

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI MULTİPLE MYELOMA HASTALARINDA İLK
SIRA TEDAVİDE BORTEZOMİB-DEKSAMETAZON VE
BORTEZOMİB-SİKLOFOSFAMİD-DEKSAMETAZON TEDAVİ
YANITLARININ ULUSLARARASI EVRELEME SİSTEMİ VE
REVİZE ULUSLARARASI EVRELEME SİSTEMİNE GÖRE
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Betül ŞAHİN BARUTCU

Trabzon-2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI MULTİPLE MYELOMA HASTALARINDA İLK
SIRA TEDAVİDE BORTEZOMİB-DEKSAMETAZON VE
BORTEZOMİB-SİKLOFOSFAMİD-DEKSAMETAZON TEDAVİ
YANITLARININ ULUSLARARASI EVRELEME SİSTEMİ VE
REVİZE ULUSLARARASI EVRELEME SİSTEMİNE GÖRE
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Betül ŞAHİN BARUTCU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ

Trabzon-2023

ÖZET

Amaç: Multiple myeloma (MM) klonal plazma hücre artışıyla seyreden malign bir hastalık olup tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır. Günümüzde yeni tedavi ajanlarının kullanımıyla hastaların sağkalım süreleri 10 yıla yaklaşmakla birlikte MM halen kürabl bir hastalık değildir. Bu çalışmada retrospektif olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında ilk sıra tedavide bortezomib-deksametazon (VD) ve bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCD) tedavileri alan yeni tanı MM hastalarının tedavi yanıt ve sağkalım oranlarının uluslararası evreleme sistemi (ISS) ve revize uluslararası evreleme sistemine (R-ISS) göre değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2008-2022 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında MM tanısı ile izlenen ve birinci basamak tedavide VD veya VCD rejimlerinden birini alan 264 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özelliklere, SLiM-CRAB kriterlerine, prognostik faktörlere (albümin, β -2 mikroglobulin, laktat dehidrogenaz (LDH), sitogenetik anomaliler (SA)), evreleme sistemlerine (ISS ve R-ISS) ve aldıkları tedavilere göre genel sağkalımları (OS) ve tedavi yanıtları değerlendirildi. ISS ve R-ISS evreleme sistemlerinin prognozu göstermedeki etkinlikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızdaki 264 hastanın 151'i (%57) erkek, 113'ü (%43) kadın olup erkek kadın oranı 1.34 olarak saptandı. Hastalarda ortalama yaş 64 yıl olarak izlendi. Birinci basamak tedavide hastaların 73'ü (%28) VD, 191'i (%72) VCD almakta idi. 64 (%24) hastaya otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) yapıldı.

Hastalarda SLiM-CRAB kriterlerinin OS üzerine etkisi değerlendirildiğinde, kemik iliği plazma hücre oranı $>60\%$, kemik lezyonu, hiperkalsemisi ve hemoglobini <10 gr/dl olan hastalarda OS daha kısa saptandı (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.001$). ISS ve R-ISS'de kullanılan prognostik faktörlere göre OS değerlendirildiğinde LDH yüksekliği, yüksek riskli SA varlığı ve β -2 mikroglobulin

>5,5 mg/L olan hastalarda OS daha kısa izlendi (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$, $p<0.001$). VCD alanlarda ve OHKHN yapılan hastalarda OS daha uzun idi (sırasıyla $p=0.035$, $p<0.001$).

ISS ve R-ISS'nin evrelerine göre OS değerlendirildiğinde hem ISS hem de R-ISS evre I hastalarda OS evre II ve III'e göre daha uzundu ($p<0.001$). OHKHN yapılan ve yapılmayan hastalarda ISS ve R-ISS'ye göre OS değerlendirildiğinde iki evreleme sisteminde de OHKHN yapılmayan hastalarda evre I'de OS daha uzunken (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$), OHKHN yapılan hastalarda evreler arasında OS farklı değildi (sırasıyla $p=0.96$, $p=0.63$).

LDH yüksekliği ve yüksek riskli SA varlığında R-ISS evre II hastalarının OS'lerinin daha kısa olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.033$). VD, VCD ve VCD+OHKHN tedavisi alan hastaların genel yanıt oranları değerlendirildiğinde en yüksek genel yanıt oranı VCD+OHKHN yapılan hastalarda izlenirken VD ile VCD alan hastalar arasındaki genel yanıt oranları farklı değildi (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.15$).

Sonuç: Çalışmamızda MM hastalarında R-ISS'nin prognozu göstermede ISS'den daha etkin olduğu izlendi. OHKHN yapılan hastalarda ise iki evreleme sistemine göre OS süreleri benzerdi. LDH ve SA prognozu göstermede albümin ve $\beta 2$ - mikroglobulinden daha etkin olarak gözlemlendi. Yeni ajanlarla tedavi sonrası OHKHN yapılan hastalarda OS'nin belirgin olarak uzadığı ve daha iyi tedavi yanıtları elde edildiği izlendi.

SUMMARY

Objective: Multiple myeloma (MM) is a malignant disease characterized by clonal plasma cell increase and constitutes 1% of all cancers and 10% of hematologic cancers. Although the survival time of patients is about 10 years with the use of new treatment agents, MM is still not a curable disease. The aim of this study was to retrospectively evaluate the treatment response and survival rates of newly diagnosed MM patients who received bortezomib-dexamethasone (VD) and bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as first-line therapy according to the International Staging System (ISS) and Revised International Staging System (R-ISS) at the Department of Hematology, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine.

Materials and Methods: A total of 264 patients who were followed up with the diagnosis of MM in the Hematology Department of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between 2008-2022 and who received one of the VD or VCD treatment regimens in first-line treatment were included in the study. Overall survival and treatment responses of patients were evaluated according to demographic characteristics, SLiM-CRAB criteria, prognostic factors (albumin, β -2 microglobulin, lactate dehydrogenase (LDH), cytogenetic abnormalities (CA)), staging systems (ISS and R-ISS) and treatments. The efficacy of ISS and R-ISS staging systems in terms of prognosis were compared.

Results: Of the 264 patients in our study, 151 (57%) were male and 113 (43%) were female with a male to female ratio of 1.34. The median age of the patients was 64 years. As first-line therapy, 73 (28%) of the patients received VD and 191 (72%) received VCD. Autologous stem cell transplantation (ASCT) was performed in 64 (24%) patients.

Regarding the effect of SLiM-CRAB criteria on OS, OS was found to be shorter in patients with bone marrow plasma cell ratio $>60\%$, in the presence of bone lesions, hypercalcemia and hemoglobin <10 g/dl ($p=0.004$, $p=0.002$, $p<0.001$,

p=0.001, respectively). According to the prognostic factors used in ISS and R-ISS, OS was shorter in patients with elevated LDH, presence of high-risk CA and β -2 microglobulin >5.5 mg/L (p=0.002, p<0.001, p<0.001, p<0.001, respectively). OS was longer in patients who received VCD and ASCT (p=0.035, p<0.001, respectively).

According to the stages of ISS and R-ISS, OS was longer in both ISS and R-ISS stage I patients than in stage II and III patients (p<0.001). In both ISS and R-ISS staging systems, OS was longer in stage I in patients who were not performed ASCT (p=0.001, p<0.001, respectively), while OS was not different between stages in patients who were performed ASCT (p=0.96, p=0.63, respectively).

R-ISS stage II patients had shorter OS in case of elevated LDH and high-risk CA (p=0.001, p=0.033, respectively). Regarding the overall response rates of patients who received VD, VCD and VCD+ASCT treatment, the highest overall response rate was observed in the patients who received VCD+ASCT, while the overall response rates between patients who received VD and VCD were not different (p=0.002, p=0.15, respectively).

Conclusion: In our study, R-ISS was more effective than ISS in predicting prognosis in MM patients. OS durations were similar according to the two staging systems in patients who were performed ASCT. LDH and CA were more effective than albumin and β 2- microglobulin in predicting prognosis. Significantly prolonged OS and better treatment responses were observed in patients who were performed ASCT after treatment with new agents.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patofizyoloji	4
2.4. Klinik Bulgular	5
2.4.1. Anemi	5
2.4.2. Kemik Ağrısı ve Patolojik Fraktürler	6
2.4.3. Hiperkalsemi.....	6
2.4.4. Böbrek Tutulumu.....	6
2.4.5. Enfeksiyonlar	7
2.4.6. Nörolojik Bulgular.....	8
2.5. Tanı Kriterleri, Tanısal Değerlendirme ve Sınıflandırma	8
2.6. Evreleme ve Prognoz.....	11
2.7. Tedavi	12
2.7.1. Yeni Tanı MM'nin Tedavisi	14
2.7.2. Relaps MM Tedavisi	16

2.8. Tedaviye Yanıt	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	22
4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Dağılımları	22
4.2. Sağkalım Analizleri	23
4.3. Tedavi Yanıtlarının Analizleri	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
7. KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR

CAR-T:	Kimerik Antijen Reseptörü-T Hücre Tedavisi
ÇİKY:	Çok İyi Kısmi Yanıt
Dara-VRd:	Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon
DKd:	Daratumumab, Karfilzomib, Deksametazon
DPd:	Daratumumab, Pomalidomid, Deksametazon
DRd:	Daratumumab, Lenalidomid, Deksametazon
DVd:	Daratumumab, Bortezomib, Deksametazon
ERd:	Elotuzumab, Lenalidomid, Deksametazon
EPd:	Elotuzumab, Pomalidomid, Deksametazon
FDG PET/BT:	F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon/BT
FISH:	Floresan İn Situ Hibridizasyon
FLC:	Serbest Hafif Zincir
Hb:	Hemoglobin
IMWG:	Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
IPd:	İksazomib, Pomalidomid, Deksametazon
IRd:	İksazomib, Lenalidomid, Deksametazon
İsa-Kd:	İsatuksimab, Karfilzomib, Deksametazon
İsa-Pd:	İsatuksimab, Pomalidomid, Deksametazon
ISS:	Uluslararası Evreleme Sistemi
KCd:	Karfilzomib, Siklofosfamid, Deksametazon
KPd:	Karfilzomib, Pomalidomid, Deksametazon
KRd:	Karfilzomib, Lenalidomid, Deksametazon

LDH:	Laktat Dehidrogenaz
MDE:	Myelom Tanımlayıcı Olaylar
MGUS:	Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati
MM:	Multiple Myelom
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mTY:	Mükemmel Tam Yanıt
MY:	Minimal Yanıt
OHKHN:	Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli
OS:	Genel Sağkalım
PFS:	Progresyonsuz Sağkalım
PH:	Progresif Hastalık
Pİ:	Proteozom İnhibitörü
KY:	Kısmi Yanıt
R-ISS:	Revize Uluslararası Evreleme Sistemi
SA:	Sitogenetik Anomaliler
SH:	Stabil Hastalık
SMM:	Smoldering Multiple Myelom
TY:	Tam Yanıt
VCD:	Bortezomib, Siklofosfamid, Deksametazon
VD:	Bortezomib, Deksametazon
VDT-PACE:	Bortezomib, Deksametazon, Talidomid, Sisplatin, Doksorubisin, Siklofosfamid, Etoposid
VRd:	Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon

TABLÖLAR

Tablo 1.	MM renal yetmezlik sebepleri	6
Tablo 2.	MM'de tanımlayıcı olaylar	9
Tablo 3.	MM ilişkili ve MM öncülü durumların tanı kriterleri	10
Tablo 4.	ISS ve R-ISS evreleme sistemi	12
Tablo 5.	MM için Mayo risk sınıflandırması	12
Tablo 6.	MM tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar	13
Tablo 7.	IMWG tedavi yanıt kriterleri	19
Tablo 8.	Tanı anındaki laboratuvar değerleri	22
Tablo 9.	M proteini tipleri	23
Tablo 10.	Tüm hastaların genel sağkalım analizi	24
Tablo 11.	Hastaların demografik özelliklerinin sağkalım analizi	25
Tablo 12.	MM tanımlayıcı olaylara göre sağkalım analizi	26
Tablo 13.	Prognostik faktörlere göre sağkalım analizi	27
Tablo 14.	Hastaların aldıkları tedavilere göre sağkalım analizi	28
Tablo 15.	ISS ve R-ISS'ye göre sağkalım analizleri	28
Tablo 16.	ISS ve R-ISS'de evreler arasındaki OS farklarının p değeri	30
Tablo 17.	LDH yüksekliği ve/veya yüksek riskli SA olan hastaların OS'lerin değerlendirilmesi	31
Tablo 18.	ISS ve R-ISS evrelerinin prognostik faktörlere göre dağılımı	31
Tablo 19.	R-ISS evre II'nin beş alt grubunun OS analizi	32
Tablo 20.	Cinsiyet ve yaşın tedavi yanıtları üzerine etkisi	32
Tablo 21.	ISS ve R-ISS evrelemelerinin tedavi yanıtları üzerine etkisi	33
Tablo 22.	Hastaların aldıkları tedavilerin tedavi yanıtı üzerine etkisi	33

ŞEKİLLER

Şekil 1.	MM'nin patogenezi	5
Şekil 2.	MM'nin tedavisi	14
Şekil 3.	Relaps MM tedavisi	17
Şekil 4.	Tüm hastaların genel sağkalımı	24
Şekil 5.	Cinsiyet ve yaşı OS üzerine etkisi	24
Şekil 6.	SLiM-CRAB bulgularının OS üzerine etkisi.....	25
Şekil 7.	Prognostik faktörlerin OS üzerine etkisi.....	26
Şekil 8.	Hastaların aldıkları tedavilerin OS üzerine etkisi	27
Şekil 9.	ISS'ye göre genel sağkalımların değerlendirilmesi.....	29
Şekil 10.	R-ISS'ye göre genel sağkalımların değerlendirilmesi.....	29
Şekil 11.	LDH yüksekliği ve/veya yüksek riskli SA olan hastaların sağkalım analizi.....	30

1.GİRİŞ

Bir plazma hücre diskrazisi olan MM genellikle anormal monoklonal paraprotein ve/veya immunoglobulin hafif zincir üreterek organ hasarı oluşturmakta hiperkalsemi, anemi, böbrek yetmezliği, kemik ağrıları/kırıkları içeren birçok semptom ve bulgulara neden olmaktadır (1). MM tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır.

MM genellikle önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) sonrasında gelişmekte ve yılda yaklaşık %1'i MM'ye progrese olmaktadır (3,4). MGUS 50 yaşın üzerinde %3-4'ünde saptanmaktadır (2). MGUS genellikle asemptomatik ve sıklıkla başka bir amaçla yapılan tetkikler esnasında tespit edilmektedir. Smoldering multipl miyelom (SMM) ise MM öncesi bir aşama olup yılda yaklaşık %10'unun MM'ye progresyon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (5).

MM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından yeniden tanımlanmış ve daha önce aktif hastalığı tanımlayan hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonlarına (CRAB) ilaveten SLiM kriterleri eklenmiştir. Bunlar kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı %60'ın üzerinde olması, etkilenen/etkilenmeyen serbest hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut manyetik rezonans görüntülemeye birden fazla 5 mm ve üzeri fokal lezyon varlığıdır. SLiM ve CRAB bulguları MM tanımlayıcı olaylar (Myeloma Defining Events-MDE) olarak tanımlanmıştır (6). MM tanısı kemik iliği plazma hücre oranının $\geq$ %10 olması, biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmasitoma ek olarak myelom tanımlayıcı olaylardan (CRAB ve SLiM) en az bir tanesinin bulunmasıyla konulmaktadır (3).

MM'nin prognozunu belirlemek için IMWG 2005 yılında serum albümin ve β 2-mikroglobulin düzeylerini içeren ISS'yi geliştirmiştir (4). Takiben MM'nin prognozunda LDH ve SA'nın önemi çalışmalarda gösterilmiş ve IMWG tarafından

R-ISS geliştirilmiş ve ISS'den daha güçlü bir prognostik evreleme sistemi olarak önerilmiştir (5).

Günümüzde yeni tanı MM tedavisi hastanın OHKHN'ye uygunluk ve sitogenetik risk durumuna göre planlanmaktadır. OHKHN'ye uygun hastalara 4-6 kür iki veya üç ajan kombine indüksiyon tedavisi sonrası OHKHN yapılabilirken, OHKHN'ye uygun olmayan hastalara ise iki veya üç ajan kombine tedaviler planlanabilmektedir (6). Hastalarda ideal indüksiyon tedavisi proteozom inhibitörü (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), immünomodulator (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), monoklonal antikor (daratumumab, isatuksimab, elotuzumab) ve steroid içeren kombinasyondan oluşmaktadır. Düşük doz deksametazonun hem toksisiteyi azalttığı, hem de anti-myelom etkinliği ile sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilmesi nedeni ile tüm kombinasyonlara eklenmesi önerilmektedir (7).

Bu çalışmada, KTÜ Farabi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında MM tanısı alan hastalarda ilk sıra tedavide kullanılan VD ve VCD tedavi yanıtlarının ISS ve R-ISS'ye göre değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

MM monoklonal plazma hücrelerinin kemik iliğinde kontrolsüz çoğalması ve immunglobulin (Ig) zincirlerinin aşırı üretimiyle karakterize, biyolojik olarak heterojen bir hastalıktır (1). Ig'lerin birikmesi, anormal monoklonal plazma hücrelerinin kemik iliğindeki diğer hücrelerle etkileşimi ve konak yanıtı anemi, kemik lezyonları, ağrı, enfeksiyonlar, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği ve yorgunluk gibi semptom ve organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır (2).

MM'nin yaklaşık %80'i IGM dışı immünoglobulin MGUS'tan (non-IgM MGUS) ve %20'si hafif zincir immünoglobulin MGUS'tan (LC-MGUS) kaynaklanmaktadır. IgM immünoglobulin MGUS (IgM MGUS) genellikle Waldenström makroglobulinemisine dönüşse de nadir durumlarda IgM MGUS, MM'ye (IgM miyelom) dönüşebilmektedir (8,9). SMM, semptomatik MM'ye ilerleme riski yüksek olan, plazma hücrelerinin asemptomatik proliferatif bir bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (10).

2.2. Epidemiyoloji

MM lenfomadan sonra görülen ikinci en sık hematolojik malignitedir ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturmaktadır (11). MM ortalanca tanı yaşı 66-70 olup hastaların sadece %10'u 50 ve %2'si 40 yaşın altındadır. MM ayrıca erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (yaklaşık 1.4:1) (12).

Amerika Birleşik Devletleri'de (ABD) her yıl 34.000 yeni MM vakası ve 13.000 ölüm olduğu bildirilmiştir. Benzer bir insidans Kanada'da, Birleşik Krallık'ın Güney Thames bölgesinde ve genel olarak Avrupa'da da tanımlanmıştır. Dünya genelinde yılda yaklaşık 180,000 MM vakası ve 117,000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir (8). İnsidansın Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da muhtemelen tanısız farkındalıktan kaynaklı Asya ve Sahra altı Afrika'ya göre daha

yüksek olduğu görülmektedir. 1990'dan 2016 yılına kadar geçen sürede yaşlı nüfusun artışına bağlı olarak MM insidansında %126'lık artış olduğu izlenmektedir. Bunun sebebi muhtelemen nüfus artışı, yaşlanan dünya nüfusu ve yaşa özgü olarak artan insidans oranları olduğu düşünülmektedir (13).

MM gelişim risk faktörleri arasında obezite, kronik inflamasyon, pestisitler, organik solventlere veya radyasyona maruz kalma yer almaktadır. Kalıtsal genetik değişikliklerde multipl miyelom gelişimine katkıda bulunmaktadır. 2020'de yayınlanan bir rapora göre, MM ve prekürsör öncüllerinin gelişmesinde ırksal ve etnik farklılıklar göz önüne alındığında hem kalıtsal hem de toplumsal faktörlerin etkileri olduğu düşünülmektedir (16). Yeni tedavi alternatiflerinin kullanıma girmesi ile yaşam süresinin 10 yıla yaklaştığı görülmektedir (14).

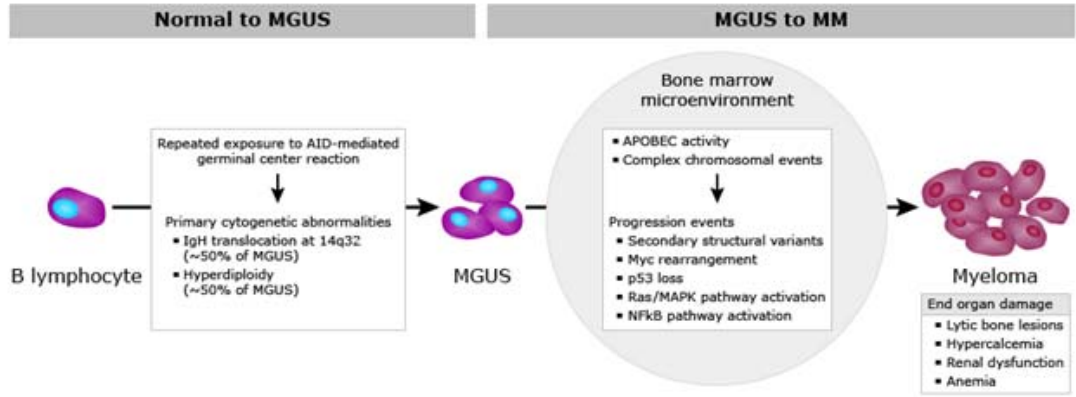
2.3. Patofizyoloji

Heterojen patogeneze sahip olan MM birçok sürecin sonucu gelişmektedir. Kromozomal translokasyonlar, anöploidi, genetik mutasyonlar ve epigenetik anormallikler, hastalığın ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (15). Başlatıcı olayların germinal merkezde meydana geldiği düşünülmektedir (18).

MM'nin patogenezi iki ardışık basamak içermektedir (şekil 1).

- MGUS Oluşumu: Başlatan olay bilinmemekle birlikte, MGUS'un, antijenik uyarıya karşı anormal plazma hücre yanıtı sürecinde gelişen SA'lar sonrası olduğu düşünülmektedir.
- MM Gelişimi: İlave genetik ve SA, kemik iliği mikroçevresindeki değişiklikler MGUS'un MM'ye ilerlemesine neden olmaktadır.

Hiperdiploidi veya immünoglobulin ağır zincir gen lokusunda oluşan translokasyonlar ile başlayan zamanla gelişen kazanılmış genetik olaylar, kopya sayısı anormallikleri, sekonder translokasyonlar ve somatik mutasyonların hücre döngüsünü etkilediği düşünülmektedir (16,19).



Şekil 1. MM'nin patogenezi

MM'nin özelliği olan litik kemik lezyonlarına, osteoklast ve osteoblast aktivitesi arasındaki dengenin bozulmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak artmış osteoklastik aktivite ve azalmış osteoblastik aktivite (diğer malignitelerin aksine) ortaya çıkmaktadır. Osteoblastların RANKL (nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörü) ekspresyonunun artışına neden olması ve osteoprotegerin (OPG) seviyesinde bir azalma oluşmasıyla RANKL/OPG oranında artış meydana gelmektedir. Bu da osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır (16).

2.4. Klinik Bulgular

MM hastaları genellikle kemik ağrısı, anemi, yorgunluk, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi ve kilo kaybı gibi semptomlarla karşımıza çıkmaktadır (31). Tanı anında hastaların yaklaşık %58'inde kemik ağrısı, %32'sinde yorgunluk, %25'inde kilo kaybı, %20'sinde böbrek fonksiyon bozukluğu, %40'ında anemi, %15'inde hiperkalsemi ve %30'unda patolojik kırıklar görülmektedir (17). Ekstramedüller hastalık (spinal, intrakraniyal ve kraniyal sinir tutulumu) tanı anında vakaların sadece %10'unda görülürken, progresif hastalığı olan hastaların %20'sinde görülmektedir (18).

2.4.1. Anemi

Hastaların yaklaşık üçte birinde normositik normokromik anemi gelişmektedir. Anemi sıklıkla plazma hücrelerinin kemik iliğini infiltrate etmesi

sonucu oluşmaktadır. Ayrıca böbrek hasarı ilişkili eritropoetin eksikliği de anemiye katkıda bulunmaktadır (19).

2.4.2. Kemik Ağrısı ve Patolojik Fraktürler

MM ilişkili kemik ağrısı tipik olarak ekstremitelerden ziyade boyun, sırt, kalça ve omuzlarda gözlenmektedir (20). Tanı anında hastaların yaklaşık %70'inde tüm vücut bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleriyle kemiklerde litik lezyonlar saptanabilmektedir (21). Vertebral fraktürler tanı anında şiddetli sırt ağrısı ve deformitelere yol açabilmektedir.

2.4.3. Hiperkalsemi

MM'nin sebep olduğu kemik demineralizasyonun sonucu olarak gelişmektedir. Tanı anında hastaların %15'inde serum kalsiyumu 11 mg/dl üzerinde olup bu hastalarda renal yetmezlikte dikkate alınarak uygun dozlarda bifosfonatlar ve hidrasyon ile tedavi edilmesi gerekmektedir (22).

2.4.4. Böbrek Tutulumu

MM'li hastaların tanı anında %20'sinde ciddi böbrek hasarı görülmekte ve bunların yaklaşık %5'inde renal replasman tedavisi gerekmektedir (20). Hafif ile orta derecede böbrek hasarı olanlarda tedavi ile böbrek fonksiyonları düzelebilirken, diyaliz gereksinimi olan ciddi böbrek hasarı olanlarda böbrek fonksiyonları tedavi ile düzelmemektedir. MM'de renal yetmezliğin birçok sebebi vardır (Tablo 1) (23).

Tablo 1. MM renal yetmezlik sebepleri

Renal Yetmezlik Sebepleri	
Hafif Zincir Birikimi	Cast Nefropatisi
	Hafif Zincir Depo Hastalığı
	Amiloidoz
	Edinsel Fanconi Sendromu
Multiple Myelom	Hiperkalsemi
	Dehidratasyon
	Enfeksiyon
	Hiperürisemi
Tanısal Yöntemler	Kontrast Nefropatisi
	Nonsteroidal Antiinflatuvar İlaçlar
Tedaviler	Antibiyotikler
	Bifosfonatlar
	Antimyelom Tedaviler

MM'li hastalarda renal yetmezliğin en sık sebebi aşırı monoklonal serbest hafif zincir (FLC) üretimi ile ilişkilendirilmekte ve cast nefropatisi olarak adlandırılmaktadır. Normalde hafif zincirler glomerülden süzülür ve proksimal tübüller tarafından katabolize edilirler. Cast nefropatisinde FLC'ler, tübüler reabsorbsiyon kapasitesini aşmakta ve üromodulin (Tamm-Horsfall proteini) ile kompleksler oluşturularak distal tübülün ve henle kulpu kalın çıkan kolunun obstrüksiyonuna neden olmaktadır (24).

Amiloid depozitleri, kongo kırmızısı ile pozitif boyanan hafif zincirlerden oluşan fibriler yapılar olarak tanımlanmaktadır. MM ilişkili AL sıklığı, M protein tipine göre değişmekte ve Mayo Klinik'te 1705 MM hastasını içeren bir çalışmada amiloidoz sıklığının IgA'da %2, IgG'de %5, hafif zincirde %13 ve IgD'de %19 olduğu izlenmiştir (25). Hafif zincir depo hastalığı ise, fibriler olmayan yapıların birikmesi ile ortaya çıkmakta ve birikimlerde immünoglobulin ağır zincirlerin de olduğu dikkate alındığında, “Monoklonal İmmünoglobulin Depo Hastalığı (MIDD)” olarak da adlandırılmaktadır (26). MIDD'de böbrek fonksiyonları glomerülofritlere benzer şekilde hızla bozulabilmekte ve hastalarda kalp, karaciğer veya diğer organ tutulumları da olabilmektedir (27).

Edinsel Fanconi sendromu, hafif zincirlerin proksimal tübüllerde kristal inklüzyonlar yaparak reabsorbsiyonu bozmasıyla ortaya çıkmakta ve hastalarda glikozüri, hipokalemi, hipourisemi, aminoasidüri, hipofosfatemi ve renal tübüler asidoz gelişebilmektedir (28).

Yeni ajanlardan bortezomib ciddi böbrek hasarında MM tedavisinde birinci basamakta yaygın şekilde kullanılmaktadır. Hemodiyaliz, FLC'nin ekstrakorporeal uzaklaştırılması için plazma değişiminden daha etkin olduğu düşünülmekte ve bu konuda klinik çalışmalar devam etmektedir (23).

2.4.5. Enfeksiyonlar

MM hastalarında hem humoral hem de hücrel immün yetmezlikten dolayı enfeksiyon riski artmıştır. Etkilenmemiş immünoglobulinlerin düzeyleri, tanı anında sıklıkla azalmış olup hastalığın seyri boyunca baskılanmış halde kalmaktadır.

Kemoterapi CD4 hücrelerinin sayısını azaltmakta ve kortikosteroidlerin eş zamanlı kullanımı enfeksiyon riskini daha da artırmaktadır. Ayrıca sık tekrarlayan enfeksiyon geçiren kişilerin ayırıcı tanısında da MM düşünülmesi gerekmektedir (29).

2.4.6. Nörolojik Bulgular

MM hastalarında nörolojik komplikasyonlardan spinal kord kompresyonu, radikülopati, leptomeningeal tutulum ve periferik nöropati sıklıkla görülmektedir (30).

Ekstramedüller plazmasitom veya vertebra fraktürünün neden olduğu spinal kord kompresyonu MM'nin en ciddi nörolojik komplikasyonu olup şiddetli sırt ağrısı, alt ekstremitelerde güçsüzlük, parestezi, mesane ve bağırsak disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Bu durum acil olarak kemoterapi, radyoterapi veya nöroşirurjikal müdahale ile multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (31). Radikülopati, genellikle torasik veya lumbosakral bölgelerde görülen MM'nin en yaygın nörolojik komplikasyonudur (32). Leptomeningeal tutulum çok nadir olup beyin omurilik sıvısında (BOS) plazma hücrelerinin görülmesiyle teşhis edilmekte ve konfüzyon, paraparezi ve kraniyal sinir paralizi ile ortaya çıkmaktadır. Genellikle yüksek riskli SA ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (33). Hipervizkozite sendromu sıklıkla az olmakla birlikte oral veya burun mukozada kanama, bulanık görme, konfüzyon ve/veya kalp yetmezliği ile karakterize semptomlarla ortaya çıkmaktadır (34).

2.5. Tanı Kriterleri, Tanısal Değerlendirme ve Sınıflandırma

MM tanılı hastalarda tam kan sayımı, periferik kan yayması, serum kalsiyumu, serum kreatini, albümin, LDH ve β -2 mikroglobulin, serum FLC düzeyleri, serum immunoglobulinleri, serum protein elektroforezi (SPEP), serum immünfiksasyon elektroforezi, 24 saatlik idrar protein elektroforezi (UPEP) ve 24 saatlik idrar immünfiksasyon elektroforezi, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, osteolitik kemik lezyonlarını saptamak için tüm vücut BT veya floro-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/BT (FDG PET/CT) ve konvansiyonel sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yapılması gerekmektedir (35).

Serum veya idrarda bir monoklonal (M) protein, serum protein elektroforezi ile hastaların %82'sinde saptanabilmektedir (20). M protein tipi hastaların yaklaşık %50'sinde IgG, %20'sinde IgA, %20'sinde sadece immünoglobulin hafif zinciri, %2'sinde IgD ve %0.5'inde IgM olarak izlenmektedir. Ancak %2–3'ü saptanabilir bir M proteinine sahip olmayıp bu hastalar “Nonsekretuar MM” olarak adlandırılmaktadır (36).

Multipl Myelom tanı kriterleri 2014 yılında IMWG tarafından revize edilmiş ve daha önce tedavi gerektiren myelomu tanımlayan CRAB bulgularına üç yeni kriter eklenerek (SLiM) bu bulgular “Myelom Tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events-MDE)” olarak adlandırılmıştır (Tablo 2) (37).

Tablo 2. MM'de tanımlayıcı olaylar

SLiM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
(S) Kemik iliğinde saptanan klonal plazma hücre oranı $\geq$ %60	(C) Hiperkalsemi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst sınırının en az 1 mg/dl üstünde veya serum kalsiyumunun 11 mg/dl'nin üstünde saptanması
(Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum FLC oranı $\geq$ 100 (Etkilenen serum FLC düzeyi 10 mg/dl'nin üzerinde olmalıdır.)	(R) Renal yetmezlik: Kreatinin klirensinin 40 ml/dk'nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dl'nin üstünde saptanması
(M) Tüm vücut MR taramasında birden fazla 5 mm veya daha büyük lezyon varlığı	(A) Anemi: Hemoglobin miktarının; normalin alt sınırın en az 2 g/dl altında olması veya 10 g/dl'nin altında olması
	(B) Kemik lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon)

MM tanısı için kemik iliği klonal plazma hücre oranının %10 veya daha fazla olması veya biyopsi ile kanıtlanmış bir plazmasitoma ilave olarak bir veya daha fazla miyelom tanımlayıcı olayın bulunması gerekmektedir. Ek olarak MM ayırıcı tanısı premalign plazma hücre diskrazileri olan MGUS ve SMM, immünoglobulin hafif zincir amiloidozu (AL) ve soliter plazmasitomu ile yapılması gerekmektedir (Tablo 3) (9).

Tablo 3. MM ilişkili ve MM öncülü durumların tanı kriterleri

MGUS
IgM dışı MGUS (IgG & IgA) (Bütün kriterler karşılanmalı)
•Serum M proteini <3 g/dL •Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10 •İdrar M proteini <500 mg/24 saat
IgM MGUS (Bütün kriterler karşılanmalı)
•Serum M proteini IgM <3 g/dl •Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <%10 •Lenfoplazmatik sürece bağlı B semptomları, anemi, hiperviskosite, organomegali, lenfadenopati olmaması
Hafif Zincir MGUS (Bütün kriterler karşılanmalı)
•Anormal Serum FLC Oranı (<0.26 veya >1.65): Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise FLC Oranı >1.65, artmış olan lambda ise FLC Oranı <0.26) (Son dönem böbrek yetmezliğinde referans değerler 0.37-3.1 olarak kullanılması önerilmektedir.) •İmmünfiksasyonda immünglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması (IgD ve IgE tipinin de ayırt edilmesi önerilmektedir.) •Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10 •İdrar M proteini <500 mg/24 saat •Hiçbir MM tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması ve amiloidozun eşlik etmemesi
SMM
•Serum M proteini ≥ 3 g/dl veya •İdrar M proteini ≥ 500 mg/ 24 saat ve/veya •Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60 •Amiloidozun eşlik etmemesi ve hiçbir MM tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması
MM
•Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq$%10 veya •Biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom ve • En az bir veya daha fazla MM tanımlayıcı olay (CRAB-SLiM) varlığı
Soliter Plazmasitom (Bütün kriterler karşılanmalı)
• Kemik veya yumuşak doku kökenli biyopsi ile kanıtlanmış tek plazmasitom ve • Kemik taramalarında ve görüntüleme tetkiklerinde birincil lezyon dışında ek tutulumun olmaması (Tüm vücut BT, vertebral ve pelvik MR veya PET-BT) ve • Uç organ hasarının olmaması • Kemik iliğinde klonal plazma hücre artışının olmaması • Eğer kemik iliğinde klonal plazma hücre artışı mevcutsa ve bu oran %10'un altında ise: minimal ilik tutulumu ile seyreden soliter plazmasitom tanımını kullanmak gerekmektedir.

IMWG ölçülebilir hastalığı serum M proteininin ≥ 1 g/dl olması veya 24 saat idrar M proteininin ≥ 200 mg olması veya serum etkilenen FLC düzeyinin ≥ 10 mg/dl olması (FLC oranının anormal olması şartı ile) ile tanımlamaktadır.

Ölçülebilir hastalık kriterlerini taşımayan fakat MM tanı kriterlerini sağlayan myelomlar “Nonsekretuar Myelom” olarak tanımlanmıştır. Serum M proteini < 1 gr/dl ve idrar M proteini < 200 mg/gün ve etkilenen FLC’nin < 10 mg/dl olması durumunda “Oligosekretuar Myelom”, serum ve idrar immünfiksasyonu negatif ve serum serbest hafif zincir oranı normal olması “Gerçek Nonsekretuar Myelom” olarak tanımlanmaktadır (36,38).

MM’nin %20’si serum veya idrarda immünoglobulin ağır zincirinden yoksun hafif zincir ile karakterize olup “Hafif Zincir Myelom” olarak tanımlanmakta ve bu hastaların 1/3’ünde serum kreatinin ≥ 2 mg/dl olduğu görülmektedir.

2.6. Evreleme ve Prognoz

2005 yılında serum albümin ve $\beta 2$ -mikroglobulin prognostik faktörleri kullanılarak ISS oluşturulmuştur (13). IMWG ISS’ye SA ve serum LDH’yi ekleyerek R-ISS’yi geliştirmiştir (Tablo 4) (5). R-ISS’de sadece en sık izlenen üç yüksek risk SA kullanılmaktadır. Mayo Clinic mSMART risk sınıflandırmasında ise SA daha ayrıntılı olarak belirtilmiştir (Tablo 5) (39).

Tablo 4. ISS ve R-ISS evreleme sistemi

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)
I. Serum $\beta 2$-M <3.5 mg/l ve serum albümini ≥ 3.5 g/dl II. ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması III. Serum $\beta 2$-M ≥ 5.5 mg/l ISS'ye göre ortanca genel sağkalım ISS evre I: 62 ay ISS evre II: 44 ay ISS evre III: 29 ay	I. ISS evre I ($\beta 2$-M <3.5 mg/l ve serum albümini ≥ 3.5 g/dl) ve normal LDH, anormal FISH yok II. R-ISS evre I veya III olmadığına III. Serum $\beta 2$-M >5.5 mg/l ve yüksek serum LDH veya anormal FISH: t (4;14), t (14; 20) veya 17p delesyonu varlığı R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalım R-ISS evre I: Ortanca sağkalıma erişilememiş R-ISS evre II: 83 ay R-ISS evre III: 43 ay

Tablo 5. MM için Mayo risk sınıflandırması

Standart Risk
Trizomiler
T(11,14)
T(6,14)
Yüksek Risk
T(4;14)
T(14;16)
T(14;20)
Del(17p)
Gain(1q)

2.7. Tedavi

Günümüzde MM'de sağkalımın yeni tedavilerin kullanıma girmesiyle 10 yıla yaklaştığı görülmektedir (7). Talidomid ve lenalidomidin ardından 3. nesil immünmodülatör ilaç (İMİD) olan pomalidomid, bortezomib sonrasında geliştirilen

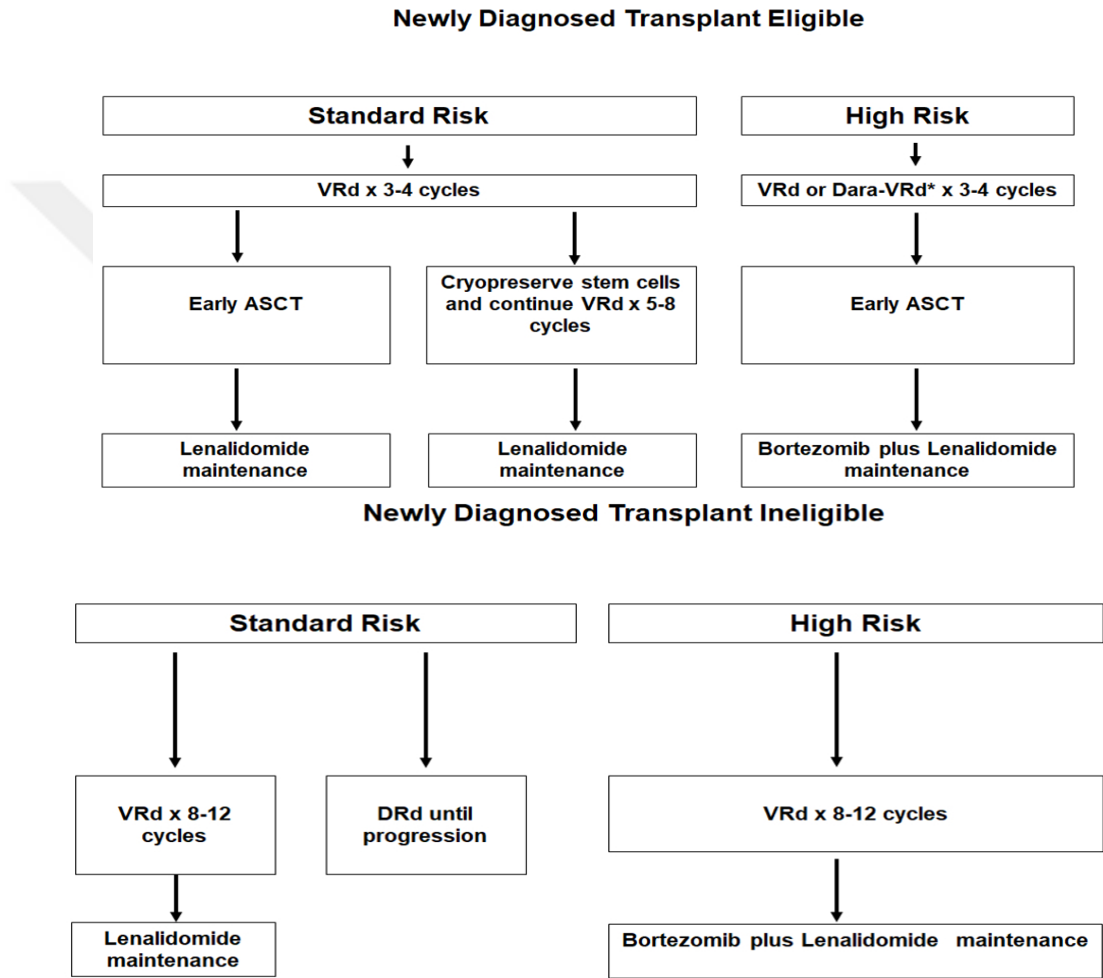
proteozom inhibitörü (Pİ); karfilzomib ve iksazomib, histon deasetilaz inhibitörü olan panobinostat ve monoklonal antikorlar; elotuzumab, isatuksimab, daratumumab etkin olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 6) (3).

Tablo 6. MM tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar

Ajan	Başlangıç dozu	Etki Mekanizması	Yan Etkileri
Talidomid	Her 4 haftada bir 1-28 günlerde oral 50-200 mg	Sereblon'a bağlanır ve sereblon E3 ligazı aktive eder	Sedasyon; yorgunluk, deri döküntüsü, bradikardi, periferik nöropati, kabızlık, derin ven trombozu, teratojenite
Bortezomib	1.3mg/m ² subkutan olarak 28 günde bir 1, 8, 15, 22. günlerde	Doğrudan 20S proteozom kompleksine bağlanarak hücrelerde ubikuitin-proteozom katalitik yolunu inhibe eder	Gastrointestinal, geçici sitopeniler, yorgunluk ve periferik nöropati
Lenalidomid	Her 28 günde bir 1-21 günlerde oral 25 mg	Talidomid ile aynı	Yorgunluk, döküntü, trombositopeni, nötropeni, derin ven trombozu, ishal, bacak krampları, teratojenite
Pomalidomid	Her 28 günde bir 1-21 günlerde oral 4 mg	Talidomid ile aynı	Yorgunluk, döküntü, trombositopeni, nötropeni derin ven trombozu, teratojenite
Karfilzomib	Her 28 günde bir gün 1, 2, 8, 9, 15, 16. günlerde 27 mg/m ² intravenöz	Proteozom inhibitörü	Gastrointestinal, hipokalemi, hipertansiyon, dispne
İksazomib	Her 4 haftada 1 1, 8, 15. günlerde oral 4mg	Proteozom inhibitörü	En sık hematolojik yan etkisi trombositopenidir. Nadir olarak bulantı, kusma, ishal, cilt döküntüsü, kabızlık, periferik nöropati, ödem görülebilir
Daratumumab	16 mg/kg intravenöz olarak haftalık × 8 hafta, 2 haftada bir × 16 hafta, daha sonra ayda bir	CD38'i hedefleyen monoklonal antikor	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, yorgunluk, anemi, bulantı
Elotuzumab	10 mg/kg intravenöz olarak haftalık × 8 hafta ve ardından 2 haftada bir	Lenfositik aktivasyon molekülü F7 (SLAMF7)'yi hedefleyen monoklonal antikor	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, yorgunluk, enfeksiyonlar
Panobinostat	3 hafta haftada iki kez 20 mg oral, bir hafta ara	Pan-deasetilaz inhibitörü	İshal, trombositopeni, yorgunluk

2.7.1. Yeni Tanı MM'nin Tedavisi

Yeni tanı MM'nin tedavisinin yaklaşımının belirleyen iki ana faktör, OHKHN'ye uygunluk ve risk sınıflandırmasıdır. OHKHN için uygunluk yaş, performans durumu ve komorbiditelerle belirlenmektedir. Genel olarak tedavinin aşamaları indüksiyon tedavisi, OHKHN (uygunsa) ve idame tedavisi olarak belirlenmiştir (40,41) (Şekil 2).



Şekil 2. MM'nin tedavisi

Yeni tanı alan nakil için uygun olan ve olmayan MM hastalarında tedavi yaklaşımı.

Kısaltmalar: OHKHN, otolog hematopoetik kök hücre nakli; Dara-VRd, daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon; DRd, daratumumab, lenalidomid, deksametazon; VRd, bortezomib, lenalidomid, deksametazon

OHKHN'ye Uygun Hastalarda Başlangıç Tedavisi

OHKHN için uygun olan hastalarda 3-4 siklus remisyon indüksiyon tedavisi ve ardından kök hücre nakli önerilmektedir (Şekil 2).

OHKHN adayı hastalar için en sık tercih edilen başlangıç tedavisi bortezomib, lenalidomid, deksametazon kombinasyonudur (VRd). VRd uzun yıllardır kullanılan ve iyi tolere edilebilen bir rejim olup yüksek genel ve tam yanıt oranlarına sahiptir. Southwest Oncology Group (SWOG) randomize kontrollü çalışmasında VRd, lenalidomid-deksametazon (Rd) ile karşılaştırıldığında daha uzun OS ve progresyonsuz sağkalım (PFS) sağladığı gösterilmiştir (42).

Yeni tanı MM'de OS ve PFS'yi etkileyen diğer bir tedavi alternatifi daratumumab, lenalidomid ve deksametazon (DRd) kombinasyon tedavisidir. Aynı zamanda Randomize faz II çalışmasında VRd rejimine daratumumab eklenmesinin (Dara-VRd) tedaviye yanıtın derinliğini artırdığını ve VRd'ye kıyasla PFS'yi uzattığı gösterilmiştir (43). Bu veriler ışığında yüksek riskli hastalarda başlangıç tedavisi olarak Dara-VRd kullanımı önerilmektedir (41). Cast nefropati nedeniyle akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda da VCd tercih edilmektedir (44).

OHKHN İçin Uygun Olmayan Hastalarda Başlangıç Tedavisi

OHKHN için uygun olmayan hastalarda başlangıç tedavisi için VRd'nin 8–12 siklus boyunca uygulanması, ardından idame tedavisi yapılması önerilmektedir (Şekil 2). Randomize bir çalışmada transplantasyon uygun olmayan hastalarda DRd, Rd'ye kıyasla daha uzun PFS gösterdiğinden başlangıç tedavisinde VRd yerine kullanılabilmektedir (45).

OHKHN

OHKHN, MM'de OS'yi yaklaşık 12-24 ay uzatabilmektedir (46). OHKHN'de sıklıkla melfalan (200 mg/m²) rejimi kullanılmaktadır. OHKHN'in ilk remisyonunda yapılması önerilmekle birlikte standart riskli bazı hastalarda ilk relapsa kadar ertelenebilmektedir (47). Düşük riskli olması ve en uzun remisyon süresini sağlaması sebebiyle genelde erken OHKHN tercih edilmektedir.

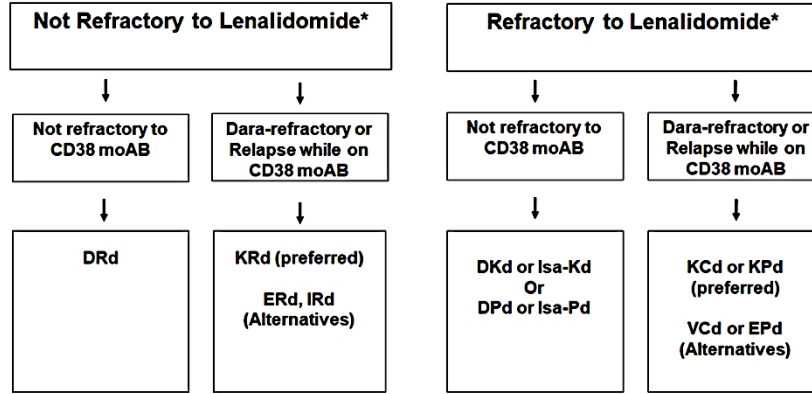
İdame Tedavi

Lenalidomidin OHKHN'i takiben kullanılmasının PFS ve OS'yi uzattığını gösteren çalışmalar sonrasında idame tedavisi olarak önerilmektedir (46). SWOG çalışması sonuçlarına göre OHKHN uygulanmamış ancak VRd gibi bir rejim ile başlangıç tedavisini tamamlamış hastalara da lenalidomid idamesi önerilmektedir (48). Yüksek riskli hastalarda lenalidomid idame tedavisinin etkisi net olarak gösterilememiştir (49). Bortezomibin, özellikle del(17p) hastalarında OS'yi uzattığı gösterilmiş olup yüksek riskli MM hastalarında bortezomib idamesi önerilmektedir (50,51). Optimum idame tedavi süresine ilişkin veriler net olamamakla birlikte progresyona kadar kullanımı uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir (39).

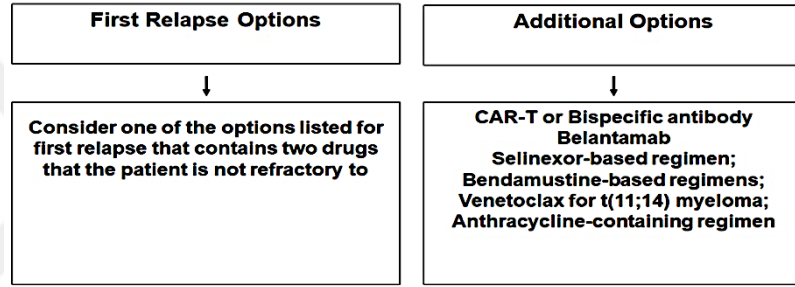
2.7.2. Relaps MM Tedavisi

Relaps hastalık daha önce tedavi ile bir yanıt elde edilen ve tedavisiz bir dönem sonrasında tekrar tedavi gereksinimi oluşması durumu olarak tanımlanmaktadır (52). Tedavi sonrası ilk relaps genellikle tanı anından yaklaşık 3–4 yıl sonra görülmektedir (53). Relaps vakalarda tedavi seçimi hastanın yaşı, performans durumu, komorbiditesi, öncesinde hangi tedavinin uygulandığına, önceki tedavilerin etkinliğine, son tedavi üzerinden geçen zamana ve sitogenetik risk faktörlerine göre değerlendirilmektedir. OHKHN için uygun hastalara daha önce nakil yapılmamışsa veya ilk OHKHN ile uzun süreli bir remisyon sağlanmışsa, ilk relapsda OHKHN yapılabilir. Her relapsta, hastanın dirençli olmadığı en az iki yeni ilacı içeren üçlü bir rejim planlanması uygundur (Şekil 3) (41).

First Relapse



Second and subsequent relapse



Şekil 3. Relaps MM tedavisi

İlk relapsda ve ikinci veya ileri relapslarda MM tedavi yaklaşımı.

Kısaltmalar: DRd, daratumumab, lenalidomid, deksametazon; KRd, karfilzomib, lenalidomid, deksametazon; ERd, Elotuzumab, lenalidomid, deksametazon; IRd, iksazomib, lenalidomid, deksametazon; DKd, daratumumab, karfilzomib, deksametazon; Isa-Kd, isatuksimab, karfilzomib, deksametazon; DPd, daratumumab, pomalidomid, deksametazon; Isa-Pd, isatuximab, pomalidomid, deksametazon; KCd, karfilzomib, siklofosamid, deksametazon; KPd, karfilzomib, pomalidomid, VCD, bortezomib, siklofosamid, deksametazon; EPd, Elotuzumab, pomalidomid, deksametazon; CAR-T, Kimerik Antijen Reseptörü-T hücre tedavisi

İlk Relaps Tedavisi

Tedavi bittikten 6-12 aydan uzun sürede relaps gelişmişse öncesinde kullanılan ilaçlar ilk relapsda yeniden kullanılabilirler. İlk relapsda lenalidomide

refrakter olmayan hastalarda DRd, lenalidomide refrakter hastalarda DKd veya Isa-Kd önerilmektedir. Ancak hasta CD38 monoklonal antikor tedavisine dirençli ise lenalidomide refrakter olmayan hastalarda KRd, lenalidomide refrakter hastalarda KCd veya KPd kullanılması uygun olur (Şekil 3) (41).

İkinci ve ileri Relapsların Tedavisi

İkinci ve ileri relapslarda hastanın dirençli olmadığı en az iki yeni ajanı içeren, ilk relapsda önerilen üçlü rejimlerden biri verilebilmektedir. Tüm tedavilere dirençli olan relapslarda ek seçenekler olarak CAR-T hücre veya bispesifik antikor tedavisi, VCd veya KCd gibi alkilize içeren rejimler, intravenöz melfalan, bendamustin bazlı rejimler ve çoklu ilaç kemoterapi rejimleri kullanılabilir. Ayrıca ileri relapslarda genç yüksek riskli hastalarda allojenik kök hücre nakli yapılabilirken ve MM'nin t(11;14) alt tipinde venetoklaks kullanımı etkin olabilmektedir (Şekil 3) (54,55).

2.8. Tedaviye Yanıt

IMWG yeni tedavi yanıt kategorilerini aşağıdaki gibi belirtmiştir (Tablo 11) (56).

Tablo 7. IMWG tedavi yanıt kriterleri

Tam yanıt (TY)	Serum ve idrarda negatif immünfiksasyon, herhangi bir yumuşak doku plazmasitomunun kaybolması ve kemik iliğinde $\leq\%5$ plazma hücresi olması
Mükemmel tam yanıt (mTY)	TY'ye ek olarak; Normal FLC oranı ve immünflorasan ya da immünohistokimya ile kemik iliğinde klonal hücre olmaması
Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY)	Serum ve idrarda immünfiksasyon ile saptanabilen; ancak elektroforez ile saptanamayan M proteini varlığı ya da Serum M proteininde $\geq\%90$ azalmaya ek olarak idrar M proteini düzeyinin <100 mg/24saat olması
Kısmi yanıt (KY)	Serum M proteininde $\geq\%50$ azalma ve 24 saatlik idrar M proteininde $\geq\%90$ azalma ya da <200 mg/24saat olması Eğer serum ve idrar M proteini ölçülemiyorsa serum FLC düzeyleri arasındaki farkta $\geq\%50$ azalma Eğer hem serum ve idrar M proteini hem de serum FLC ölçülemiyorsa kemik iliği plazma hücre oranında $\geq\%50$ azalma (başlangıç kemik iliği plazma hücresi oranı $\geq\%30$ olmalı) Başlangıçta yumuşak doku plazmasitomları varsa boyutlarında $\geq\%50$ azalma
Minimal Yanıt (MY)	Serum M proteininde $\geq\%25$ -49 azalma olması veya 24 saatlik idrar M proteininde $\%50$ -90 arasında azalma olması Başlangıçta yumuşak doku plazmasitomları varsa boyutlarında $\geq\%50$ azalma
Stabil hastalık (SH)	TY, mTY, ÇİKY ve KY yanıt kriterlerini karşılamaması Aşağıdakilerden herhangi birini veya daha fazlasını gerektirir; Serum M bileşeni artışı ve/veya (mutlak artış >0.5 g/dl olmalıdır) İdrar M bileşeni artışı ve/veya (mutlak artış >200 mg/24 saat olmalıdır)
Progresif Hastalık (PH)	Ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyi olmayan hastalarda: FLC seviyeleri arasındaki fark >10 mg mutlak artış Kemik iliği plazma hücre yüzdesi $\geq\%10$ mutlak artış Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişimi veya mevcut kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda artış Hiperkalsemi gelişmesi (düzeltilmiş serum kalsiyum >11.5 mg/dl)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 2008-2022 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında MM tanısı ile izlenen ve birinci basamak tedavide VD veya VCD kemoterapi rejimlerinden birini alan 264 hasta dahil edildi.

Hastaların dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak

2. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalında 2008–2022 yılları arasında MM tanısı alan ve birinci basamakta VD veya VCD tedavilerinden birini almış olmak

3. Belirlenen tarihler arasında hastaların tanı anındaki ve tedavi sonrasındaki klinik verilerine ulaşılabilir olmak

Hastaların dosyaları retrospektif olarak hastane veri tabanında incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından cinsiyet, yaş, birinci basamakta aldıkları tedavi, tanıdaki laboratuvar değerleri (hemoglobin, kreatinin, albumin, total protein, kalsiyum, β -2 mikroglobulin, LDH, sedimantasyon ve IgG, IgA, IgM, FLC düzeyleri), kemik iliği plazma hücre oranları, genetik değerlendirmeleri ve OS verileri toplandı. Bu verilerle hastaların ISS ve R-ISS evrelemeleri, SLiM-CRAB bulguları, Mayo risk sınıflamasına göre yüksek riskli olup olmaması ve IMWG tedavi yanıt kriterlerine göre tedavi yanıtları değerlendirildi.

OS: Hastanın tanı aldığı tarihten herhangi bir sebeble ölümüne kadar geçen süre olarak tanımlandı. Yaşayan hastalarda ise tanı tarihinden son takip tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, ölçümsel değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verildi. Genel

sağkalım süresini etkileyen faktörler log rank testi ile incelendi; sağkalım hızları Kaplan–Meier sağkalım analizi ile hesaplandı. Sağkalım sürelerinin ortanca değerleri %95 güven aralığı ile birlikte sunuldu. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Dağılımları

Çalışmamızdaki 264 hastanın 151'i (%57) erkek, 113'ü (%43) kadın olup erkek kadın oranı 1.34 olarak saptandı. Hastaların 134'ü (%51) 65 yaş altındayken, 130'u (%49) 65 yaş üstünde idi. Hastaların tanı anındaki en küçük yaş 32, en büyük yaş 90 olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması 64 ± 12 yıl ortanca yaş 64 yıl olarak izlendi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri aşağıda tanımlandı (Tablo 8).

Tablo 8. Tanı anındaki laboratuvar değerleri

Parametre	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Min-Maks
Hemoglobin (g/dl)	10.45 $\pm$ 2	10.3	5.8-15.9
Kreatin (mg/dl)	1.35 $\pm$ 1.23	0.96	0.4-11.6
Kalsiyum (mg/dl)	10.09 $\pm$ 1	9.8	7-17
Sedimetasyon (mm/sa)	64.47 $\pm$ 41	67.1	2-140
Albümin (g/dl)	3.52 $\pm$ 0.7	3.6	1.4-5.2
Total Protein (g/dl)	8.86 $\pm$ 2	8.4	4.5-16.6
β -2mikroglobulin (mg/l)	6.9 $\pm$ 6	4.9	1.3-33.5
LDH (u/l)	203.4 $\pm$ 102	177	61-689
Serum IG (g/dl)	3.49 $\pm$ 2	3.2	0.5-12
Serum FLC (mg/l)	9015.8 $\pm$ 6776	8080	845-33700

Çalışmamızda SLiM-CRAB bulgularına bakıldığında 152 (%31) hastada kemik iliği plazma hücre oranı >60 , 21 (%8) hastada etkilenen/etkilenmeyen serum FLC oranı ≥ 100 , 195 (%75) hastada kemik lezyonu, 50 (%19) hastada serum kalsiyumu >11 mg/dl, 63 (%24) hastada serum kreatini >2 mg/dl ve 158 (%60) hastada hemoglobin düzeyi <10 g/dl saptandı.

ISS ve R-ISS'de kullandığımız prognostik faktörlere bakıldığında β -2 mikroglobulin 73 (%28) hastada <3.5 mg/l, 71 (%27) hastada 3.5-5.5 mg/dl, 120

(%45) hastada >5.5 mg/l, LDH 46 (%17) hastada yüksek düzeyde, albümin 101 (%38) hastada <3.5 mg/dl ve yüksek riskli SA 17 (%9) hastada saptandı.

Hastaların 73'ü (%28) birinci basamak tedavide VD alırken, 191'inin (%72) VCD aldığı görüldü. Birinci basamak tedavi yanıtları değerlendirildiğinde hastaların 57'si (%22) tam yanıt (TY), 17'si (%7) çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY), 48'i (%18) kısmi yanıt (KY), 32'si (%12) minimal yanıt (MY), 13'ü (%6) stabil hastalık (SH) ve 94'ü (%36) progresif hastalık (PH) ile uyumlu bulundu. Hastaların 64'üne (%24) OHKHN için uygun bulunarak nakil yapıldı. Bu hastalar OHKHN sonrası tedavi yanıtı için değerlendirildiğinde 21'i (%37) TY, 6'sı (%11) ÇİKY, 7'si (%12) KY, 4'ü (%7) MY, 2'si (%3) SH ve 17'si (%30) PH ile uyumlu bulundu.

Hastalar ISS ve R-ISS'ye göre iki farklı evreleme yapıldı. ISS'ye göre hastaların 63'ü (%24) evre I, 80'i (%30) evre II ve 121'i (%46) evre III idi. R-ISS'ye göre hastaların 58'i (%22) evre I, 171'i (%65) evre II ve 35'i (%13) evre III olarak saptandı.

Hastaların M proteini tipleri incelendiğinde en sık %31 oranıyla IgG Kappa olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. M proteini tipleri

Alt tip	Sayı (n)	Yüzde (%)
IgG Kappa	81	31
IgG Lambda	66	25
IgA Kappa	29	11
IgA Lambda	26	10
Hafif Zincir Kappa	27	10
Hafif Zincir Lambda	11	4
Nonsekretuar	24	9

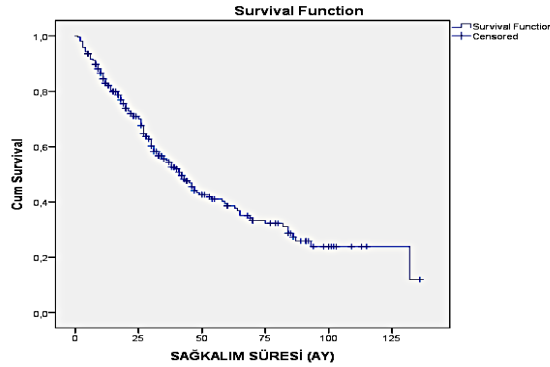
4.2. Sağkalım Analizleri

Çalışma bitiminde 123 (%47) hasta hayattaydı. Tüm hastaların ortalama OS 59.12 ± 4 ay, ortanca OS 42 ± 4 ay olarak hesaplandı (Şekil 4) (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm hastaların genel sağkalım analizi

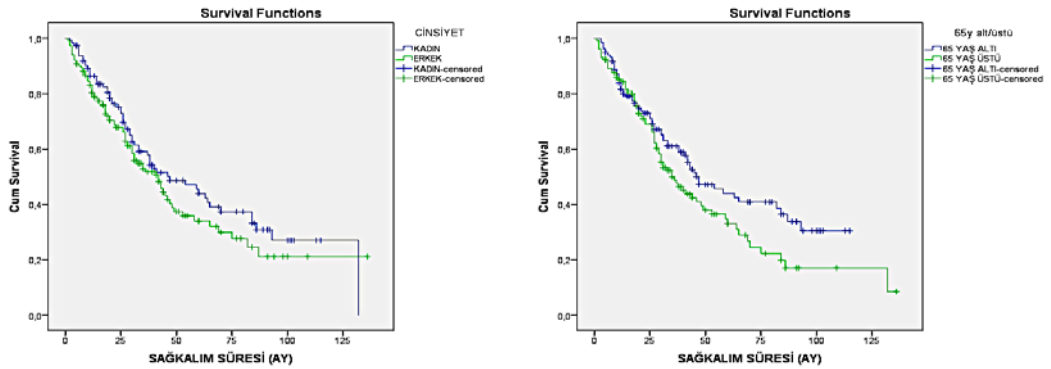
Sayı (n)	Ölüm (n)	Yüzde (%)	Ortalama OS± SS	95% CI*	Ortanca OS±SS*	95% CI
264	141	53	59.12±4	52.005- 66.40	42±4	34.82- 49.19

*CI: Güvenlik Aralığı *SS: Standart Sapma



Şekil 4. Tüm hastaların genel sağkalımı

Cinsiyetin OS üzerine etkisi değerlendirildiğinde OS açısından erkeklerle kadınlar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.206$). Yaşın OS üzerine etkisi değerlendirildiğinde >65 yaş hastalar ile <65 yaş hastalar arasında OS açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.069$) (Şekil 5) (Tablo 11).

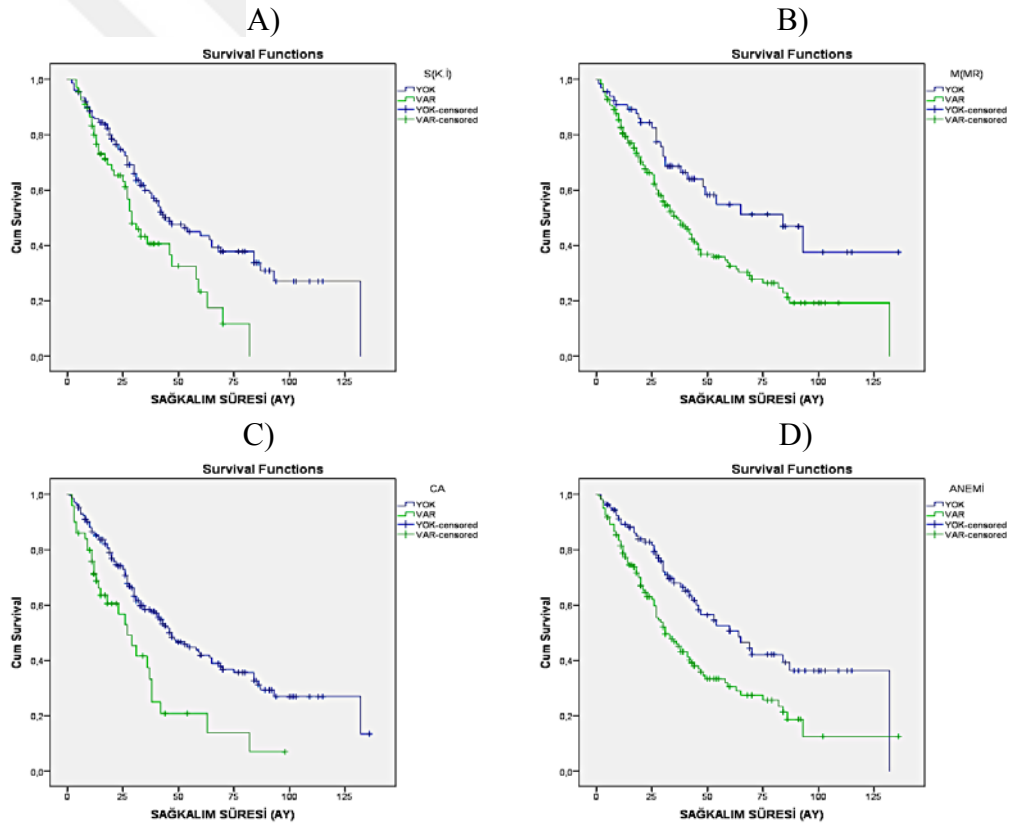


Şekil 5. Cinsiyet ve yaşın OS üzerine etkisi

Tablo 11. Hastaların demografik özelliklerinin sağkalım analizi

Değişken		Yüzde (%)	Sayı (n)	Genel Sağkalım (ay) (%95 CI)	P değeri
Cinsiyet	Kadın	43	113	47 (29.6-64.4)	0.206
	Erkek	57	151	42 (31.5-52.5)	
Yaş	<65 Yaş	51	134	46 (31.77-60.21)	0.069
	>65 Yaş	49	130	35 (25.88-44.11)	

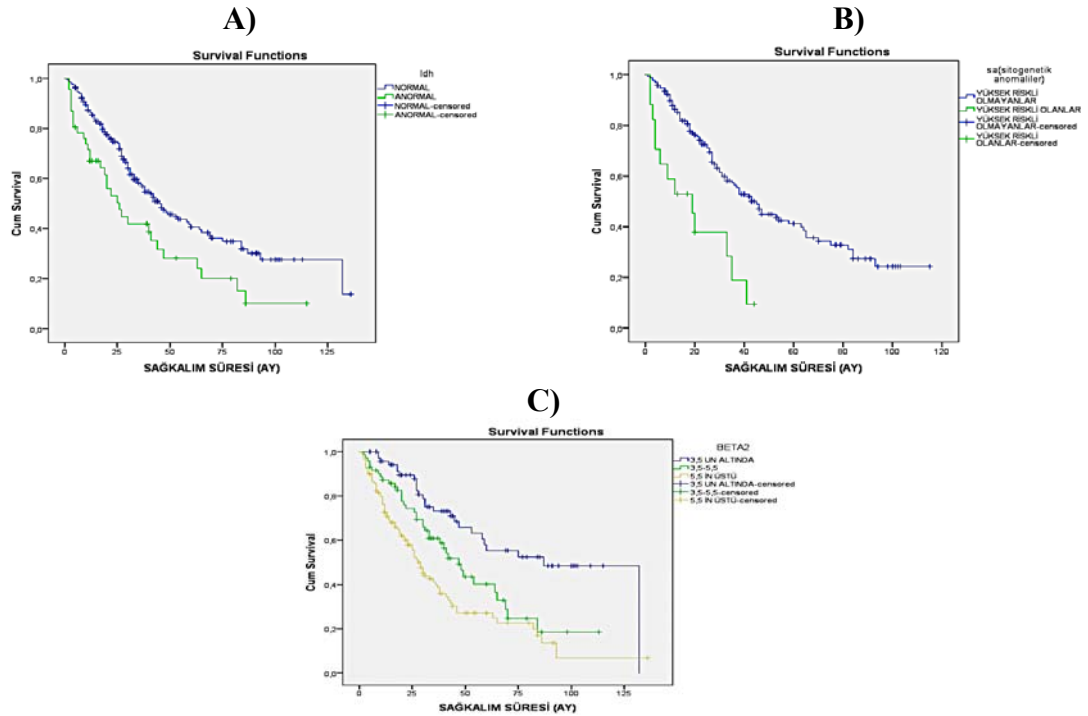
Hastalarda MM tanımlayıcı olayların (SLiM-CRAB) OS üzerine etkisi değerlendirildiğinde, kemik iliği plazma hücre oranı >%60, kemik lezyonu, hiperkalsemi ve hemoglobini <10 gr/dl olanlarda OS anlamlı olarak daha kısa saptandı (sırasıyla p=0.004, p=0.002, p>0.001, p=0.001) (Şekil 6) (Tablo 12).

**Şekil 6.** SLiM-CRAB bulgularının OS üzerine etkisi

Tablo 12. MM tanımlayıcı olaylara göre sağkalım analizi

Değişken		Yüzde (%)	Sayı (n)	Genel Sağkalım (ay) (%95 CI)	P değeri
Kalsiyum (mg/dl)	<11	81	214	46 (36.69-55.30)	<0.001
	>11	19	50	27 (18.22-35.77)	
Kreatin (mg/dl)	<2	76	201	46 (37.79-54.20)	0.055
	>2	24	63	31 (22.66-39.34)	
Hemoglobin (g/dl)	>10	40	106	31 (23.32-38.67)	0.001
	<10	60	158	64 (42-85.99)	
Kemik tutulumu	Yok	25	66	84 (49.83-118.16)	0.002
	Var	75	195	36 (27.96-44.03)	
Kemik İliği Plazma Hücre Oranı	< %60	69	152	44 (32.7-55.29)	0.004
	> %60	31	69	29 (22.89-35.11)	
Serum FLC Oranı	<100	92	243	41 (32.82-49.17)	0.44
	>100	8	21	84 (NA)	

ISS ve R-ISS’de kullandığımız albümin, β -2 mikroglobulin, LDH ve SA’nın OS üzerine etkisi değerlendirildiğinde LDH yüksek ve yüksek riskli SA olanlarda OS anlamlı olarak daha kısa saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$). Hastalar β -2 mikroglobulin seviyelerine göre OS açısından değerlendirildiğinde <3.5 mg/L olanlarda OS en uzun iken, >5.5 mg/L olanlarda OS en kısa saptandı ($p<0.001$) (Şekil 7) (Tablo 13).

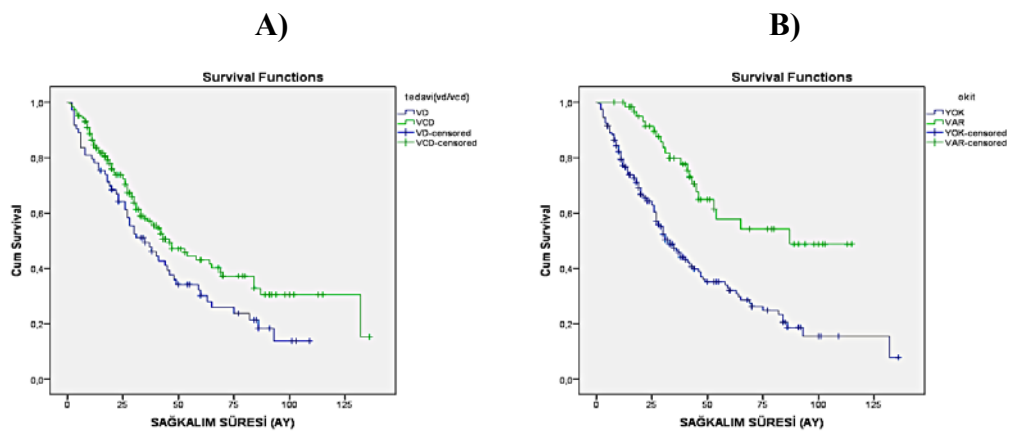


Şekil 7. Prognostik faktörlerin OS üzerine etkisi

Tablo 13. Prognostik faktörlere göre sağkalım analizi

Değişken		Yüzde (%)	Sayı (n)	Genel Sağkalım (ay) (%95 CI)	P değeri
β-2 mikroglobulin (mg/l)	<3.5 mg/L	28	73	87 (66.67-107.32)	<0.001
	3.5-5.5 mg/L	27	71	47 (37.46-56.53)	
	>5.5 mg/L	45	120	28 (22.95-33.04)	
LDH	Normal	83	218	45 (34.89-55.10)	0.002
	Yüksek	17	46	26 (16.24-35.75)	
Albümin (g/dl)	>3.5	62	163	46 (34.41-57.58)	0.05
	<3.5	38	101	33 (23.89-42.10)	
SA	Yüksek riskli olanlar	9	17	19 (6.15-31.84)	<0.001
	Yüksek riskli olmayanlar	91	170	43 (34.85-51.14)	

Birinci basamak tedavide VD ile VCD alan hastalar karşılaştırıldığında, VCD alan hastalarda OS daha uzun saptandı (p=0.035). OHKHN yapılan ve yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında nakil yapılan hastalarda OS daha uzun saptandı (p<0.001) (Şekil 8) (Tablo 14).

**Şekil 8.** Hastaların aldıkları tedavilerin OS üzerine etkisi

Tablo 14. Hastaların aldıkları tedavilere göre sağkalım analizi

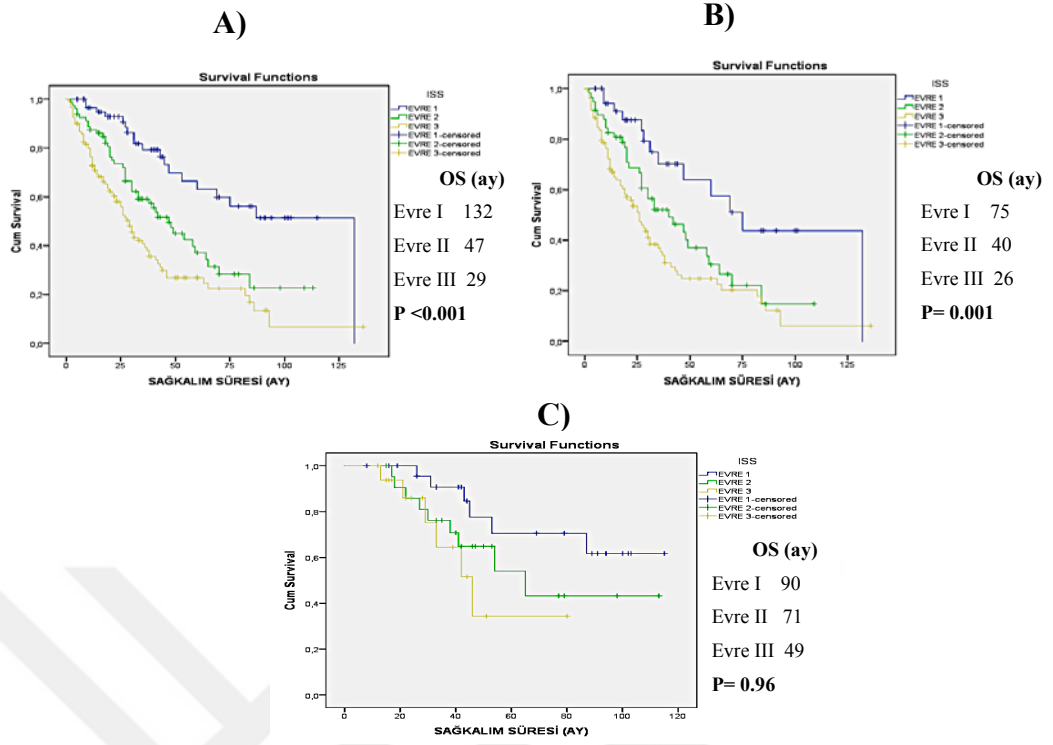
Değişken		Yüzde (%)	Sayı (n)	Genel Sağkalım (ay) (%95 CI)	P değeri
Tedavi	VD	28	73	35 (22.19-47.8)	0.035
	VCD	72	191	46 (33.55-58.44)	
OHKHN	Yok	76	200	33 (26.4-39.59)	<0.001
	Var	24	64	87 (66.45-90.1)	

ISS ve R-ISS'nin evrelerine göre OS değerlendirildiğinde hem ISS hem de R-ISS evre I hastalarda OS evre II ve III'e göre daha uzundu ($p<0.001$). ISS evre III deki hastaların bir kısmı, R-ISS'de yüksek riskli SA ve LDH yüksekliği ile değerlendirildiğinde evre II olarak saptandı. Dolayısıyla R-ISS evre III'de OS evre II'ye göre daha kısaydı ($p<0.001$) (Tablo 15) (Şekil 9, Şekil 10).

Tablo 15. ISS ve R-ISS'ye göre sağkalım analizleri

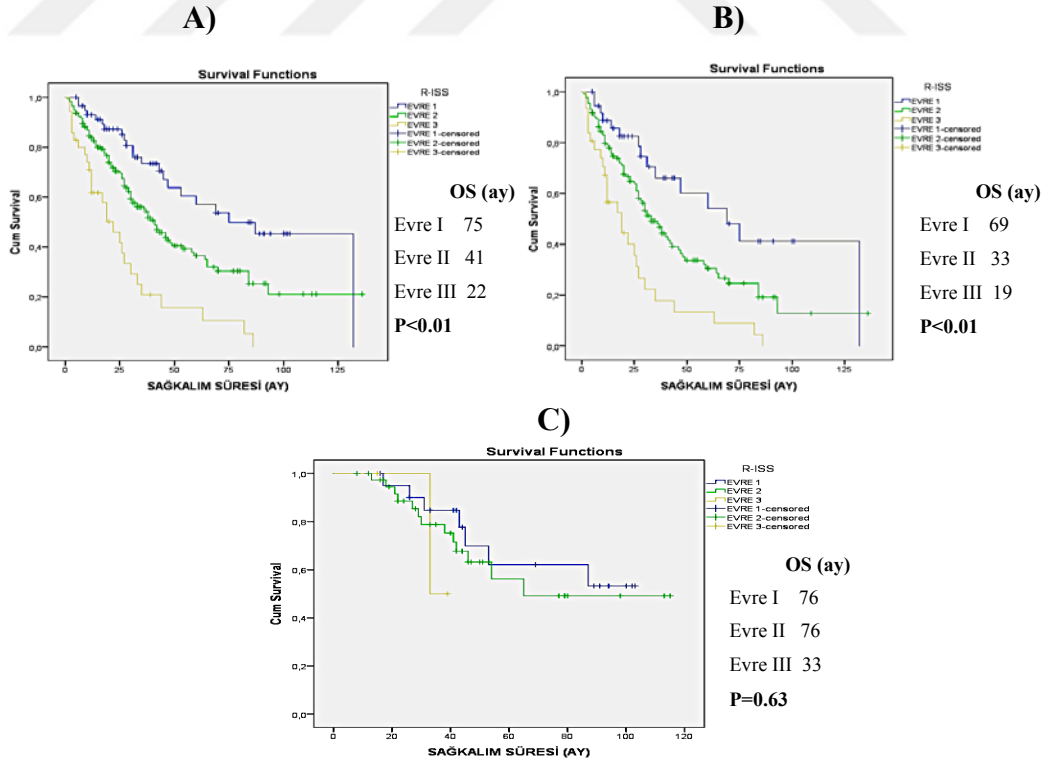
	Evre	Yüzde (%)	Sayı (n)	Genel Sağkalım (ay) (%95 CI)	P değeri	P değeri
ISS	Evre I	24	63	132 (NA)	I ve II	0.001
	Evre II	30	80	47 (33.9-60.1)	<0.001 I ve III	<0.001
	Evre III	46	121	29 (24.4-33.6)	II ve III	0.010
R-ISS	Evre I	22	58	75 (66-108)	I ve II	0.005
	Evre II	65	171	41 (32.9-49.2)	<0.001 I ve III	<0.001
	Evre III	13	35	22 (7.8-30.2)	II ve III	<0.001

Hastalar OHKHN yapılan ve yapılmayan hastalar olarak ISS ve R-ISS'ye göre OS değerlendirildiğinde iki evreleme sisteminde de OHKHN yapılmayanlarda evreler arasında anlamlı fark saptanırken (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$), OHKHN yapılanlarda evreler arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.96$, $p=0.63$) (Şekil 9, Şekil 10).



Şekil 9. ISS'ye göre genel sağkalımların değerlendirilmesi

A) Tüm hastalar, B) OHKHN yapılmayanlar, C) OHKHN yapılanlar



Şekil 10. R-ISS'ye göre genel sağkalımların değerlendirilmesi

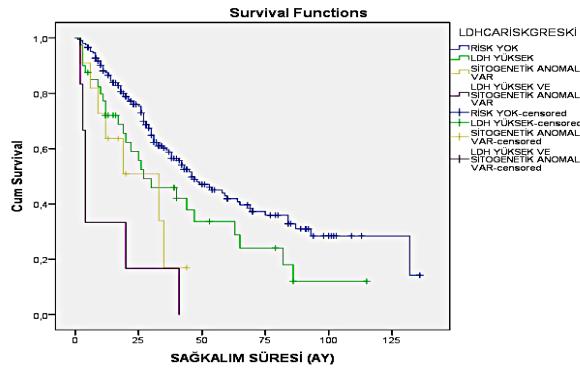
A) Tüm hastalar, B) OHKHN yapılmayanlar, C) OHKHN yapılanlar

OHKHN yapılmayan hastalarda iki evreleme sisteminde de evre I'de OS evre II ve III göre daha uzun saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$). Ek olarak OHKHN yapılmayan hastalarda ISS evre II ile evre III arasında anlamlı fark yokken R-ISS evre III'de OS evre II'e göre daha kısaydı (sırasıyla $p=0.074$, $p>0.001$) (Tablo 16).

Tablo 16. ISS ve R-ISS'de evreler arasındaki OS farklarının p değeri

Şekil	I ve II	I ve III	II ve III	I, II ve III
9A	0.001	<0.001	0.01	<0.001
9B	0.014	<0.001	0.074	0.001
9C	0.146	0.025	0.437	0.096
10A	0.005	<0.001	<0.001	<0.001
10B	0.034	<0.001	0.001	<0.001
10C	0.52	0.32	0.59	0.63

Evreleme sistemlerinden bağımsız olarak hastalar LDH yüksek ve/veya yüksek riskli SA olup olmamasına göre 4 grupta incelenerek OS analizi yapıldı. Yüksek riskli SA ve LDH yüksekliği olanlarda anlamlı olarak OS daha kısa saptandı ($p<0.001$). Grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark saptanmamış olup LDH yüksekliğinin yüksek riskli SA'yı temsil ettiği görülmüştür ($p=0.36$) (Şekil 11) (Tablo 17).



Şekil 11. LDH yüksekliği ve/veya yüksek riskli SA olan hastaların sağkalım analizi

Tablo 17. LDH yüksekliği ve/veya yüksek riskli SA olan hastaların OS'lerin değerlendirilmesi

Grup	Sayı (n)	Genel Sağkalım (ay) (%95 CI)	P değeri	P değeri (her grubun karşılaştırılması)
Risk Yok (1)	207	46 (34.38-57.61)	<0.001	1 ve 2 0.02
LDH Yüksek (2)	40	27 (8.33-45.66)		1 ve 3 0.013
Yüksek Riskli SA (3)	11	33 (8.62-57.38)		1 ve 4 <0.001
LDH Yüksek ve Yüksek Riskli SA (4)	6	4 (2.86-5.13)		2 ve 3 0.36
				2 ve 4 0.006
				3 ve 4 0.18

ISS ve R-ISS evreleri prognostik faktörler olan LDH ve SA'ya göre değerlendirildi. R-ISS evre II hastaları LDH yüksekliği ve yüksek riskli SA varlığına göre beş alt gruba ayrılarak OS'leri değerlendirildiğinde 2 risk faktörlü ISS evre II (iv) grubunun risk faktörsüz ISS evre II (ii) ve risk faktörsüz ISS evre III (v) grubuna göre OS'si daha kısa saptandı (sırasıyla p=0.001, p=0.033). Dolayısıyla LDH yüksekliği ve yüksek riskli SA varlığı OS açısından, ISS de tanımlanan iki faktörden (albumin ve β -2 mikroglobulin) prognozu göstermede daha etkin olduğu görüldü (Tablo 18 ve 19).

Tablo 18. ISS ve R-ISS evrelerinin prognostik faktörlere göre dağılımı

ISS evresi Sayı (n) (%)	Risk faktörü	Sayı (n) (%)	OS (ay)	R-ISS evresi Sayı (n) (%)
I 63 (%24) 132	Risk yok	58 (%22)	87	I 58 (%22)
	LDH	3 (% 1)	88	II 171 (%65)
	SA	2 (%0.75)	33	
	LDH ve SA	0	-	
II 80 (%30) 47	Risk yok	64 (%25)	49	
	LDH	12 (%4)	47	
	SA	0	-	
	LDH ve SA	4 (%1.5)	4	
III 121 (%46) 29	Risk yok	86 (%33)	31	
	LDH	25 (%9.5)	22	III 35 (%13)
	SA	8 (%3)	19	
	LDH ve SA	2 (%0.75)	4	

*LDH laktat dehidrojenazın yüksekliği, SA sitogenetik anomaliler (t(4,14), t(14,16) veya del(17p))

Tablo 19. R-ISS evre II'nin beş alt grubunun OS analizi

Grup	Sayı (n)	Genel Sağkalım (ay) (%95 CI)	P değeri	P değeri
1 risk faktörlü ISS evre I (i)	5	96 (65.72-128.94)	0.011	i ve ii 0.18
				i ve iii 0.27
risk faktörsüz ISS evre II (ii)	64	49 (29.1-68.89)		i ve iv 0.018
				i ve v 0.079
1 risk faktörlü ISS evre II (iii)	12	47 (24.56-69.43)		ii ve v 0.75
				ii ve iv 0.001
2 risk faktörlü ISS evre II (iv)	4	4 (0-21.64)		ii ve iii 0.12
				iii ve iv 0.019
risk faktörsüz ISS evre III (v)	86	31 (23.58-34.42)	iii ve v 0.3	
			iv ve v 0.033	

4.3. Tedavi Yanıtlarının Analizleri

Hastaların cinsiyete göre tedavi yanıtları değerlendirildiğinde kadınlarla erkekler arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.07). Yaşa göre değerlendirildiğinde 65 yaş altı hastalarda tam yanıt oranı daha yüksek saptandı (p=0.043) (Tablo 20).

Tablo 20. Cinsiyet ve yaşın tedavi yanıtları üzerine etkisi

Tedavi Yanıtı	Cinsiyet (%)		Yaş (%)	
	Kadın	Erkek	<65 yaş	>65 yaş
TY	%28	%17	%29	%15
ÇİKY	%4	%8	%7	%6
KY	%21	%16	%13	%24
MY	%11	%13	%11	%13
SH	%2	%8	%6	%4
PH	%34	%38	%34	%38
P değeri	0.07		0.043	
P değeri (genel yanıt)	0.55		0.56	

Hastaların ISS ve R-ISS evrelemelerine göre tedavi yanıt oranları değerlendirildiğinden ISS evre I'de evre II ve III'e göre TY oranı daha yüksek saptandı (p=0.03). Hastalar genel yanıt ($\geq$ KY) oranlarına göre değerlendirildiğinde ISS'de evreler (sırasıyla %57, %44, %43) arasında anlamlı fark yokken R-ISS'de evre I'in evre II ve III'e (sırasıyla %60, %41, %55) göre genel yanıt oranı daha yüksek saptandı (p=0.021) (Tablo 21).

Tablo 21. ISS ve R-ISS evrelemelerinin tedavi yanıtları üzerine etkisi

Tedavi Yanıtı	ISS (%)			R-ISS (%)		
	Evre I (n=63)	Evre II (n=80)	Evre III (n=118)	Evre I (n=58)	Evre II (n=168)	Evre III (n=35)
TY	%36	%21	%14	%38	%17	%20
ÇİKY	%5	%6	%8	%3	%8	%6
KY	%16	%17	%21	%19	%16	%29
MY	%16	%16	%8	%10	%15	%3
SH	%5	%4	%6	%4	%5	%5
PH	%22	%36	%43	%26	%39	%37
P değeri	0.03			-		
P değeri (genel yanıt)	0.164			0.021		

Hastaların ilk basamakta aldığı tedavilere göre VD, VCD ve VCD+OHKHN tedavisi alan hastalar olarak üç grubun genel yanıt oranları değerlendirildiğinde VCD+OHKHN yapılan hastalarda genel yanıt oranı daha yüksek saptandı (p=0.002). VD ile VCD arasındaki tedavi yanıt oranları ve genel yanıt oranları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.22, p=0.15) (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların aldıkları tedavilerin tedavi yanıt üzerine etkisi

Tedavi Yanıtı	VD (%) (n=73)	VCD (%) (n=126)	VCD+OHKHN (%) (n=62)
TY	%12	%15	%47
ÇİKY	%7	%5	%8
KY	%21	%21	%11
MY	%12	%12	%13
SH	%8	%6	%0
PH	%40	%41	%21
P değeri	-		
P değeri (genel yanıt)	0.002		

5. TARTIŞMA

MM kemik iliğinde anormal plazma hücre artışı ve immunglobulin veya hafif zincir aşırı üretimi nedeniyle organ hasarı ile seyreden malign bir hastalıktır. Hematolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülen malignite olup yeni tedavilerle yaşam süresi 10 yıla yaklaşırsa da halen kür edilebilen bir hastalık değildir (7). MM ile ilgili prognostik faktörler belirlenerek 2005 yılında ISS, ardından 2014 yılında R-ISS evreleme sistemleri geliştirilmiştir (4,5).

MM ileri yaş hastalığı olup, Kyle R. ve arkadaşlarının 1027 yeni tanı MM hastası ile yaptıkları bir çalışmada kadın erkek oranı 1/1.4 ve ortalama tanı yaşı 66 olarak saptanmıştır (12). Palumbo A. ve arkadaşlarının 2015 yılında 4445 MM hastasında yaptıkları çalışmada ise ortalama tanı yaşı 62, kadın erkek oranı 1/1.2 olarak izlenmiştir (5). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde ortalama tanı yaşı 64 ve kadın erkek oranı 1/1.3 olarak gözlemlendi.

2017’de Qian J. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada MM’de en sık görülen tipin IgG olduğunu belirtilmiştir (57). 2003 yılında yapılan başka bir çalışmada ise en yaygın görülen alt tip IgG Kappa olarak tanımlanmıştır (20). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde en sık izlenen monoklonal alt tip IgG Kappa olarak saptandı.

MM’de yaş önemli bir prognostik faktördür. Chretien M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 65 yaş üstü hastalarda OS 4-6 yıl, 65 yaş altı hastalarda ise OS yaklaşık 10 yıl olarak belirtilmiştir (58). 2005 yılında yapılan çalışmada ise 70 yaş üstü hastalarda genç hastalara göre OS anlamlı olarak daha kısa izlenmiştir (59). 56 hastayı içeren başka bir çalışmada ise OHKHN yapılan 70 yaş üstü ile 70 yaş altı hastalar arasında OS açısından fark gözlenmemiştir (60). Clavio M. ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada ise benzer olarak 75 yaş üstü ve 75 yaş altı hastalarda OS farklı değildi (61). Palva I. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada da 70 yaş üstü hastaların genç hastalarla OS açısından benzerlik gösterdiğini saptamıştır (62).

Bizimde çalışmamızda 65 yaş üstü hastalarda OS 35 ay, 65 yaş altı hastalarda OS 46 ay olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Son 20 yılda MM'da yeni ve daha etkili tedavilerin kullanıma girmesiyle yaşam süresi 10 yıla kadar ulaşılabilmeyle birlikte halen bazı hastalar 1-2 yıl yaşayabilmektedir. Bu heterojenite hasta ve hastalık özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Yeni tedavilerin yanı sıra, yapılan çalışmalarda hastalık biyolojisi ve direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla MM'de yeni prognostik faktörler kullanıma girmiştir (60).

Çalışmamızda SLiM-CRAB kriterlerinin OS üzerinde etkisi değerlendirildiğinde kemik iliği plazma hücre oranı $>60\%$, kemik lezyonu, hiperkalsemisi ve hemoglobini <10 gr/dl olan hastalarda kısa sağkalım izlendi. Qian J. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kemik iliği plazma oranı $\geq 30\%$, böbrek yetmezliği, hemoglobini <10 gr/dl ve hiperkalsemisi olan hastalarda OS daha kısa saptanmıştır (57). Merz M. ve arkadaşları ise kemik iliği plazma hücre oranı $>60\%$ olan hastalarda daha kısa PFS olduğunu bildirmişlerdir (63). 2022 yılında yapılan bir çalışmada ise Hb düzeyinin OS için bağımsız bir prognostik faktör olduğu izlenmiştir (64). 2016 yılında yapılan bir metaanalizde MM hastalarında kemiklerde fokal lezyonların ve yaygın infiltrasyonun olması kötü prognozla ilişkilendirmiştir (65). Yapılan diğer çalışmalarda da MM hastalarında hiperkalsemi ve böbrek yetmezliğinin hasta sağkalımı için olumsuz bir prognostik faktör olduğu ve prognozun böbrek yetmezliğinin şiddeti arttıkça kötüleştiği belirtilmiştir (66–70). Ancak bortezomib kullanımının böbrek yetmezliği olan hastalarda OS'yi uzattığı ve böbrek yetmezliğini düzelttiği izlenmiştir (71). Bizim sonuçlarımızda SLiM-CRAB kriterlerinin prognoz üzerine olumsuz etkisi literatürle uyumlu idi. Ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda literatürden farklı olarak OS açısından fark saptanmadı. Bortezomibin kullanımının böbrek yetmezliğini düzelttiğinin çalışmalarda gösterilmesi dikkate alındığında hastaların tümünün bortezomib bazlı indüksiyon tedavisi almasının OS farkının izlenmemesinde etkili olduğunu göstermekteydi.

Prognostik faktörlerin OS üzerine etkisine baktığımızda ise yüksek LDH düzeyi, yüksek riskli SA varlığı ve $\beta 2$ -mikroglobin $>5,5$ mg/l olması kısa OS ile

birliktelik göstermekteydi. MRC Myeloma IX çalışmasında t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q+ ve del (17p) SA'ların varlığı prognozu kötüleştirmekte ve kötü SA sayısı arttıkça sağkalımın daha da kısaldığı izlenmiştir (72). 2010 yılında Terpos E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yüksek LDH seviyeleri artmış tümör proliferasyon hızı, EMD ve kısa OS ile birliktelik göstermekteydi (73). Yapılan diğer çalışmalarda da yüksek LDH düzeyinin ve yüksek risk SA varlığının MM'li hastalarda sağkalım için olumsuz bir prognostik gösterge olduğu belirtilmiştir (57,64,74–76). β 2-mikroglobulin düzeyi MM'li hastalarda tümör yükünün göstergesi ve hasta sağkalımı için prognostik bir faktör olarak çalışmalarda gösterilmiştir (77–80). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak LDH yüksekliği, yüksek riskli SA varlığı ve β 2-mikroglobulin düzeyi kötü prognostik faktörler olarak izlendi.

2020 yılında Türkiye'den yapılan bir çalışmada VD ya da VCD tedavisi sonrası OHKHN yapılan 103 yeni tanı MM'de OS ve PFS, VCD alan hastalarda VD alanlara göre daha uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak VD alanlarda relaps ve mortalite oranı VCD alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek idi (81). Bizim çalışmamızda ise VD ve VCD tedavilerinin OS üzerine etkisi değerlendirildiğinde VCD alan hastalarda OS anlamlı olarak daha uzun saptandı. Bu sonuç bize OHKHN yapılan hastaların tümünün VCD almasıyla ilişkili olduğunu telkin etmekteydi.

Yeni tanı MM tedavisinde uygun hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası OHKHN yapılması OS'yi uzatmakta ve tam yanıt oranlarını artırmaktadır (82). Palumbo A. ve arkadaşları yüksek doz melfalan sonrası OHKHN ve sonrasında lenalidomid idame tedavisi alan hastalarda daha uzun OS ve PFS bildirmişlerdir (46). Çalışmamızda da OHKHN'nin literatürle benzer şekilde OS'yi uzattığı izlendi.

Tüm hastalarda ISS ve R-ISS evreleme sisteminde evre I hastalarda OS evre II ve III'e göre daha uzundu. Ancak R-ISS'de ISS'den farklı olarak LDH ve yüksek riskli SA varlığından dolayı evre III'de OS evre II'ye göre daha kısaydı. ISS evresi ile yüksek riskli SA'yı birleştiren birçok çalışmada yüksek risk SA'lı hastalarda OS daha kısa saptanmış ve yüksek riskli SA ile ISS'nin birleştirilmesinin PFS ve OS'yi tek başına ISS'den çok daha iyi öngörebileceği bildirilmiştir (72,83,84). 2014 yılında

Moreau P. ve arkadaşları ise ISS, SA ve LDH'yi içeren risk kategorileri tanımlamış yüksek riskli hastalarda düşük riskli hastalara göre OS daha kısa izlenmiştir (85). Yeni tanı MM hastalarıyla yapılan çalışmalarda da R-ISS'nin OS'ye etkisi gösterilmiştir (5,64,86). Çin'de 202 yeni tanı MM hastasıyla yapılan bir çalışmada ise ISS ve R-ISS karşılaştırılmış ve R-ISS'nin özellikle bortezomib bazlı tedavi alan ve nakil olmayan hastalarda OS'yi ISS'ye göre daha iyi öngörebildiği gösterilmiştir (87). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde hem ISS hem de R-ISS'de evre I'den evre III'e geçtikçe OS süreleri kısalıyordu. OHKHN yapılmayan hastaların OS'leri değerlendirildiğinde ise R-ISS'de evreler arasındaki farkın ISS'ye göre daha belirgin olduğu gözlemlendi. Literatüre bakıldığında çalışmamızla benzer şekilde nakil yapılmayan hastalarda R-ISS'nin ISS'den daha üstün olduğu gözlenmektedir (88–90).

OHKHN yapılan hastalarda ISS ve R-ISS'ye göre OS değerlendirildiğinde evreler arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. OHKHN yapılan evre III hastalarda OS ISS'de 49 ay, R-ISS'de 33 aydı. Bu sonuç bize nakil için uygun evre III hastalarda OHKHN yapılmasının prognozu iyileştirdiğini düşündürmekteydi. Yapılan çalışmalarda da benzer şekilde yeni ajanlarla indüksiyon tedavisi sonrasında OHKHN yapılmasının kötü prognozlu hastalarda OS'yi uzattığı ve OHKHN yapılan hastalarda ISS ve R-ISS'nin prognozu göstermede benzer olduğu belirtilmektedir (91,92). 2017 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise OHKHN'nin tedaviye yanıtı derinleştirdiği ve PFS'yi uzattığı izlenmiştir (93). Bu veriler ışığında, OHKHN'nin yüksek riskli hastalarda bile prognozu iyileştirmesinden dolayı nakil olan hastalarda ISS ve R-ISS'de evreler arasında OS açısından farkın olmadığı gözlemlendi.

R-ISS'de ISS'den farklı olarak LDH yüksekliği ve yüksek riskli SA varlığına bakıldığında R-ISS'de hastaların %65'inin evre II olduğu görüldü. R-ISS evre II hastaları LDH yüksekliği ve yüksek riskli SA varlığına göre alt gruplara ayrılıp OS'leri değerlendirildiğinde risk faktörleri olan hastaların OS'lerinin kısa olduğu izlendi. Gonzalez V. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da R-ISS evre II hastaları yüksek riskli SA varlığına göre alt gruplara ayrıldığında yüksek riskli SA'lı hastaların prognozunun daha kötü olduğu belirtilmiş ve R-ISS II grubunda yüksek riskli SA varlığının önemi vurgulanmıştır (86). Ozaki S. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise R-ISS evre II hastaları LDH yüksekliği ve yüksek riskli SA varlığına

göre değerlendirildiğinde risk faktörleri olan hastalarda OS'nin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir (92). Bu sonuçlar bize LDH yüksekliği ve yüksek riskli SA varlığının ISS de tanımlanan iki faktörden (albümin ve β -2 mikroglobulin) daha güçlü prognostik faktörler olduğunu göstermekteydi.

Çalışmamızda hastaların ISS ve R-ISS'ye göre tedavi yanıt oranları değerlendirildiğinde ISS'de TY oranı, R-ISS'de genel yanıt (>KY) oranı evre I'de evre II ve III'e göre daha yüksek saptandı. Ozaki S. ve arkadaşları yaptığı çalışmada da R-ISS'de genel yanıt (>KY), ISS'de derin yanıt (>TY) oranının evre I'de daha yüksek olduğunu belirtmektedir (92). Tedavi yanıtlarını tedavi modalitelerine göre değerlendirdiğimizde birinci basamak tedavide VD ile VCD alanlar arasında genel yanıt oranları açısından anlamlı fark yokken, OHKHN yapılan hastalarda OHKHN yapılmayan hastalara göre genel yanıt oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Rizzello I. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada indüksiyon tedavisinde VTD, VCD ve VD alan hastaların tedavi sonrası genel yanıt oranlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir (94). 2020 yılında indüksiyon tedavisinde VD ve VCD alan hastalarla yapılan bir çalışmada ise indüksiyon tedavisi sonrası TY ve ÇİKY oranları değerlendirildiğinde VD ile VCD alan hastalar aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (81). Bortezomib bazlı indüksiyon tedavisi sonrası OHKHN yapılan MM hastalarıyla yapılan çalışmalarda nakil sonrası genel yanıt (>KY) ve >TY oranlarının indüksiyon tedavisi sonrasında arttığı gösterilmiştir (95,96). Başka bir çalışmada ise MM hastalarına birinci basamak tedavide yeni ajanlar ve/veya OHKHN ile daha derin yanıtların elde edildiği gösterilmiştir (92). Çalışmamızda OHKHN yapılan tüm hastalar VCD tedavisi aldığından bu hastalarda OS,VD alanlara göre daha uzundu. Bu sonuç bize etkin tedavi ile MM hastalarının prognozunun düzelebileceğini göstermekteydi.

Sonuç olarak, bu retrospektif çalışmada MM hastalarında literatürle benzer olarak R-ISS'nin prognozu göstermede ISS'den daha etkin olduğu izlendi. OHKHN yapılan hastalarda ise iki evreleme sistemine göre de OS süreleri benzerdi. R-ISS evre II hastalarının LDH yüksekliği ve yüksek riskli SA varlığına göre OS'leri değerlendirildiğinde LDH yüksekliği ve yüksek riskli SA varlığının prognozu göstermede albümin ve β 2-mikroglobulinden daha etkin olduğu gözlemlendi. Yeni

ajanlarla tedavi sonrası OHKHN yapılan ISS ve R-ISS evre III hastalarda OS'nin belirgin olarak uzadığı ve daha iyi tedavi yanıtları elde edildiği gözlendi.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Birinci basamak tedavide VD ve VCD alan 264 MM hastasının dahil edildiği çalışmamızda;

- Hastalarda SLiM-CRAB kriterlerine göre OS değerlendirildiğinde, kemik iliği plazma hücre oranı $>60\%$, kemik lezyonu, hiperkalsemisi ve hemoglobini <10 gr/dl olması kısa OS ile ilişkiliydi. Ancak böbrek yetmezliğinin OS’de anlamlı bir fark oluşturmadığı gözlemlendi
- Hastalarda LDH yüksekliği, yüksek riskli SA varlığı ve β -2 mikroglobulin $>5,5$ mg/L olması kısa OS ile birliktelik göstermekteydi
- VCD+OHKHN yapılan hastalarda en iyi yanıt oranı ve daha uzun OS izlendi
- VCD+OHKHN yapılan ISS ve R-ISS evre III hastalarda OHKHN yapılmayanlara göre OS’nin daha uzun olduğu gözlemlendi
- ISS ve R-ISS’ye göre evre I hastalarda OS evre II ve III’e göre daha uzundu, ancak R-ISS’de ISS’den farklı olarak evre III’de OS evre II’den daha kısaydı
- R-ISS evre II’de LDH yüksekliği ve yüksek riskli SA olan hastalarda OS daha kısa izlendi

Sonuç olarak R-ISS’nin prognozu göstermede ISS’den daha etkin olduğu ve LDH yüksekliği ve yüksek riskli SA varlığının albümin ve β 2-mikroglobulinden daha güçlü prognostik faktörler olduğu izlendi. Yeni ajanlarla tedavi sonrası OHKHN yapılan ISS ve R-ISS evre III hastalarda OS’nin belirgin olarak uzadığı ve daha iyi tedavi yanıtları elde edildiği gözlemlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Hemminki, K., X. Li, and K. Czene, Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *International journal of cancer*, 2004; 108: 109-114.
2. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010; 375: 1721–1728.
3. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2016; 91: 101–19.
4. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3412-20.
5. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2863–2869.
6. Rollig C, Knop S, Bornhauser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015; 385: 2197–208.
7. Maral S, Albayrak M, Pala Ç. Current Treatment Approaches to Multiple Myeloma with New Agents. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2018; 9: 103-112.
8. 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: 1362–9.
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: 538–48.
10. Rago A, Grammatico S, Za T, Levi A, Mecarocci S, Siniscalchi A, et al. Prognostic factors associated with progression of smoldering multiple myeloma to symptomatic form. *Cancer*. 2012; 118: 5544–9.
11. Mateos MV, San Miguel JF. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017: 498–507.

12. 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: 21–33.
13. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1221–27.
14. Van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *The Lancet.* 2021; 397: 410–27.
15. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17046.
16. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350:1655.
17. Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016; 175: 252-264.
18. Naymagon L, Abdul-Hay M. Novel agents in the treatment of multiple myeloma: a review about the future. *J Hematol Oncol.* 2016; 9: 52.
19. CLINE MJ, BERLIN NI. Studies of the anemia of multiple myeloma. *Am J Med.* 1962; 33: 510-25.
20. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21.
21. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015; 100: 1254-66.
22. Buege MJ, Do B, Lee HC, Weber DM, Horowitz SB, Feng L, et al. Corrected calcium versus ionized calcium measurements for identifying hypercalcemia in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Res Commun.* 2019; 21: 100159.
23. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis.* 2015; 1: 235–40.
24. 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.* 2012; 8: 43.
25. Blade J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, re- sponse to therapy, and survival in a series of 83 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2398–404.

26. Dhodapkar MV, Merlini G, Solomon A. Biology and therapy of immunoglobulin deposition diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 89–110.
27. Moulin B, Deret S, Mariette X, Kourilsky O, Imai H, Dupouet L, Marcellin L, Kolb I, Aucouturier P, Brouet JC, Ronco PM, Mougenot B. Nodular glomerulosclerosis with deposition of monoclonal immunoglobulin heavy chains lacking C(H)1. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 519-528.
28. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004; 104: 40–2.
29. Laubach J, Richardson P, Anderson K. Multiple myeloma. *Annu Rev Med*. 2011; 62: 249–64.
30. Gawler J. Neurological manifestations of myeloma and their management. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, et al, editors. *Myeloma: biology and management*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc. ; 2004. p. 269–93.
31. Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2011; 17: 1278-86.
32. Bladé J, Rosiñol L. Complications of Multiple Myeloma, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2007; 21: 1231–46.
33. Fassas A, Ward S, Muwalla F, et al. Myeloma of the central nervous system: strong association with unfavorable chromosomal abnormalities and other high-risk disease features. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 291–300.
34. Gertz MA, Kyle RA. Hyperviscosity syndrome. *J Intensive Care Med* 1995; 10: 128.
35. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel Panel 3. *Blood*. 2011; 117: 4701-5.
36. Charliński G, Jurczyszyn A. Non-secretory multiple myeloma: Diagnosis and management. *Adv Clin Exp Med*. 2022; 31: 95-100.
37. Landgren O, Rajkumar SV. CCR Focus New Developments in Diagnosis, Prognosis, and Assessment of Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2016 ;22: 5428-5433.
38. Dupuis MM, Tuchman SA. Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 7583.
39. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020; 95: 548-567.

40. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2020; 10: 94.
41. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol.* 2022; 97: 1086.
42. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, 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: 519-527.
43. Voorhees PM, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: GRIFFIN. *Blood.* 2020; 136: 936–945.
44. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2365–2366.
45. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al; MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2104-2115.
46. Palumbo A, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 895–905.
47. Kumar SK, Buadi FK, Rajkumar SV. Pros and cons of frontline autologous transplant in multiple myeloma: the debate over timing. *Blood.* 2019; 133: 652–659.
48. Stadtmauer, EA, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 589-597.
49. Attal M, Palumbo A, Holstein SA, et al. Lenalidomide maintenance after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant in multiple myeloma: A meta-analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3279-3289.
50. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia* 2014; 28: 690–3.
51. Sonneveld P, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2946–2955.
52. Podar K, Leleu X. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in 2020/2021 and Beyond. *Cancers (Basel).* 2021; 13: 1154.

53. Kumar SK, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 867–874.
54. Laubach J, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia.* 2016; 30: 1005–1017.
55. Kumar S, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood.* 2017; 130: 2401–2409.
56. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 328-346.
57. Qian J, Jin J, Luo H, Jin C, Wang L, Qian W, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases. *Hematology.* 2017; 22: 472–6.
58. Chretien ML, Hebraud B, Cances-Lauwers V, et al. Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with highdose melphalan: the IFM experience on 2316 patients. *Haematologica.* 2014; 99: 1236-8.
59. Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A, Zervas K, Pouli A, Repoussis P, Grigoraki V, Anagnostopoulos N, Economopoulos T, Maniatis A, Dimopoulos MA. Multiple myeloma in elderly patients: prognostic factors and outcome. *Eur J Haematol.* 2005; 75: 370-5.
60. Smith D, Yong K. Advances in understanding prognosis in myeloma. *Br J Haematol.* 2016; 175: 367-380.
61. Clavio M, Casciaro S, Gatti AM, et al. Multiple myeloma in the elderly: clinical features and response to treatment in 113 patients. *Haematologica* 1996; 81: 238–244.
62. Palva IP, Ahrenberg P, Ala-Harja K, et al. Treatment of multiple myeloma in old patients. Finnish Leukaemia Group. *Eur J Haematol* 1989; 43: 328–331.
63. Merz M, Hielscher T, Seckinger A, et al. Baseline characteristics, chromosomal alterations, and treatment affecting prognosis of deletion 17p in newly diagnosed myeloma. *Am J Hematol.* 2016; 91: 473-77.
64. Shang Y, Jin Y, Liu H, Ding L, Tong X, Tu H, et al. Evaluation of prognostic staging systems of multiple myeloma in the era of novel agents. *Hematol Oncol.* 2022; 40: 212–22.
65. Lee SY, Kim HJ, Shin YR, Park HJ, Lee YG, Oh SJ. Prognostic significance of focal lesions and diffuse infiltration on MRI for multiple myeloma: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017; 27: 2333–47.

66. Kleber M, Ihorst G, Deschler B, et al. Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients. *European J Haematol*. 2009; 83: 519–527.
67. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 2000; 65: 175–181.
68. Haynes RJ, Read S, Collins GP, et al. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 419–26.
69. Bao L, Wang Y, Lu M, et al. Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Med*. 2020; 9: 8962–8969.
70. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 9219–26.
71. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol*. 2014; 25: 195–200.
72. Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: Analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia*. 2012; 26: 349–355.
73. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol*. 2010; 85: 114–119.
74. Gkatzamanidou M, Kastritis E, Nikitas N, et al. Increased serum lactate dehydrogenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma. *Clin Lymph Myelom Leuk*. 2011; 11: 409–413.
75. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009; 23: 2210–21.
76. Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1327–1337.
77. Cuzick J, De Stavola BL, Cooper EH, et al. Long-term prognostic value of serum beta 2 microglobulin in myelomatosis. *Br J Haematol*. 1990; 75: 506–510.

78. Durie BG, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pretreatment serum beta 2 microglobulin in myeloma: a southwest oncology group study. *Blood*. 1990; 75: 823–830.
79. Bataille R, Grenier J, Sany J. Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment – a prospective study of 160 patients. *Blood*. 1984; 63: 468–476.
80. Abdelgawad IA, Radwan NH, Shafik RE. Significance of proliferation markers and prognostic factors in Egyptian patients with multiple myeloma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016; 17: 1351–5.
81. Ciftçiler R, Goker H, Buyukasik Y, Sayınalp N, Haznedaroglu IC, Aksu S, Özcebe O, Demiroglu H. Comparison of bortezomibcyclophosphamide-dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone based regimens in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Hematol Rep*. 2020;12: 8267.
82. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015; 125: 3076-84.
83. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: An International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*. 2013; 27: 711–717.
84. Neben K, Jauch A, Bertsch U, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del (17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010; 95: 1150–1157.
85. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem cell transplantation at high-risk of early MM progression-related death. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 2173–2180.
86. González-Calle V, Slack A, Keane N, Luft S, Pearce KE, Ketterling RP, et al. Evaluation of Revised International Staging System (R-ISS) for transplant-eligible multiple myeloma patients. *Ann Hematol*. 2018; 97: 1453–62.
87. Lu J, Du J, Fu WJ, et al. [Prognostic value of the revised international staging system for newly diagnosed multiple myeloma patients]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017; 38: 475-479.
88. Cho H, Yoon DH, Lee JB, et al; and the Korean Multiple Myeloma Working Party. Comprehensive evaluation of the revised international staging system in multiple myeloma patients treated with novel agents as a primary therapy. *Am J Hematol*. 2017; 92: 1280-1286.

89. Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, et al. Revised International Staging System Applied to Real World Multiple Myeloma Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016; 16: 511-518.
90. Kastritis E, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Eleutherakis-Papaiakovou E, et al. Evaluation of the revised international staging system in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2017; 102: 593–9.
91. Takamatsu H, Honda S, Miyamoto T, Yokoyama K, et al. Changing trends in prognostic factors for patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplantation during the immunomodulator drug/proteasome inhibitor era. *Cancer Sci*. 2015;106: 179-85.
92. Ozaki S, Handa H, Saitoh T, Murakami H, Itagaki M, Asaoku H, et al. Evaluation of the Revised International Staging System (R-ISS) in Japanese patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2019; 98: 1703–11.
93. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al; IFM 2009 Study. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1311-1320.
94. Rizzello I, Cavo M, Dozza L, Rivolti E, Petrucci MT, de Stefano V, et al. Subcutaneous bortezomib-containing regimens as up-front treatment of newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma patients: a retrospective, non-interventional observational study. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62: 1897–906.
95. Li J, Liu JR, Huang BH, Chen M, Zheng D, Xu DR, Zou WY. [The efficacy and safety of bortezomib-based induction regimen before autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012; 51: 279-83.
96. Wu Q, Liu JR, Huang BH, et al. [Bortezomib-based induction chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation and maintenance in 200 patients with multiple myeloma: long-term follow-up results from single center]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019; 40: 453-459.