								
	1	6	60,0	4	40,0	10	31,3	0,718
	2	9	47,4	10	52,6	19	59,4	
	3	2	66,7	1	33,3	3	9,4	
YERİ								
	Kemik	23	51,1	22	48,9	45	91,8	0,060
	Yumuşak doku	4	14,8	0	0,0	4	8,2	
Plazmasitom sayısı								
	<2	17	48,6	18	51,4	35	76,1	0,161
	≥2	8	32,0	3	14,3	11	23,9	
Plazmasitom boyutu (cm)								
	<5	14	73,7	5	26,3	19	61,3	0,075
	≥5	5	41,7	7	58,3	12	38,7	
Kİ_infiltrasyonu								
	<%10	11	73,3	4	26,7	15	28,3	0,087
	>%10	18	47,4	20	52,6	38	71,7	
Hastalık tipi								
	IgG	8	44,4	10	55,6	18	35,3	0,494
	IgA	6	66,7	3	33,3	9	17,6	
	Hafif Zincir	14	58,3	10	41,7	24	47,1	

Tablo 23'ün devamı

Litik lezyon							
Yok	10	52,6	9	47,4	19	44,2	0,708
Var	14	58,3	10	41,7	24	55,8	
Amiloidoz							
Yok	22	53,7	19	46,3	41	97,6	0,358
Var	1	100	0	0,0	1	2,4	
OKHN							
Evet	0	0,0	16	76,2	16	34,0	0,000
Hayır	26	83,9	5	16,1	31	66,0	

* p<0,05, Ki-kare, Fisher exact testi

Tedaviye yanıt ile anemi (p=0,278), lökopeni (p=0,116), trombositopeni (p=0,658), ESH (p=0,064), CRP (p=0,154), albumin (p=0,890), kreatinin (p=0,204), düzletilmiş kalsiyum (p=0,477), LDH (p=0,576), ALP (p=0,481), total protein (p=0,872), B2M (p=0,400), IgA (p=0,201), IgM (p=0,198), serbest kappa (p=0,640), serbest lambda (p=0,558), MYC FİSH (p=0,340), MYC IHK (p=0,570), EZH-2 (p=0,739) ve MYC IHK ve EZH-2 (p=0,229) arasında ilişki bulunmazken, tedaviye yanıt alınan hastalarda IgG (p=0,039) değerinin yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 24).

Tablo 24. Tedavi yanıt ile laboratuvar bulguları ilişkisi

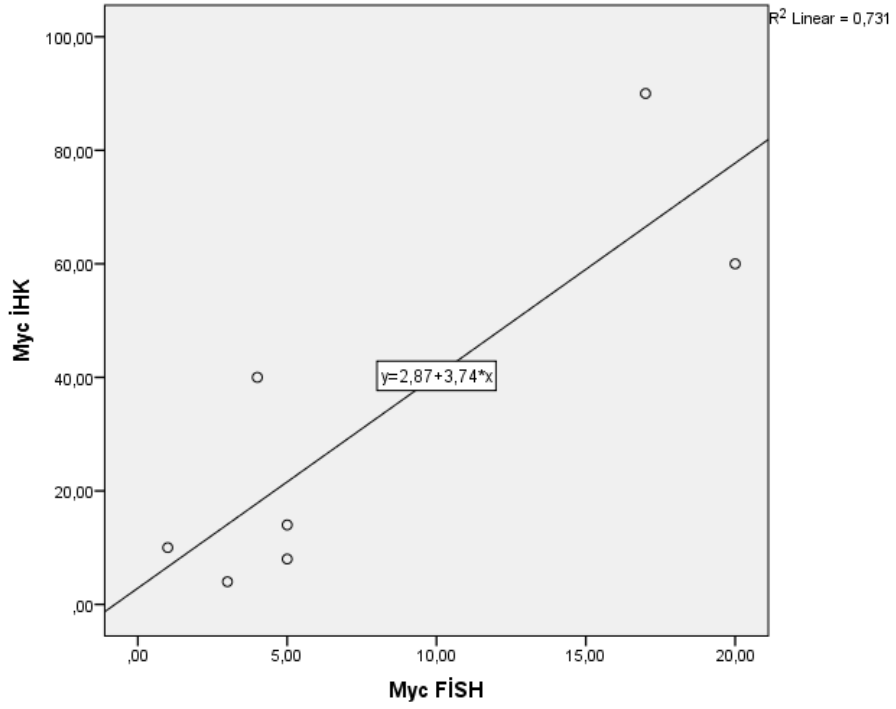
	Yanıt Yok		Yanıt Var		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Anemi							
Anemi	8	66,7	4	33,3	12	25,5	0,278
Anemi olmayan	17	48,6	18	51,4	35	74,5	
BK							
Lökopeni	24	57,1	18	42,9	42	89,4	0,116
Lökopeni olmayan	1	20,0	4	80,0	5	10,6	
PLT							
Trombositopeni	2	50,0	2	50,0	4	8,7	0,855
Trombositopeni olmayan	23	54,8	19	45,2	42	91,3	
ESH							
Normal	7	35,0	13	65,0	20	57,1	0,064
Yüksek	10	66,7	5	33,3	15	42,9	
CRP							
Normal	8	42,1	11	57,9	19	55,9	0,154
Yüksek	10	66,7	5	33,3	15	44,1	
ALB							
< 3,5	9	50,0	9	50,0	18	43,9	0,890
≥ 3,5	11	47,8	12	52,2	23	56,1	
Kre							
Normal	21	50,0	21	50,0	42	89,4	0,204
Yüksek	4	80,0	1	20,0	5	10,6	

Tablo 24'ün devamı

D.Ca								
	Normal	17	48,6	18	51,54	35	81,4	0,477
	Yüksek	5	62,5	3	37,5	8	18,6	
LDH								
	Normal	17	51,5	16	48,5	33	80,5	0,576
	Yüksek	5	62,5	3	37,5	8	19,5	
ALP								
	Normal	15	45,5	18	54,5	33	91,7	0,481
	Yüksek	2	66,7	1	33,3	3	8,3	
T_Protein								
	Normal	12	46,2	14	53,8	26	66,7	0,651
	Yüksek	7	53,8	6	46,2	13	33,3	
B2M								
	Düşük <3,5	10	47,6	11	52,4	21	58,3	0,400
	3,5≤x<5,5	3	37,5	5	62,5	8	22,2	
	Yüksek: ≥5,5	5	71,4	2	28,6	7	19,4	
IgG								
	Düşük	7	87,5	1	12,5	8	22,9	0,039
	Normal	5	41,7	7	58,3	12	34,3	
	Yüksek	5	33,3	10	66,7	15	42,9	
IgA								
	Düşük	9	64,3	5	35,7	14	41,2	0,201
	Normal	4	30,8	9	69,2	13	38,2	
	Yüksek	4	57,1	3	42,9	7	20,6	
IgM								
	Düşük	8	61,5	5	38,5	13	44,8	0,198
	Normal	6	37,5	10	62,5	16	55,2	
Serbest_Kappa								
	Normal	2	40,0	3	60,0	6	50,0	0,640
	Yüksek	3	50,0	3	50,0	6	50,0	
Serbest_Lambda								
	Normal	2	33,3	4	66,7	6	50,0	0,558
	Yüksek	3	50,0	3	50,0	6	50,0	
MYC FISH								
	Negatif	5	62,5	3	37,5	8	53,3	0,714
	Pozitif	5	71,4	2	28,6	7	46,7	
MYC İHK								
	Negatif	21	52,5	19	47,5	40	75,5	0,570
	Pozitif	8	61,5	5	38,5	13	24,5	
EZH-2								
	Negatif	18	60,0	12	40,0	30	66,7	0,670
	Pozitif	8	53,3	7	46,7	15	33,3	
MYC İHK ve EZH-2								
	İkisi de negatif	14	58,3	10	41,7	24	53,3	0,913
	En az biri pozitif	9	60,0	6	40,0	15	33,3	
	İkisi de pozitif	3	50,0	3	50,0	6	13,3	

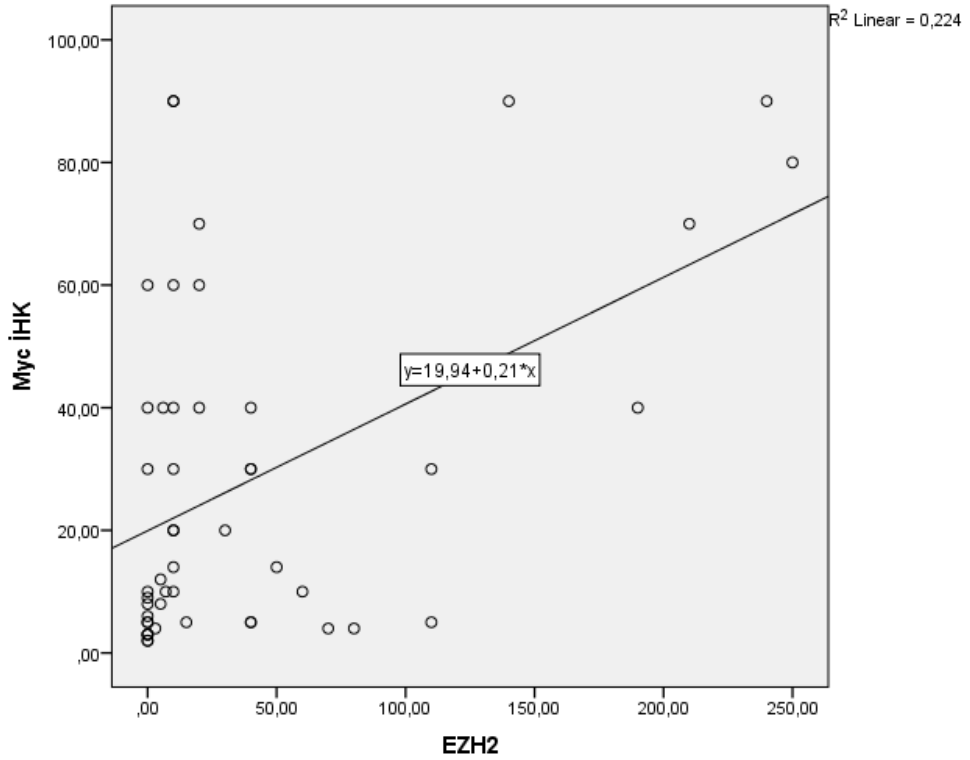
* p<0,05, Ki-kare, Fisher exact testi

Şekil 63; MYC FISH ile MYC İHK (r=0,855) arasında pozitif kuvvetli bir korelasyon olduğu tespit edildi (p<0,05).



Şekil 63. MYC FISH ve MYC İHK arasındaki ilişki

Şekil 64’de; MYC İHK ile EZH 2 ($r=0,474$) arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p<0,05$).



Şekil 64. EZH 2 ve MYC İHK arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

MM, monoklonal immünoglobulin üreten plazma hücre klonlarının neoplastik proliferasyonu ile karakterizedir.¹²⁴ Farklı klinik tablolar, çeşitli sitogenetik profiller ve heterojen klinik tablo gösterirler.⁵⁰

MM'da ortalama tanı yaşı 65-74 olmakla birlikte, hastaların %10'u 50 yaşından gençtir.¹² Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 58 (yaş aralığı 21-83) olup, dahil edilen 92 hastanın %73,9'u 65 yaş altındadır. Çalışmamızda yaşı 65 ve üzerinde olan hastalarda TSK 26,9 ay, 65 yaşından genç hastalarda TSK 55,9 ay olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastalar HSK ve tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

MM, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir.¹² Çalışmamızda da erkek hastalar çoğunluğu oluşturmaktaydı. (E/K: 1.8/1)

Prognostik faktörler; hastaya ait faktörler (yaş, komorbidite), hastalık yüküne bağlı faktörler (LDH, B2 mikroglobulin:B2M, anemi, trombositopeni) ve malign klona bağlı faktörler (mutasyon ve translokasyonlar) ile hastalık evresidir. Hastalık evresi ilerledikçe ortalama sağkalım daha kısadır.⁷⁷ Çalışmamızda retrospektif doğası gereği 48 hastanın evrelemesi tam olarak yapılabilmıştır. Çalışmamızda evre ile TSK ve HSK arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Bu durum ISS ve R-ISS evrelerinin retrospektif olarak saptanması nedeniyle olabilir.

Sitogenetik anormallikler, MM'da güçlü prognostik faktörlerdir. FISH ile saptanan t (4; 14), t (14; 16), t (14; 20), del17p13 ve 1q kazancı olan hastalar kötü sitogenetik anomaliler olarak kabul edilir ve standart tedavi ile kısalmış medyan sağkalıma sahiptir.¹²⁵ Çalışmamızda sitogenetik anomaliler ile ilgili değerlendirmeler sitogenetik analiz sonuçlarımızın değerlendirildiği hasta sayısı yetersiz olduğundan net değerlendirilememiştir.

Serum B2M seviyesi, hastalık yükü ile ve ek olarak renal yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek değerlere sahip hastaların sağkalımı daha kısadır.¹²⁶ Bizim çalışmamızda da B2M yükseldikçe sağkalım süresinin kısalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda 20 hastada soliter plazmasitom vardı. Literatürde kemik plazmasitomu görülme sıklığı, yumuşak doku plazmasitomundan yüksektir ki bizim

çalışmamızda da kemik kaynaklı plazmasitom sıklığı yüksek olup, hastaların %88,8'inde kemik kaynaklı plazmasitom mevcuttur. Plazmasitom kökeninin kemik ya da yumuşak doku olması ile TSK ve HSK ve tedaviye yanıt oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı; görece az hasta sayısı nedeniyle olabilir.

Soliter plazmasitomların sistemik myeloma progresyonunda yaş, lokalizasyon ve tümör boyutunun 5 santimetrenin üzerinde olması, tedavi sonrası saptanan M proteini varlığı prognostik faktörler olarak gösterilmiş, ancak tekrarlanan çalışmalarda yalnızca kemik lokalizasyonu ve boyutun prognozda önemli olduğu göstermiştir.¹²⁷ Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük çoğunluğuna tanı anında sistemik hastalık eşlik ettiğinden boyutun sistemik hastalık progresyonu üzerine etkisi net değerlendirilememiştir. Tümör boyutunun ≥ 5 cm olmasının TSK ve HSK ve tedavi yanıtı ile ilişkisine bakıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmamızda plazmasitom sayısı ≥ 2 olan hastalarda TSK, ikinin altında olanlara göre kısa olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Plazmasitom sayısı ikinin üzerinde olan hastalarda sistemik hastalık varlığı genel olarak kabul edildiğinden bu durum literatür ile uyumlu olup beklenen bir sonuçtur.

MM, MGUS ve SMM olarak bilinen premalign aşamaları takiben semptomatik myeloma dönüşür.⁷³ IgH lokusunun tekrarlayan translokasyonlarını ve hiperdiploidi içeren birincil olaylar patogenezin erken döneminde meydana gelir ve bunu Myc yapısal varyantları, Ras veya NFkB yolaklarını aktive eden mutasyonlar, DIS3 veya FAM46C mutasyonları gibi hastalığın öncü aşamalarını myeloma yönlendiren ikincil genetik olayların edinimi izler.^{128,129} Myc deregülasyonu, hastalığın ilerlemesinin temel özelliklerinden biridir.⁴⁴

Yeni tanı MM hastalarının %15'ine Myc translokasyonu eşlik etmektedir.⁵⁰ Avet-Loiseau ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan çalışmasında 65 yaş altında 1064 yeni tanı MM hastasının %13'ünde Myc translokasyonu pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada Myc translokasyonu ve hastalık prognozu arasında hem TSK hem de HSK açısından ilişki saptanmamıştır.⁴⁷ Walker ve arkadaşlarının çalışmasında yeni tanı 751 MM'lu hastanın %9'unda Myc pozitif iken Affer ve arkadaşlarının çalışmasında hem yeni tanı hem de önceden tedavi edilmiş 218 MM'lı hastanın %49'unda Myc translokasyonu saptanmıştır. Her iki çalışmada da Myc tespiti için FİSH yöntemi kullanılmıştır.^{129,130} Szabo ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan çalışmasında 117 yeni tanı MM'lı olgu Myc translokasyonu ve Myc overekspresyonu açısından

değerlendirilmiştir. Çalışmada hem translokasyon- overekspresyon ilişkisi hem de Myc'in klinik ve prognoz üzerine etkisi araştırılmıştır. Hastaların %40'ında İHK yöntemi ile overekspresyon ve %10'unda FİSH yöntemi ile translokasyon saptanmış olup overekspresyon ve translokasyon arasında korelasyon bulunmamıştır. Myc overekspresyonu olan hastalarda TSK kısa bulunurken Myc translokasyonu ile TSK, HSK ve tedaviye yanıt oranları arasında ilişki saptanmamıştır. Myc overekspresyonu olan hastaların çoğunda translokasyon olmaması Myc gen aktivasyonuna kromozomal translokasyonlardan başka mekanizmalar tarafından aracılık edildiğini düşündürmektedir. Myc translokasyonu olup, overekspresyon saptanmamasının nedeni ise MYC gen ürünlerinin transkripsiyonel ve/veya posttranskripsiyonel işleminin bozulması olabilir. Aynı çalışmada Myc overekspresyonu EMH, yüksek kemik iliği infiltrasyon oranı ve hiperkalsemi ile ilişkili bulunmuştur. Myc translokasyonu olan olgularda ise yalnızca yüksek kemik iliği infiltrasyonu görülmüştür.⁴⁸ Bu çalışmada Myc İHK pozitifliği cut off değeri %30 kabul edildiğinde Myc pozitif olanlarda TSK ve HSK açısından daha kısa iken cut off %50 ve %80 alındığında pozitif ve negatif grupta istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Szabo ve arkadaşlarının çalışmasında da hiperkalsemi ve kemik iliği infiltrasyon oranları açısından benzer sonuçlar yayınlanmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda Myc translokasyonu ile Myc overekspresyonu arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu verinin daha geniş serilerle de konfirme edilmesi MM'da Myc de-regülasyonunun mekanizması için önemli ipucu olabilir.

Abdallah ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan çalışmasında 1342 yeni tanı MM hastası değerlendirilmiş, hastaların %8'inde FİSH ile Myc translokasyonu saptanmıştır. Myc pozitif hastalarda kemik iliği infiltrasyon sıklığı ve litik lezyon görülme sıklığında artış saptanmıştır. Myc pozitif olan grupta olmayanlara göre B2M düzeyinde de artış görülmüştür. Bu çalışmada Myc pozitif hastalarda TSK ve HSK daha kısa saptanmış olup; Myc kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.⁵⁰

Çalışmamızda 30 hasta FİSH ile translokasyon açısından ve 92 hasta İHK ile overekspresyon açısından değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Myc FİSH, cut off belirlenmeksizin pozitif olgular değerlendirildiğinde 12 (%40) hastada pozitif iken, 5 (%16,5) hastada %10 ve üzerinde pozitif bulundu. Myc İHK ise, 17 (%18,5) hastada pozitif, 75 (%81,5) hastada negatif tespit edilmiştir. TSK ve HSK serimizde Myc pozitif

hastalarda kısa bulunmuştur. Tedaviye yanıt oranlarına bakıldığında Myc de-regülasyonuna göre anlamlı farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda Myc İHK pozitif olma cut off değeri %30 ve %40 olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde her ikisinde istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Myc İHK pozitif hastalarda ortalama yaşam süresi 63,8 ay'a karşın negatif hastalarda 81,3 aydır. Myc FİSH pozitif hastalarda ortalama yaşam süreleri İHK pozitif hastalara benzer şekilde 62,9 ay negatif hastalarda 80 aydır. Ancak her iki parametre için de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç Myc FİSH için analiz edilen olgu sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda Myc FİSH pozitif hastalarda plazma hücreli neoplazi tutulum yerinin yumuşak dokudaki sıklığı, kemik lokalizasyonuna oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ancak Myc İHK için tutulum açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Myc FİSH ve İHK pozitif olan hastalar kemik iliği infiltrasyon oranları açısından değerlendirildiğinde Myc İHK pozitif olan hastalarda kemik iliği infiltrasyon oranının %10 ve üzerinde olma sıklığı negatif hastalara yüksektir, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. FİSH pozitif hastalarda kemik iliği infiltrasyonu açısından farklılık saptanmamıştır.

Serimizde klinik parametreler ve Myc ilişkisi değerlendirildiğinde anemi, lökopeni, trombositopeni görülme sıklığı Myc pozitif hastalarda negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yüksek bulunmuştur, bu durum Myc pozitif hastalarda kemik iliği infiltrasyon oranının daha sık olması ile açıklanabilir. Yine Myc pozitif hastalarda hiperkalsemi, böbrek yetmezliği görülme sıklığı ve hastalık yükünü gösteren parametrelerden biri olan LDH yüksekliği, negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yüksek bulunmuştur. Myc ile plazmasitom sayısı ve boyutu ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Abdallah ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak B2M düzeyinde Myc pozitif olan grupta anlamlı yükselik saptanmamıştır.

Myelomagenezde nokta mutasyonları veya translokasyonlar ve delesyonlar gibi genetik değişikliklerin yanı sıra anormal DNA ve histon metilasyonu veya anormal mikroRNA (miRNA) ekspresyonu gibi epigenetik değişikliklerin de katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu noktada genetiğin ve epigenetiğin sıkı sıkıya bağlı olduğu ve birbirini doğrudan etkilediği vurgulamak gerekir. DNA metilasyonunun ve histon

modifikasyonlarının gen ekspresyonunu değiştirebileceği ve kontrol edebileceği ve epigenetik enzimlerin işlevini etkileyen mutasyonların MM dahil birçok hastalığın patogenezinde yer aldığı bilinmektedir.¹³¹

EZH2, Polycomb grup proteinleri kromatin yapısını düzenler ve çeşitli hücre tiplerinde gen ekspresyonu üzerinde önemli düzenleyici role sahiptir, hücre döngüsü kontrolünde yer alan genleri baskılayan bir histon metil transferazdır.⁵⁵ EZH2 overekspresyonu meme, prostat ve kolorektal kanserler gibi çeşitli malignitelerde daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Diğer taraftan EZH2'nin bazı kanser türlerinde bir tümör baskılayıcı görevi grebildiğine dair kanıtlar da vardır. Bu sonuçlar, EZH2'nin tümör patogenezindeki rolünün hala belirsiz olduğunu göstermektedir. EZH2, B hücreli ve T hücreli lenfoid maligniteler de kötü klinik prognoz ve sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Tüm lenfoma ve lenfoid lösemi kategorileri arasında, EZH2'nin işlev kazancı somatik mutasyonları çoğunlukla germinal merkezden köken alan diffüz büyük B hücreli lenfomada (DLBCL) ve foliküler lenfomada tespit edilmiştir.¹³²

Pawlyn ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan çalışmasında EZH2 overekspresyonu olan MM'lu hastalarda daha kısa TSK ve HSK görülürken, hastalık monoklonal gammopatiden smoldering myelom ve semptomatik myeloma doğru ilerledikçe EZH2 overekspresyonunun arttığını göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca EZH2 overekspresyonu olan hastalarda proliferasyon oranı da yüksek saptanmıştır.⁵⁸ Goldsmith ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınlanan çalışmasındaki veriler, EZH2 overekspresyonu olan hastaların, olmayan hastalara kıyasla daha kötü HSK ve TSK'a sahip olduklarını doğrulamaktadır. Yaş, hastalık evresi ve yüksek riskli sitogenetik ile analiz edildiğinde, EZH2 aşırı ekspresyonunun, önemli ölçüde daha yüksek ilerleme ve ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca EZH2 ekspresyonu nkste ilk tanıya göre daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Bu da EZH2 ekspresyonunun MM seyri boyunca artmaya devam ettiğini göstermektedir.⁵⁷ Aynı alışmada MM'da sık görülen sitogenetik anomaliler ile EZH2 ilişkisi incelenmiş olup, IgH translokasyonları ile EZH2 arasında ilişki saptanmazken, EZH2 aşırı ekspresyonu, 1q amplifikasyonu ve 17p delesyonu olan hastalar arasında daha yüksek oranda saptanmıştır. TP53 delesyonu olan hastalar arasında EZH2 overekspresyonu daha yüksek progresyon riski ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁷ çalışmamızda 78 hasta EZH2 açısından değerlendirilmiş olup, sonuç hastaların %24,4 (n:19)'ünde pozitif

bulunmuştur. EZH2 pozitif hastalarda ortalama yaşam süresi 32,8 ay iken, negatif hastalarda 54,6 ay olup, fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. HSK ise EZH2 pozitif olanlarda 48,7 ay iken, negatif olanlarda 63,4 ay olup, fark istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakındır ($p=0,08$).

Çalışmamızda Goldsmith ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak EZH2 ve diğer sitogenetik anomaliler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ki bu da sitogenetik analiz yapılan olgu sayısının azlığı ile açıklanabilir ve veriler bu çalışmada anlatılmamıştır. EZH2 ve klinik bulgular arasındaki ilişkiye bakıldığında; EZH2 pozitif olan grupta anemi, lökopeni, böbrek yetmezliği görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Hiperkalsemi, hastalık yükü göstergelerinden olan B2M ve LDH yüksekliği görülme sıklığı pozitif olan hastalarda daha sıktır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Litik lezyon görülme sıklığı EZH2 pozitif olan grupta daha fazla olup, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Kemik iliği infiltrasyon oranı EZH2 pozitif olan grupta, negatif olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Plazmasitom boyutu pozitif ve negatif olan grupta benzer oranda olup, plazmasitom sayısı ≥ 2 olan hastalar EZH2 pozitif olan grupta daha sıktır ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu kadar değişkenlik serimizdeki olgu sayısının azlığı ile ilişkili olabilirse de geniş serilerde bile çelişkili sonuçlar olması EZH2 ve MM ilişkisinin daha fazla sayıda olguda ve farklı yöntemlerle irdelenmesi gerektiğini telkin etmektedir.

Çalışmamızda 6 olguda hem Myc hem EZH2 pozitif saptanmıştır. 6 hastanın tamamında kemik iliği infiltrasyonu bulunmuştur. Bu hastaların ortalama HSK 80,1 ay olup, bu süre EZH2 ve Myc'ten her ikisi de negatif olan (114,5 ay) ve en az biri pozitif olan (84,2 ay) hastalara göre kısadır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ki olgu sayısı bu sonucu açıklar. TSK'a bakıldığında EZH2 ve Myc'ten her ikisi de pozitif olan hastalarda TSK 24,7 ay olup, her ikisi negatif (89,1 ay) ve en az biri pozitif (71,7 ay) olan hastalara göre bu süre kısadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Hastaların MYC İHK ve EZH2 pozitifliği olan hastalarda, hastaların pozitiflik düzeyleri arttıkça sağkalım düzeylerinin azalması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Çalışmamızda Myc İHK ile EZH2 arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Literatüre bakıldığında Myc ve EZH2 arasında bu pozitif korelasyon ($r : 0,46$) ($p=0,00$) Eduardo ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan 139 DBBHL tanılı hastanın incelendiği çalışmasında saptanmıştır.¹³³ Tian ve arkadaşları ise 2016 yılında

yayınlanan çalışmalarında, EZH2 ekspresyonunun agresif B hücreli neoplazmaların önemli bir özelliği olduğunu ve ekspresyonunun Burkitt ve çift vuruşlu lenfomalarda MYC aşırı ekspresyonu ile ilişkili olduğunu, ancak DBBHL’da olmadığını bulmuşlardır.¹³⁴ Sander ve arkadaşları ise Myc ile EZH arasındaki bu ilişkinin lenfomadaki microRNA modülasyonuna bağlı olabileceğini ileri sürmüştür.¹³⁵ Hem bu çalışmalar hem de bizim sonuçlarımız, MYC overekspresyonunun EZH2 ekspresyonunun ifadesinin artmasında bir rol oynadığını göstermektedir. Bu korelasyon MM’da ilk kez gösterilmiş olup konfirme edilmesi önemli olacaktır. Özellikle biyolojiyi kötü etkilediği gösterilen bu iki parametrenin birlikte hedeflenerek tedavi edilmesi bu hastalar için önemli tedavi seçeneği için ufuk açıcı olabilir.

İlk EZH2 selektif inhibitörü olan Tazemetostat’ın erken klinik çalışmalarının sonuçları ümit verici görünmektedir. Foliküler lenfoma ve DBBHL hastalarından oluşan faz 1 çalışmasında; hem FL hem de DBBHL’li hastalarda objektif yanıtlar alınmıştır.¹³⁶ Faz 2 çalışmalarda da relaps veya refrakter DBBHL ve FL’de objektif yanıtlar görülmüştür. 2020 yılında ABD’de, lokal ileri ya da rezeksiyona uygun olmayan metastatik epitelioid sarkomlar tedavisinde onaylanmıştır.¹³⁷ MM’da ise preklinik çalışmalarda hem monoterapi hem de standart tedavilerle kombinasyonunda güçlü antiproliferatif etkinlik göstermiştir. Tazemetostat, MM hücrelerinde hücre içi H3K27 metilasyonunu seçici olarak inhibe etmektedir.¹³⁹

Myc, neoplazilerde en sık saptanan onkogenlerden biri olmasına rağmen, klinikte doğrudan Myc inhibitörleri bulunmamaktadır. Myc’in düzensiz doğası, üzerinde küçük molekül bağlanma ceplerinin olmaması, monomer yapısının üzerinde çözülmüş kristal yapısının olmaması onu zorlu bir hedef haline getirmiştir. Bu da Myc-Max heterodimerini bozmayı amaçlayan küçük molekülleri tanımlamayı teşvik etmiştir. Bunlardan MYCİ361, *in vivo* toksisiteler gösterirken, MYCİ975 kayda değer bir tolerans göstermiştir. Mürin modellerinde MYCİ ile tedavinin, immün kontrol noktası proteini PDL1’in ekspresyonunu artırarak immün hücre infiltrasyonunu ve immünojenik hücre ölümünü indükleyerek tümör immün mikro ortamını modüle ettiği gösterilmiştir. Bu da MYCİ ve anti-PD1 ve anti-PDL1 immünoterapisi ile kombinasyonunun tedavide heyecan uyandırdığını düşündürmektedir.¹³⁸ Özetle Myc ve EZH2, MM patogenezi ve progresyonunda önemli rolleri olan oyuncular ve daha geniş serilerde farklı yöntemlerle ve farklı sınır değerleri ile incelenmesi ve bilinen

prognostik ve prediktif faktörlerle kıyaslanması değerli bilgiler ve tedavi umutları sağlayacaktır.



6. SONUÇLAR

1. 2005-2019 yılları arasında Çukuruva Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen Plazma Hücre Neoplazisi tanılı 92 hasta incelendi. Çalışmadaki hastaların %65,2'si (n: 60) erkek, %34,8 (n:32)'si kadındı (E/K:1.8/1 idi.). Hastaların ortalama yaşı $58,1 \pm 11,2$ (min: 21- max: 83) olup, hastalar yaş grubu olarak ikiye ayrıldı. %73,9 (n: 68)'u 65 yaşın altında, %26,1 (n:24)'i 65 yaş ve üzerindeydi. 65 yaş üzeri hastalarda TSK kısa olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
2. 20 hasta tanı anında soliter plazmasitom olarak değerlendirilmişti, 72 hastaya sistemik tutulum eşlik ediyordu. Hastalar İMWG kriterlerine göre evrelendi. Evre ve hastalık tipi ile TSK, HSK arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalık yükü göstergelerinden biri olan ve evreleme sisteminde kullanılan B2M düzeyi yükseldikçe TSK'nın kısalması ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
3. Tutulum yeri %88,8 (n: 79) kemik, %7,9 (n: 7) yumuşak doku iken, plazmasitom boyutu hastaların %56,4 (n: 31)'ünde 5 santimetreden küçük, %43,6 (n:24)'sında 5 santimetreden büyüktü. Boyutun TSK, HSK ve tedavi yanıtı üzerine etkisi olmadığı görüldü.
4. Plazmasitom sayısı, hastaların %80,5 (n:62)'inde 1 iken %19,5 (n:15) 2 ve üzerinde idi. Plazmasitom sayısının iki ve üzerinde olduğu hastalarda TSK'nın daha kısa olması istatistiksel olarak saptandı.
5. Kemik iliği infiltrasyon oranı %37,8 (n: 28) hastada %10'un altında iken, %62,2 (n:46) %10'un üzerindeydi. %10'un üzerinde olan hastalarda TSK daha kısa olması istatistiksel olarak anlamlıya yakın bulundu ($p=0,07$).
6. Myc İHK 92 hastada değerlendirilmiş olup, %18,5 (n:17) pozitif bulunmuştur. Myc FISH 30 hastada değerlendirilmiş olup %26,7 (n:5) pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda Myc İHK ve Myc FISH arasında kuvvetli korelasyon olduğu saptanmıştır.
7. Myc pozitif hastalarda; lökopeni, anemi, kemik iliği infiltrasyonu, böbrek yetmezliği ve hiperkalsemi görülme sıklığı Myc negatif hastalara göre daha yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

8. Myc pozitif hastalarda TSK daha kısa olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
9. EZH2, 78 hastada değerlendirilmiş olup, %24,4 (n:19) pozitif bulunmuştur. EZH2 pozitif hastalarda TSK daha kısa saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
10. EZH2 pozitif hastalarda lökopeni, anemi, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, kemik iliği infiltrasyonu ve hastalık yükü göstergelerinden olan LDH ve B2M yüksekliği görülme sıklığı daha yüksektir. Fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.
11. Serimizde %7,7 (n:6) hastada hem Myc, hem EZH2 pozitif saptanmış olup, iki marker arasında korelasyon saptanmıştır. Myc İHK&EZH2 pozitifliği durumunda, hastaların pozitiflik düzeyi arttıkça sağkalım sürelerinin kısalması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Bu da Myc over ekspresyonunun EZH2 ekspresyonunun ifadesinin artmasında bir işlevi olduğunu düşündürmüştür. Bu korelasyon MM’da ilk kez gösterilmiş olup, konfirme edilmesi önemli olacaktır.
12. Myc ve EZH2’nin birlikte hedeflenerek tedavi edilmesi bu hastalar için tedavi yeni ufuklar açabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Ueda S, Yamagishi S, Kaida Y, Okuda S.** Asymmetric dimethylarginine may be a missing link between cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. **2007**; 12(6):582-90.
2. **Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al.** Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. **2003**; 78(1):21-33.
3. **Corso A, Nozza A, Lazzarino M, Klersy C, Zappasodi P, Arcaini L, et al.** Plateau phase in multiple myeloma: an end-point of conventional-dose chemotherapy. *Haematologica*. **1999**; 84(4):336-41.
4. **Kastritis E, Dimopoulos MA.** Appraising myc involvement in high risk myeloma. *Leuk Lymphoma*. **2015**; 56(3):551-2.
5. **Weaver CJ, Tariman JD.** Multiple Myeloma Genomics: A Systematic Review. *Semin Oncol Nurs*. **2017**; 33(3):237-53.
6. **Anderson KC.** Oncogenomics to target myeloma in the bone marrow microenvironment. *Clin Cancer Res*. **2011**; 17(6):1225-33.
7. **Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al.** Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. **2014**; 28(5):1122-8.
8. **Harousseau JL, Attal M.** How I treat first relapse of myeloma. *Blood*. **2017**; 130(8):963-73.
9. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. **2014**; 15(12):538-48.
10. **Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al.** Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. **2007**; 357(21):2133-42.
11. **Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al.** Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. **2005**; 352(24):2487-98.

12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* **2020**; 70(1):7-30.
13. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol.* **2004**; 127(3):299-304.
14. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* **2010**; 116(25):5501-6.
15. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol.* **2013**; 163(4):465-77.
16. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* **2016**; 375(8):794-8.
17. Islami F, Goding Sauer A, Gapstur SM, Jemal A. Proportion of Cancer Cases Attributable to Excess Body Weight by US State, 2011-2015. *JAMA Oncol.* **2019**; 5(3):384-92.
18. Bumma N, Nagasaka M, Hemingway G, Miyashita H, Chowdhury T, Kim S, et al. Effect of Exposure to Agent Orange on the Risk of Monoclonal Gammopathy and Subsequent Transformation to Multiple Myeloma: A Single-Center Experience From the Veterans Affairs Hospital, Detroit. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* **2020**; 20(5):305-11.
19. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst.* **2001**; 93(19):1479-83.
20. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Houlston RS, et al. Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood.* **2019**; 134(12):960-9.
21. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol.* **2011**; 12(7):617-9.
22. Brenner H, Gonds A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood.* **2008**; 111(5):2521-6.
23. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, Cibulskis K, Sougnez C, Schinzel AC, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature.* **2011**; 471(7339):467-72.

24. Matsui W, Wang Q, Barber JP, Brennan S, Smith BD, Borrello I, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer Res.* **2008**; 68(1):190-7.
25. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, Garbitt VM, Palmer SE, Braggio E, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood.* **2012**; 120(5):1067-76.
26. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* **2006**; 354(13):1362-9.
27. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies FE, et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood.* **2018**; 132(6):587-97.
28. Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood.* **2003**; 101(11):4569-75.
29. Nordan RP, Mock BA, Neckers LM, Rudikoff S. The role of plasmacytoma growth factor in the in vitro responses of murine plasmacytoma cells. *Ann N Y Acad Sci.* **1989**; 557:200-5.
30. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* **2002**; 346(8):564-9.
31. Misund K, Keane N, Stein CK, Asmann YW, Day G, Welsh S, et al. MYC dysregulation in the progression of multiple myeloma. *Leukemia.* **2020**; 34(1):322-6.
32. Reece D, Song KW, Fu T, Roland B, Chang H, Horsman DE, et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood.* **2009**; 114(3):522-5.
33. Kalakonda N, Rothwell DG, Scarffe JH, Norton JD. Detection of N-Ras codon 61 mutations in subpopulations of tumor cells in multiple myeloma at presentation. *Blood.* **2001**; 98(5):1555-60.
34. Mulligan G, Lichter DI, Di Bacco A, Blakemore SJ, Berger A, Koenig E, et al. Mutation of NRAS but not KRAS significantly reduces myeloma sensitivity to single-agent bortezomib therapy. *Blood.* **2014**; 123(5):632-9.
35. Keats JJ, Fonseca R, Chesi M, Schop R, Baker A, Chng WJ, et al. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma. *Cancer Cell.* **2007**; 12(2):131-44.

36. Meyer N, Penn LZ. Reflecting on 25 years with MYC. *Nat Rev Cancer*. **2008**; 8(12):976-90.
37. Amati B, Brooks MW, Levy N, Littlewood TD, Evan GI, Land H. Oncogenic activity of the c-Myc protein requires dimerization with Max. *Cell*. **1993**; 72(2):233-45.
38. Cai Q, Medeiros LJ, Xu X, Young KH. MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: biology, entity, differential diagnosis and clinical management. *Oncotarget*. **2015**; 6(36):38591-616.
39. Dang CV, Kim JW, Gao P, Yustein J. The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nat Rev Cancer*. **2008**; 8(1):51-6.
40. Li S, Weiss VL, Wang XJ, Desai PA, Hu S, Yin CC, et al. High-grade B-cell Lymphoma With MYC Rearrangement and Without BCL2 and BCL6 Rearrangements Is Associated With High P53 Expression and a Poor Prognosis. *Am J Surg Pathol*. **2016**; 40(2):253-61.
41. Vennstrom B, Sheiness D, Zabielski J, Bishop JM. Isolation and characterization of c-myc, a cellular homolog of the oncogene (v-myc) of avian myelocytomatosis virus strain 29. *J Virol*. **1982**; 42(3):773-9.
42. Taub R, Kirsch I, Morton C, Lenoir G, Swan D, Tronick S, et al. Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1982**; 79(24):7837-41.
43. Chiecchio L, Dagrada GP, Protheroe RK, Stockley DM, Smith AG, Orchard KH, et al. Loss of 1p and rearrangement of MYC are associated with progression of smouldering myeloma to myeloma: sequential analysis of a single case. *Haematologica*. **2009**; 94(7):1024-8.
44. Kuehl WM, Bergsagel PL. MYC addiction: a potential therapeutic target in MM. *Blood*. **2012**; 120(12):2351-2.
45. Holien T, Vatsveen TK, Hella H, Waage A, Sundan A. Addiction to c-MYC in multiple myeloma. *Blood*. **2012**; 120(12):2450-3.
46. Chng WJ, Schop RF, Price-Troska T, Ghobrial I, Kay N, Jelinek DF, et al. Gene-expression profiling of Waldenstrom macroglobulinemia reveals a phenotype more similar to chronic lymphocytic leukemia than multiple myeloma. *Blood*. **2006**; 108(8):2755-63.
47. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*. **2007**; 109(8):3489-95.

48. Szabo AG, Gang AO, Pedersen MO, Poulsen TS, Klausen TW, Norgaard P. Overexpression of c-myc is associated with adverse clinical features and worse overall survival in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. **2016**; 57(11):2526-34.
49. Glitza IC, Lu G, Shah R, Bashir Q, Shah N, Champlin RE, et al. Chromosome 8q24.1/c-MYC abnormality: a marker for high-risk myeloma. *Leuk Lymphoma*. **2015**; 56(3):602-7.
50. Abdallah N, Baughn LB, Rajkumar SV, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Implications of MYC Rearrangements in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. **2020**.
51. Manasanch EE. Myc is also the bad guy in myeloma. *Leuk Lymphoma*. **2016**; 57(11):2485-6.
52. Herviou L, Cavalli G, Cartron G, Klein B, Moreaux J. EZH2 in normal hematopoiesis and hematological malignancies. *Oncotarget*. **2016**; 7(3):2284-96.
53. Christofides A, Karantanos T, Bardhan K, Boussiotis VA. Epigenetic regulation of cancer biology and anti-tumor immunity by EZH2. *Oncotarget*. **2016**; 7(51):85624-40.
54. Yan KS, Lin CY, Liao TW, Peng CM, Lee SC, Liu YJ, et al. EZH2 in Cancer Progression and Potential Application in Cancer Therapy: A Friend or Foe? *Int J Mol Sci*. **2017**; 18(6).
55. Tremblay-LeMay R, Rastgoo N, Pourabdollah M, Chang H. EZH2 as a therapeutic target for multiple myeloma and other haematological malignancies. *Biomark Res*. **2018**; 6:34.
56. Gan L, Yang Y, Li Q, Feng Y, Liu T, Guo W. Epigenetic regulation of cancer progression by EZH2: from biological insights to therapeutic potential. *Biomark Res*. **2018**; 6:10.
57. Goldsmith SR, Fiala MA, O'Neal J, Souroullas GP, Toama W, Vij R, et al. EZH2 Overexpression in Multiple Myeloma: Prognostic Value, Correlation With Clinical Characteristics, and Possible Mechanisms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. **2019**; 19(11):744-50.
58. Pawlyn C, Bright MD, Buros AF, Stein CK, Walters Z, Aronson LI, et al. Overexpression of EZH2 in multiple myeloma is associated with poor prognosis and dysregulation of cell cycle control. *Blood Cancer J*. **2017**; 7(3):549.
59. Rastgoo N, Pourabdollah M, Abdi J, Reece D, Chang H. Dysregulation of EZH2/miR-138 axis contributes to drug resistance in multiple myeloma by downregulating RBPMS. *Leukemia*. **2018**; 32(11):2471-82.

60. **Rastgoo N, Abdi J, Hou J, Chang H.** Role of epigenetics-microRNA axis in drug resistance of multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* **2017**; 10(1):121.
61. **Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M.** Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol.* **2010**; 21(2):325-30.
62. **Blade J, Fernandez de Larrea C, Rosinol L, Cibeira MT, Jimenez R, Powles R.** Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol.* **2011**; 29(28):3805-12.
63. **Cline MJ, Berlin NI.** Studies of the anemia of multiple myeloma. *Am J Med.* **1962**; 33:510-25.
64. **Winearls CG.** Acute myeloma kidney. *Kidney Int.* **1995**; 48(4):1347-61.
65. **Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al.** The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol.* **2011**; 8(1):43-51.
66. **Mohan M, Buross A, Mathur P, Gokden N, Singh M, Susanibar S, et al.** Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease. *Am J Hematol.* **2017**; 92(8):739-45.
67. **Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA.** Artfactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* **1982**; 57(9):572-5.
68. **Denaro V, Denaro L, Albo E, Papapietro N, Piccioli A, Di Martino A.** Surgical management of spinal fractures and neurological involvement in patients with myeloma. *Injury.* **2016**; 47:49-53.
69. **Dumas G, Merceron S, Zafrani L, Canet E, Lemiale V, Kouatchet A, et al.** Hyperviscosity syndrome. *Rev Med Interne.* **2015**; 36(9):588-95.
70. **Kwaan HC.** Hyperviscosity in plasma cell dyscrasias. *Clin Hemorheol Microcirc.* **2013**; 55(1):75-83.
71. **Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, et al.** Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia.* **2012**; 26(4):595-608.

72. **Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al.** Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. **2015**; 100(1):107-13.
73. **Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. **2009**; 113(22):5412-7.
74. **Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM.** A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. **2009**; 113(22):5418-22.
75. **Bergsagel PL, Kuehl WM.** Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. **2005**; 23(26):6333-8.
76. **Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al.** Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J*. **2018**; 8(6):59.
77. **Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al.** IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. **2014**; 28(2):269-77.
78. **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al.** Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. **2015**; 33(26):2863-9.
79. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al.** International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. **2005**; 23(15):3412-20.
80. **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al.** Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. **2017**; 28(4):52-61.
81. **Moreau P, Attal M, Facon T.** Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. **2015**; 125(20):3076-84.
82. **Mai EK, Bertsch U, Durig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al.** Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. **2015**; 29(8):1721-9.

83. **Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al.** VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. **2016**; 127(21):2569-74.
84. **Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, et al.** Treatment With Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone With Lenalidomide Extension in Patients With Smoldering or Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JAMA Oncol*. **2015**; 1(6):746-54.
85. **Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al.** Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*. **2002**; 99(3):731-5.
86. **Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al.** Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. **2014**; 371(10):906-17.
87. **Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al.** Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. **2017**; 389(10068):519-27.
88. **Ponisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, et al.** Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. **2006**; 132(4):205-12.
89. **McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al.** Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. **2017**; 35(29):3279-89.
90. **Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al.** Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. **2016**; 30(5):1005-17.
91. **San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al.** Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. **2014**; 15(11):1195-206.

92. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. **2015**; 372(2):142-52.
93. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. **2016**; 17(1):27-38.
94. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. **2015**; 373(7):621-31.
95. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. **2016**; 374(17):1621-34.
96. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, et al. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. **2015**; 15(9):519-30.
97. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. **2016**; 128(1):37-44.
98. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. **2016**; 375(8):754-66.
99. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. **2016**; 375(14):1319-31.
100. Giral S, Garderet L, Durie B, Cook G, Gahrton G, Bruno B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. **2015**; 21(12):2039-51.
101. Grammatico S, Scalzulli E, Petrucci MT. Solitary Plasmacytoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. **2017**; 9(1):2017-52.
102. Hughes M, Doig A, Soutar R. Solitary plasmacytoma and multiple myeloma: adhesion molecule and chemokine receptor expression patterns. *Br J Haematol*. **2007**; 137(5):486-7.

- 103. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R.** Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*. **2000**; 96(6):2037-44.
- 104. Does GM, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS.** Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol*. **2009**; 144(1):86-94.
- 105. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Vachon CM.** Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: epidemiology, risk factors, and biological characteristics. *Blood*. **2012**; 119(23):5359-66.
- 106. Goyal G, Bartley AC, Funni S, Inselman J, Shah ND, Marshall AL, et al.** Treatment approaches and outcomes in plasmacytomas: analysis using a national dataset. *Leukemia*. **2018**; 32(6):1414-20.
- 107. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. **2006**; 81(5):693-703.
- 108. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA.** Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **1989**; 16(1):43-8.
- 109. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacemi Y, Bolla M, Dincbas FO, et al.** Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **2006**; 64(1):210-7.
- 110. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al.** Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol*. **2004**; 124(6):717-26.
- 111. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A.** A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Scientific World Journal*. **2012**; 2012:895765.
- 112. Finsinger P, Grammatico S, Chisini M, Piciocchi A, Foa R, Petrucci MT.** Clinical features and prognostic factors in solitary plasmacytoma. *Br J Haematol*. **2016**; 172(4):554-60.
- 113. Bataille R, Sany J.** Solitary myeloma: clinical and prognostic features of a review of 114 cases. *Cancer*. **1981**; 48(3):845-51.

114. Wilder RB, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. *Cancer*. **2002**; 94(5):1532-7.
115. Paiva B, Chandia M, Vidriales MB, Colado E, Caballero-Velazquez T, Escalante F, et al. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasmacytoma: new criteria for risk of progression to myeloma. *Blood*. **2014**; 124(8):1300-3.
116. Hill QA, Rawstron AC, de Tute RM, Owen RG. Outcome prediction in plasmacytoma of bone: a risk model utilizing bone marrow flow cytometry and light-chain analysis. *Blood*. **2014**; 124(8):1296-9.
117. Knobel D, Zouhair A, Tsang RW, Poortmans P, Belkacemi Y, Bolla M, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer*. **2006**; 6:118.
118. Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer*. **1992**; 69(6):1513-7.
119. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Wellik L, et al. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood*. **2003**; 101(5):1715-7.
120. Tournier-Rangeard L, Lapeyre M, Graff-Caillaud P, Mege A, Dolivet G, Toussaint B, et al. Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: A dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **2006**; 64(4):1013-7.
121. de Waal EG, Leene M, Veeger N, Vos HJ, Ong F, Smit WG, et al. Progression of a solitary plasmacytoma to multiple myeloma. A population-based registry of the northern Netherlands. *Br J Haematol*. **2016**; 175(4):661-7.
122. Reed V, Shah J, Medeiros LJ, Ha CS, Mazloom A, Weber DM, et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer*. **2011**; 117(19):4468-74.
123. Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA, Kyle RA. Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **2009**; 73(3):789-94.
124. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. **2018**; 16(1):11-20.

125. **Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al.** Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. **2016**; 127(24):2955-62.
126. **Rossi D, Fangazio M, De Paoli L, Puma A, Riccomagno P, Pinto V, et al.** Beta-2-microglobulin is an independent predictor of progression in asymptomatic multiple myeloma. *Cancer*. **2010**; 116(9):2188-200.
127. **Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al.** Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. **2004**; 16(6):405-13.
128. **Kuehl WM, Bergsagel PL.** Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*. **2002**; 2(3):175-87.
129. **Walker BA, Wardell CP, Brioli A, Boyle E, Kaiser MF, Begum DB, et al.** Translocations at 8q24 juxtapose MYC with genes that harbor superenhancers resulting in overexpression and poor prognosis in myeloma patients. *Blood Cancer J*. **2014**; 4:191.
130. **Affer M, Chesi M, Chen WG, Keats JJ, Demchenko YN, Roschke AV, et al.** Promiscuous MYC locus rearrangements hijack enhancers but mostly super-enhancers to dysregulate MYC expression in multiple myeloma. *Leukemia*. **2014**; 28(8):1725-35.
131. **Dimopoulos K, Gimsing P, Gronbaek K.** The role of epigenetics in the biology of multiple myeloma. *Blood Cancer J*. **2014**; 4:207.
132. **Li B, Chng WJ.** EZH2 abnormalities in lymphoid malignancies: underlying mechanisms and therapeutic implications. *J Hematol Oncol*. **2019**; 12(1):118.
133. **Neves Filho EH, Hirth CG, Frederico IA, Burbano RM, Carneiro T, Rabenhorst SH.** EZH2 expression is dependent on MYC and TP53 regulation in diffuse large B-cell lymphoma. *APMIS*. **2020**; 128(4):308-15.
134. **Tian X, Pelton A, Shahsafaei A, Dorfman DM.** Differential expression of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) protein in small cell and aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas and differential regulation of EZH2 expression by p-ERK1/2 and MYC in aggressive B-cell lymphomas. *Mod Pathol*. **2016**; 29(9):1050-7.
135. **Sander S, Bullinger L, Klapproth K, Fiedler K, Kestler HA, Barth TF, et al.** MYC stimulates EZH2 expression by repression of its negative regulator miR-26a. *Blood*. **2008**; 112(10):4202-12.

- 136. Makita S, Tobinai K.** Targeting EZH2 with tazemetostat. *Lancet Oncol.* **2018**; 19(5):586-7.
- 137. Hoy SM.** Tazemetostat: First Approval. *Drugs.* **2020**; 80(5):513-21.
- 138. Truica MI, Burns MC, Han H, Abdulkadir SA.** Turning up the heat on MYC: Progress in small molecule inhibitors. *Cancer Res.* **2020**.
- 139. Allison E.** Drew, Vinny Motwani, John E. campbell. Activity of the EZH2 inhibitor Tazemetostat as a monotherapy and in combination with multiple myeloma therapies in preclinic models, *AACR Annual Meeting*, **2017**



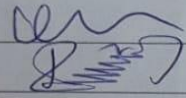
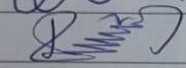
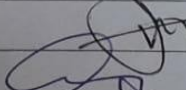
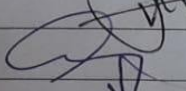
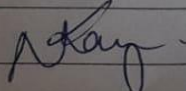
8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
92	4 Ekim 2019

KARAR NO 53- İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Semra Paydaş yönetiminde, Prof. Dr. Melek Ergin'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Esra Asarkaya tarafından yürütülmesi öngörülen, "Plazma Hücreli Neoplazilerde MYC ve EZH2 Ekspresyonunun Klinik ve Prognoz Üzerine Etkisi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Esra ASARKAYA
Doğum Tarihi ve Yeri : 1991/Kadirli/OSMANİYE
Medeni Hali : Bekar
Adres : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Sarıçam/ADANA
Telefon : 0539 941 42 93
E-mail : easarkaya.91@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Gaziantep 25 Aralık Devlet Hastanesi
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Sarıçam/ADANA
Yabancı Dil : İngilizce