

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPLE MYELOM'DA ISS VE R-ISS EVRELEME
SİSTEMLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERLERİ
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kubilay EKİZ

SAMSUN-2015

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPLE MYELOM'DA ISS VE R-ISS EVRELEME
SİSTEMLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERLERİ
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kubilay EKİZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet TURGUT

SAMSUN-2015

TEŞEKKÜR

Gerek hekimlik mesleği, gerekse de insani iliŐkiler açısından her zaman örnek aldığım, tez çalıŐmalarım ve uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve bilgisiyle, hoŐgörülu yaklaŐımları ile desteğini her zaman hissettiğim, çok değerli hocam **Prof. Dr. Mehmet TURGUT**'a,

Tez çalıŐmalarım sırasında desteğini esirgemeyen, bana her zaman yardımcı olan değerli hocam **Yrd. Doç. Dr. Engin KELKİTLİ**'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi niyet ve hoŐgörü ile bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaŐan, baŐta anabilimdalı baŐkanı **Prof. Dr. Levent ALTINTOP** olmak üzere tüm iç hastalıkları öğretim üyesi değerli hocalarıma,

Dört yıl boyunca acı-tatlı birçok paylaŐımda bulunduğumuz tüm asistan, uzman ve diğer mesai arkadaşlarıma,

Sayısız emek ve fedakarlıklar ile bu günlere ulaŐmamı sağlayan, desteklerini her zaman arkamda hissettiğim **Anneme, Babama** ve çok sevdiğim **Ablama**,

Bana hep destek olan ve her zaman yanıbaŐımda hissettiğim sevgili karım **Birsen**'e,

Ve varlığı en büyük destek ve motivasyon kaynağı olan biricik oğlum **Hüseyin Eren**'e

En içten duygularımla, sonsuz teŐekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
KISALTMALAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TABLO LİSTESİ.....	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2. GENEL BİLGİLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1. PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİLERİ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2. MULTİPLE MYELOM	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.1. Etyoloji	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.2. Patogenez.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.2.1. Kemik iliği mikroçevresinin myelomdaki rolü.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.2.2. Sitogenetiğin rolü.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.2.3. Sitokinlerin rolü	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.2.4. Tümör baskılayan ve uyaran genlerin rolü	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.3 Klinik bulgular.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.3.1. Kemik tutulumu	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.3.2 Renal tutulum.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.3.3 Hiperkalsemi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.3.4 Enfeksiyonlar	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.3.5. Nörolojik semptomlar	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.3.6. Hiperviskozite	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.3.7. Amiloidoz	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.3.8. Ekstramedüller hastalık.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.3.9 Anemi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.3.10 Kanama bozuklukları	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.3.11. Venöz tromboemboli	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

2.2.4. Laboratuvar.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.5. Tanı.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.6 Evreleme.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.7 Prognoz.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.8 Tedavi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.8.1 Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.8.2. Transplanta uygun olan hastalarda tedavi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.8.3. Transplanta uygun olmayan hastalarda tedavi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.8.4. Allojenik transplantasyon	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.8.5. Bifosfanat kullanımı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
3.1. İstatiksel analiz.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
3.2. Etik Kurul Onayı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4. BULGULAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
5. TARTIŞMA	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
KAYNAKLAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı tomografi
CCL1	: Kemokin (C-C motif) ligand 1
CD	: Cluster of differentiation
CDK	: Siklin bağımlı kinazlar
ÇİKY	: Çok iyi kısmi yanıt
FISH	: Flourescent in-situ hybridisation
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
ICAM	: İntraselüler adezyon molekülü
IF	: İmmunfiksasyon
Ig	: İmmunglobulin
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
IMiDs	: İmmunmodülatör ilaçlar
IMWG	: International Myeoma Working Group
ISS	: International Staging System
K.İ.	: Kemik iliği
kD	: Kilodalton
Kre	: Kreatinin
KY	: Kısmi yanıt
LDH	: Laktik dehidrogenaz
LFA	: Lökosit ile ilişkili antijen
LIF	: Leukemia inhibitory factor
MGUS	: Monoclonal gammopathy of undetermined significance
MM	: Multiple Myeloma
MP	: Melphalan ve prednizolon
MPV	: Melphalan, prednizolon ve bortezomib
MR	: Manyetik rezonans
mTY	: Mükemmel tam yanıt

NF-κB	: Nükleer faktör- κB
OAFs	: Osteoklast aktivasyon faktörleri
OPG	: Osteoprotegerin
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PH	: Progresif hastalık
PHD	: Plazma hücre diskrazileri
PI-3k	: Phosphotidil inisitol-3 kinase
RANK	: Receptor activator of nuclear factor κ B
RANKL	: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
Ras-MAPK	: Ras-Mitogen activated protein kinase
RB	: Retinoblastom
R-ISS	: Revised International Staging System
SMM	: Smoldering Multiple Myeloma
STAT	: Signal transducer and activator of transcription
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TY	: Tam yanıt
VAD	: Vinkristin, doksorubisin, deksametazon
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VLA	: Very late antigen
VWF	: Von Willebrand faktörü
WM	: Waldenström Makroglobulinemisi

GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA NO

- Şekil 3.1.** Çalışmaya alınmayan hasta sayısı ve alınmama nedenleri..... 34
- Grafik 4.1.** R-ISS ve ISS evreleme sistemlerinde her bir evreye düşen hasta sayısı..... 40
- Grafik 4.2.** R-ISS ve ISS evreleme sistemlerinde her bir evrenin ay olarak median ortalama sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması. 41
- Grafik 4.3.** R-ISS ve ISS evreleme sistemlerinde her bir evrenin ay olarak median progresyonsuz sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması 41

TABLO LİSTESİ

	SAYFA NO
Tablo-2.1. PHD'lerinin sınıflandırılması	4
Tablo-2.2. MM, SMM ve MGUS tanı kriterleri	22
Tablo-2.3. IMWG tedavi gerektiren aktif MM tanı kriterleri	23
Tablo 2.4. İngiliz Hematoloji Cemiyeti'nin tanı için önerdiği incelemeler	24
Tablo 2.5. Durie Salmon evreleme sistemi	25
Tablo 2.6. MM'da ISS evreleme sistemi	26
Tablo 2.7. MM'da sitogenetik anomalilerin risk sınıflaması.....	27
Tablo 2.8. IMWG progresyon dışı MM'da tedaviye yanıt kriterleri	29
Tablo 4.1. M proteini tipine göre hasta sayısı ve oranları.	35
Tablo 4.2. Durie Salmon evreleme sistemine göre sağkalım değerleri.....	36
Tablo 4.3. ISS evreleme sistemine göre sağkalım değerleri.	37
Tablo 4.4. Genetik riskleri ile OS ve PFS arasındaki ilişki.....	38
Tablo 4.5. ISS ve R-ISS evreleme sistemlerinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	39
Tablo 5.1. R-ISS evreleme sistemi.....	42

ÖZET

AMAC: Multiple myelom, hematolojik maligniteler içinde sık görülen ve önemli morbidite ve mortalite nedeni olan bir hastalıktır. Hastalığın tanı anındaki evrelemesi, hastaya yaklaşımı ve tedavi stratejisini belirlemektedir. Uzun süredir kullanılan D.Salmon ve ISS evreleme sistemleri bazı önemli risk faktörlerini içermemektedir. Bu bağlamda 2014 yılında ISS evreleme sistemine, serum LDH düzeyi ve FISH ile yapılan genetik sınıflamanın da eklenmesi ile tanımlanan R-ISS evreleme sisteminin, ISS evreleme sistemi ile karşılaştırılması çalışmamızın temel amacıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde Ocak 2009 ile Aralık 2013 tarihleri arasında yeni tanı almış 84 multiple myelom hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Bütün hastalar benzer tedavi stratejileri ile takip edilmiş hastalardı. ISS ve R-ISS sistemlerine göre tanı anındaki evrelemleri yapıldı. LDH düzeyi ve FISH ile yapılan genetik sonuçlara göre de sağ kalım analizleri yapıldı. Ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri hesaplandı. Her iki evrenin benzer ve farklı yönleri değerlendirildi.

SONUÇ: Hastaların ortanca yaşı 61,5 idi. Erkek/kadın oranı 1,27/1'di. 11 hastada (%13) LDH yüksekliği vardı. Fakat sağkalım açısından LDH önemli bir risk faktörü olarak bulunmadı. Yüksek riskli genetiğe sahip 13 hastanın (%15,4) median ortalama sağ kalımı 15 ay iken, standart riskli grupta 27 aydı. Evreleme sistemlerinin karşılaştırılmasında, evreleme sistemleri anlamlı olarak farklı idi ($p<0,001$). Uyum katsayısı kappa:0,63 olarak hesaplandı. Evre-I açısından anlamlı fark yok iken R-ISS sisteminde daha az hasta evre-III olarak değerlendirildi ve bu hastalar tüm gruplar içerisinde en kötü prognozlu hastaları temsil etmekte idi. ISS evre-III'de 32 hasta vardı ve median OS 19 ay iken R-ISS evre-III'de 12 hasta vardı ve median OS 14,5 aydı.

TARTIŞMA: Evreleme sistemine, önemli bir prognostik belirteç olan genetik faktörün de eklenmesi doğru bir yaklaşımdır. LDH için ise daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. R-ISS evreleme sistemi genetik faktörleri içerdiğinden ISS evreleme

sisteminden daha güçlüdür. Fakat ISS evreleme sisteminin yerini alabilmesi için daha fazla klinik tecrübeye gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Multiple myelom, ISS, R-ISS.

ABSTRACT

AIM: Multiple myeloma, which is a frequently seen and important disease among hematologic malignancies, is an illness that causes mortality and morbidity. The staging of the illness at the moment of diagnosis determines both the approach to the patient and treatment strategy. D.Salmon and ISS staging systems, which have been used for a long time, don't contain some important risk factors. In this context, the comparison of ISS staging system to R-ISS staging system which is identified in 2014 with addition of genetic classification made with FISH and serum LDH level is the main aim of our study.

MATERIALS AND METHOD: In our study, 84 multiple myeloma patients who were newly diagnosed were evaluated retrospectively in hematology clinic of Ondokuz Mayıs University Hospital between January/2009 and December/2013. All the patients were the ones followed with similar treatment strategies. According to ISS and R-ISS systems, their stagings were made at the moment of diagnosis. According to genetic results made with FISH and serum LDH level, survival analyses were made. Overall survival and progression free survival durations were calculated. The similar and different aspects of both two stagings were evaluated.

RESULT: The median age of the patients was 61,5. Men/women percentage was 1,27/1. 11 patients (%13) had high LDH level. But in terms of survival, LDH couldn't be found as an important risk factor. 13 patients (%15,4) who have high risk genetics had 15-month overall survival while 27 month in standard risky group. In the comparison of staging systems, staging systems were significantly different ($p < 0,001$). Coefficient of concordance kappa was calculated as 0,63. When there is no significant difference in terms of stage-1, fewer people were evaluated as stage-III in R-ISS system and those patients stood for the patients with the worst diagnosis among all the groups. In stage III in ISS, there were 32 patients and median overall survival was 19 months while there were 12 patients and median overall survival was 14,5 months in stage III in R-ISS .

DISCUSSION: It is a correct approach to add genetic factor, which is an important prognostic marker, to the staging system. Much more clinical study is needed for LDH. R-ISS staging system is more effective than ISS staging system as it includes genetic factors. Yet, much more clinical experience is needed to substitute for ISS staging system.

Key Words: Multiple myeloma, ISS, R-ISS.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple myelom (MM) plazma hücrelerinden kaynaklanan ve çoğunlukla yaşlı popülasyonu etkileyen malign bir hastalıktır. Tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturur (Hoffman ve ark., 2013). Klinik olarak heterojen bir hastalık olan MM, tedavi gerektirmeyen sessiz myelomdan, tedavi gerektiren aşikar myeloma kadar uzanan bir çerçevede değerlendirilebilir. Vertebra kırıklarına, anemiye, hiperkalsemiye ve diyaliz tedavisi gerektirebilecek derecede böbrek yetmezliğine sebep olabilir. MM, yaşam süresini belirgin kısaltması, yaşam kalitesini bozması, morbidite ve mortaliteye yol açması nedeni ile önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

MM'un ilk olarak tanımlandığı tarih olan 1850'li yıllardan buyana tanı ve tedavisinde birçok değişiklikler olmuştur. Hastalığın daha iyi tanımlanması ve tedavisi için birçok çalışmalar yapılmıştır. Bugün hastalığın tanısında, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi gibi organ disfonksiyonlarını gösteren parametrelerin yanında, kemik iliğindeki malign plazma hücrelerinin oranı ve M proteinleri olarak adlandırılan serum ve idrardaki anormal proteinlerin ölçümleri de kullanılmaktadır. Tedavisinde ise birçok ajanlar kullanılmış olup, özellikle son 10 yılda yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesi ile yaşam süresinde ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşmeler gözlemlenmiştir.

Tüm bunların yanında MM'da prognoz ve buna bağlı olarak tedavi stratejisini belirlemek amacı ile birçok evreleme sistemleri tanımlanmıştır. Özellikle bunlardan ikisi uluslararası kabul gören ve kullanılan evreleme sistemleri olmuştur. İlki 1975 yılında Salmon ve arkadaşları tarafından tanımlanan Durie Salmon evreleme sistemi idi. Bu sistem, hastalıkla ilgili birçok parametreyi içeriyor ve tümör yükünü de belirlemede kullanılabilirdi. Uzun yıllar bu evreleme sistemi kullanıldı. 2005 yılında ise Greipp ve arkadaşları, yaptığı bir çalışma ile prognozla ilişkisi kuvvetli olarak bulunan, serum albümin ve β 2-mikroglobulin düzeylerini kullanarak pratik bir evreleme sistemi geliştirdi. Bu evreleme sistemi de ISS (International Staging System) olarak adlandırıldı ve uluslararası kabul gördü. Fakat tüm bunların yanında MM'da genetik patolojilerin de önemli bir risk faktörü olduğu bulundu ve konvansiyonel sitogenetik yerine FISH (Flourescent in-situ hybridisation) yönteminin kullanımı ile de bu genetik patolojilerin tespiti kolaylaştı. Yapılan birçok çalışma sonucunda da kötü prognozla ve iyi prognozla

ilişkili genetik patolojiler tanımlanıp gruplandırıldı. Bunun yanında başka biyokimyasal parametreler ile de yapılan prognostik çalışmalar sonucunda serum laktik dehidrojenaz (LDH) düzeyinin de prognozla ilişkili olduğu bulundu. Yaygın olarak kullanılan Durie Salmon ve ISS evreleme sistemlerinin bu önemli prognostik faktörleri içermemesi nedeni ile Oliva ve arkadaşları tarafından 2014 yılında ISS evreleme sistemine genetik faktörlerin ve serum LDH düzeyinin eklenmesi ile oluşturulan yeni bir evreleme sistemi tanımlandı. Bu evreleme sistemine de R-ISS (Revised International Staging System) adı verildi.

MM'da evreleme, birçok malign hastalıkta olduğu gibi hastalığın seyrini öngörmeye ve tedavi stratejisini belirlemede önemli yer tutmaktadır ve bu bağlamda en etkin evreleme sistemini oluşturmak için çalışmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamızda da amacımız, bu yeni tanımlanmış evreleme sistemi olan R-ISS evreleme sisteminde, yeni risk faktörleri olarak tanımlanan genetik faktörlerin ve serum LDH düzeyinin doğru kullanılıp kullanılmadığının ve bu evreleme sisteminin eski evreleme sistemi olan ISS evreleme sisteminin yerini alabilecek bir sistem olup olmadığının araştırılmasıdır. Bu bağlamda bu retrospektif çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Ünitesi'nde Ocak/2009 ile Aralık/2013 tarihleri arasında yeni tanı almış multiple myelom hastaları incelenerek ISS ve R-ISS evreleme sistemlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİLERİ

Plazma hücre diskrazileri (PHD), immunglobulin (Ig) sekrete eden plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize neoplastik hastalık grubudur (Goldman ve Schafer, 2012). PHD'de aşırı Ig yapımı sözkonusudur. Bu hastalık grubundaki malign hücreler, B lenfoid dizinin en olgunlaşmış hücreleri olan plazma hücreleri ve plazmasitoid lenfositlerdir. Bu hücrelerin normal olgunlaşma sürecinde Ig molekülünü kodlayan genlerdeki DNA'nın yapısında birtakım değişiklikler olur. Bu değişim sayesinde, doğadaki mevcut çok sayıdaki antijenden sadece birine karşı spesifik antikor oluşturma yeteneğine sahip, çok sayıda plazma hücre klonu oluşur. PHD'de ise tek bir plazma hücre klonunun anormal çoğalması sözkonusudur. Bunun sonucu olarak kontrolsüz miktarda aynı tip antikor yapılır. Bu antikorlar genelde hatalı üretilir ve serum ve/veya idrarda saptanırlar. Saptanan bu antikorlara monoklonal M proteini, myelom proteini veya paraprotein denir. M proteini, protein elektroforezinde sıklıkla beta-gamma arasında dar tabanlı, uzun, sivri bir pik olarak saptanır. Bu özellikleri ile de geniş tabanlı, pik yapmayan, heterojen görünümlü, poliklonal yapıdaki globülin artışından ayrılır. Poliklonal görünüm, reaktif veya inflamatuvar süreçlerde görülen normal bir durumdur (Greer ve ark., 2009).

Normal Ig'ler 2 ağır ve 2 hafif polipeptid zincirinden oluşmaktadır. Ağır polipeptid zincirleri latin harfleri ile; IgG-gamma(γ), IgA-alfa(α), IgM-mü(μ), IgD-delta(δ) ve IgE-epsilon(ϵ) olarak simgelenir. IgG'nin; IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 olarak, IgA ise IgA1 ve IgA2 olmak üzere altgruplara ayrılır. IgM, IgE ve IgD için alt grup tanımlanmamıştır (Greer ve ark., 2009). Monoklonal M proteinleri de 2 ağır ve 2 hafif zincirden oluşan tam bir Ig yapısında olabileceği gibi, yalnız ağır ya da yalnız hafif zincirden de oluşabilir. PHD'de monoklonal Ig dışındaki normal Ig'lerde azalma olabilir. Bu durum ise immunparalizi olarak adlandırılır.

PHD sınıflaması sıklık sırasına göre; MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance = önemi bilinmeyen monoklonal gammopati) % 55, multiple myelom (MM) %16,5, amiloidoz %11,5, sessiz (smoldering) myelom % 3, lenfoproliferatif hastalıklar %4, Waldenström Makroglobulinemisi (WM) %2, soliter

veya ekstramedüller plazmositomlar %2, diğer nedenler %6 oranında görülür (Wintrobe ve Greer, 2009). PHD'lerinin sınıflandırılması Tablo-2.1'de gösterilmiştir.

Tablo-2.1. PHD'lerinin sınıflandırılması (Wintrobe ve Greer, 2009).

I. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS)

- A. Benign (IgG, IgA, IgD, IgM ve nadiren serbest hafif zincirler)
- B. Malignite ilişkili veya monoklonal protein ürettikleri bilinmeyen diğer hastalıklar
- C. Biklonal gammopatiler
- D. İdiyopatik Bence-Jones proteinürisi

II. Malign monoklonal gammopatiler

- A. Multiple Myelom (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM ve hafif zincirler)
 - 1. Aşikar multiple myelom
 - 2. Smoldering myelom
 - 3. Plazma hücreli lösemi
 - 4. Nonsekretuar myelom
 - 5. IgD myelomu
- B. POEMS sendromu: Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein, cilt değişiklikleri (osteosklerotik myelom)
- C. Plasmasitom
 - 1. Ekstramedüller plazmositom
 - 2. Kemikğin soliter plazmositomu
- D. Malign lenfoproliferatif hastalıklar
- E. Waldenström makroglobulinemisi
- F. Kronik lenfositik lösemi
- G. Ağır zincir hastalıkları
 - 1. Gamma-ağır zincir hastalığı
 - 2. Alfa- ağır zincir hastalığı
 - 3. Mü- ağır zincir hastalığı
- H. Primer Amiloidoz

2.2. MULTİPLE MYELOM

Multiple myelom (Kahler hastalığı, plazma hücreli myelom, myelomatozis), B hücrelerinden köken alan tek bir plazma hücre klonunun proliferasyonu ile karakterize malign bir hastalıktır. Tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. Malign PHD'leri içinde en sık görülenidir. Yaşlı populasyonun hastalığı olup erkeklerde ortalama görülme yaşı 69, kadınlarda 71 dir. 40 yaşın altında nadir olarak görülür(%2). Amerikada yıllık insidansı 100000'de 4'dür. Siyah ırkta beyazlara göre 2 kat daha fazla görülür. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (Durie ve ark., 2003; Wintrobe ve Greer, 2009). Ülkemizde geniş çaplı bir insidans çalışması bulunmamaktadır. 1844 yılında Samuel Solley tarafından ilk myelom vakası bildirilmiştir. Myelomlu bir hastanın idrarında çalışma yapan ilk kişi Dr. Henry Bence Jones'dur. Von Rustizky, 1873 yılında birden fazla kemik tümörü olan bir hastada multiple myelom terimini kullanmıştır. 1889'da kemik ağrısı, anemi ve proteinürisi olan bir hasta Dr. Otto Kahler tarafından MM'lu olarak rapor edilmiştir (Wintrobe ve Greer, 2009).

2.2.1. Etiyoloji

MM'un etiyojisi büyük oranda bilinmemektedir. Çin ve Japonlarda düşük, Afro-Amerikan halkta daha yüksek oranda görülüp, Amerikada yaşayan Çinlilerde de düşük oranda görülmesi çevresel faktörlerden ziyade ırkın etkisini düşündürmektedir. Aynı zamanda iki veya daha çok birinci derece akrabalarda ve tek yumurta ikizlerinde görüldüğü bildirilmiştir (Kyle ve ark., 2003). MM ile sigara ve alkol kullanımı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Kötü sosyoekonomik düzey ve obesite MM riskini arttırmaktadır. Tarım ve hayvancılıkla uğraşanlarda, aflatoksin maruz kalanlarda, metalurji ve lastik sanayisinde çalışanlarda daha sık görülse de henüz MM ile mesleki bir ilişki tam olarak kurulamamıştır. Çevresel maruziyet olarak pestisidlere, benzene, aflotoksin, saç boyalarına maruziyet ve bazı ilaçların (fenitoin, propoksifen, fenobarbital, diazepam, propranolol, ibuprofen, diyet ilaçları, stimulan ve laksatifler) kullanımının MM riskini arttırdığı bilinmektedir (Wintrobe ve Greer, 2009). Japonyada atom bombası sonrası yapılan çalışmalarda ve Amerika'da 1960 yılında radyologlar arasında yapılan çalışmalarda MM ile ilişkili ölümler bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da düşük doz radyasyona maruz kalanlarda 2 kat fazla oranda MM gözlemlenmiştir

(Matanoski ve ark., 1975). Kronik antijenik stimülasyona yol açan infeksiyöz ve inflamatuvar durumların (HIV, HCV, HHV8, otoimmün hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, alerjik hastalıklar), MGUS'un etyolojisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Wintrobe ve Greer, 2009).

2.2.2. Patogenez

Günümüzde MM'un patogenezinin tamamını açıklayacak tek bir anormallik saptanamamıştır. Malign plazma hücreleri uzun yaşam süreli ve düşük üreme indeksli (plasma cell labeling index) hücrelerdir. MM'da neoplastik transformasyonun farklılaşmanın hangi aşamasında olduğu bilinmemekle birlikte, B hücre gelişiminin geç aşamasında, muhtemelen germinal merkezde plazmoblast veya hafıza B hücresi aşamasında olduğu düşünülmektedir. Postgerminal hücre orijinli oldukları yapılan sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar ile ortaya konmuştur. MM'un patogenezini sitokinler, genetik, kemik iliği mikroçevresi, ve hücre siklusu üzerine yapılan çalışmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır (Wintrobe ve Greer, 2009).

2.2.2.1. Kemik iliği mikroçevresinin myelomdaki rolü

Myelom hücreleri çok sayıda adezyon molekülleri sayesinde kemik iliği stromal hücreleri ile etkileşim içindedir. Bunlar CD56/CD56; Syndecan-1 (CD138)/kollajen; interselüler adezyon molekülü (ICAM) -1/lökosit ile ilişkili antijen (LFA) -1; CD49d/vasküler hücresel adezyon molekülü (VCAM) -1 veya fibronektin ve CD38/CD31 moleküllerini içerir. CD49d/VCAM-1 büyük bir olasılıkla, kemik iliği içinde myelom hücrelerinin etkili olmasını sağlayabilen en önemli yoldur (Papayannopoulou ve ark., 2001). Bu adezyon moleküllerinin yanında myelom hücreleri tarafından salgılanan CCL1, myelom hücrelerinin biraraya toplanmasına neden olur. Stromal hücreler ile myelom hücrelerinin etkileşimi, kemik yıkımına, myelom hücrelerinin proliferasyonuna, ilaç direncine ve genetik instabiliteye yol açar (Wintrobe ve Greer, 2009).

Kemik iliği mikroçevresi; hücresel matriks proteinleri, kemik iliği stroma hücreleri, vasküler endotelial hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar ve lenfositlerden oluşur (Lichtman, 2006). Bu mikroçevredeki hücreler ve myelom hücreleri arasında patolojik ve aynı zamanda da sinerjik bir ilişki vardır. MM'da kemik yıkımına, artan

osteoklastik kemik rezorpsiyonunu karşılayacak düzeyde kemik oluşumunun olmaması neden olur (Hall ve Guyton, 2011). MM'da kemik hastalığındaki esas mekanizma, osteoklast aktivasyonunun artması ve osteoblast fonksiyonunun baskılanmasıdır. Myelom kemik hastalığı, hastaların yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir ve tanı anında hastaların yaklaşık %75'inde osteoporozdan patolojik kırıklara kadar uzanabilen kemik hadiseleri vardır (Berenson, 2005).

Osteoklast aktivasyon faktörleri (OAFs), nükleer faktör kappa B (RANK), ligand reseptör aktivatörü (RANKL), osteoprotegerin (OPG) sisteminin tanınması myelom kemik hastalığının moleküler seviyede daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Kemik iliği mikroçevresi ile myelom hücrelerinin etkileşimi, stroma hücreleri tarafından OAFs salınmasına neden olur. OAFs, stroma hücre yüzeyinde RANKL ekspresyonunu artırır. RANKL, osteoklast prekürsörlerinin üzerindeki RANK reseptör aktivatör reseptörüne bağlanarak osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu tetikler. Kemik iliği mikroçevresinde aktif osteoklastlar, stroma hücreleri ve OAFs arasındaki etkileşim sırayla, MM hücre büyümesini uyarır ve bir kemik yıkımı siklusunu sürdürür (Lichtman, 2006; Greer ve ark., 2009; Wintrobe ve Greer, 2009).

Osteoklastogenezis üzerinde RANKL'in güçlü uyarıcı etkileri çoğunlukla, kemik yıkımı için bir koruyucu mekanizma görevi yapan, osteoprotegerin (OPG) tarafından etkisiz hale getirilir. Myelom, plazma hücreleri yüzeylerinde bulunan CD56 adezyon molekülü ile osteoblastları etkileyerek, bu hücrelerin apoptozuna yol açarlar. MM'da, OPG mRNA ekspresyonu önemli ölçüde azalır. Osteoblastların baskılanması sonucunda yeni kemik oluşumu gerçekleşemez ve osteopeni ortaya çıkar (Wintrobe ve Greer, 2009).

Myelom plazma hücrelerinden salgılanan çeşitli sitokinler (IGF, TNF-alfa, IL-6 v.b.) stromal hücrelerden RANK, reseptör aktivatör ligand'ının (RANKL) salınmasına yol açar. Myelom hücreleri de RANKL eksprese ederler. Myelom hücre RANKL ekspresyonu ile kemik lezyonları arasında önemli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Wintrobe ve Greer, 2009). RANKL osteoklastların diferansiasyonunu, aktivasyonunu ve anti-apoptozunu sağlayan en önemli maddedir. RANKL osteoblastlar tarafından yapılan ve serumda serbest halde bulunan osteoprotegerin (OPG) ile bağlanarak inaktif hale getirilir. Myelom plazma hücreleri tarafından baskılanan osteoblastik aktivite

sonucunda OPG azalırken, RANKL stromal hücre uyarılması ile artmaktadır. OPG/RANKL dengesinin bozulması osteoklastların uyarılmasına ve apoptozunun inhibisyonuna yol açmaktadır. Artmış osteoklastik aktivite osteolizis ile litik kemik lezyonlarının oluşmasına sebep olur. Osteolizis aynı zamanda myelomlu hastaların %10'unda görülen hiperkalsemiden de sorumludur.

2.2.2.2. Sitogenetiğin rolü

MM hastalarında yapılan sitogenetik ve moleküler genetik çalışmaları ile birçok genetik anomali tespit edilmiştir. Anormal konvansiyonel sitogenetik sonuçları ile kısa yaşam süresi ve aktif hastalık arasındaki bağlantı ilk kez 1985 yılında bildirilmiştir. Bunu takip eden birçok çalışmada MM hastalarında anormal metafaz bulguları ile kısa yaşam süresi arasındaki anlamlı bağlantı gösterilmiştir. Fakat myelom hücrelerinin spontan mitoz aktivitesinin çok düşük olması, kromozom eldesi ve sitogenetik analiz başarı şansını azaltmakta ve mevcut kromozomal anomaliler olguların sadece %20-50'sinde gösterilebilmekteydi. Daha sonraları moleküler sitogenetik analiz seçeneği olan FISH (Flourescent in-situ hybridisation) ile yapılan analizlerde bu oran çok daha yükseklerle çıkmıştır (Magrangeas ve ark., 2004). Metafazda hücre gereksinimi olmayan FISH yöntemi ile ve çok renkli spektral karyotipleme yöntemi ile vakaların %90'ından fazlasında kromozom anomalisi tesbit edilir. MM hastalarının %65'inde hiperdiploidi, %15'inde psödodiploidi, %20'sinde hipodiploidi görülür. En yaygın görülen kromozom anormalikleri 3., 5., 7., 9., 11., 15. ve 19.cu kromozomların hiperdiploidisi. 8,13,14 ve X kromozomlarının hipodiploidisidir (Wintrobe ve Greer, 2009). Ig ağır zincir genlerinin bulunduğu 14q32 bandında yeniden düzenlemeler, 13 numaralı kromozomda delesyon ve kayıplar en sık görülen anomaliler arasındadır. MGUS olgularının %50'sinde, MM hücre dizilerinin %90'ında Ig ağır zincir genlerinin yer aldığı 14q32 yeniden düzenlemeleri saptanmıştır (Fonseca ve ark., 2004). MM'da yapısal anomalilerin yanında sayısal anomaliler de gözlenir. Sayısal kromozom anomalileri hiperdiploidiler ve nonhiperdiploidiler olarak ikiye ayrılır. Hiperdiploid olgular çoğunlukla iyi prognostik özellik gösteririler (Fonseca ve ark., 2003b).

2.2.2.3. Sitokinlerin rolü

MM'da plazma hücreleri membran yüzeyinde bulunan reseptörlerle mikro çevreye bağlıdır. Bu reseptörler; IL-6, IL-15, IGF, $\beta 1$ integrinler (VLA-4 ve VLA-5), CD38 ve CD40'dır. $\beta 1$ integrinler reseptörleri fibronektini ve VCAM'ı, CD38 ise CD31'i bağlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu dört önemli hücre içi ileti yolunu aktive eder; STAT3 (Signal transducer and activator of transcription), Ras-MAPK (Ras-Mitogen activated protein kinase), protein kinaz B ve nükleer faktör- κB (NF- κB)'dir (Papayannopoulou ve ark., 2001). STAT3; IL-6 ve IL-15 tarafından aktive edilir. STAT3 aktivasyonu hücre siklus düzenleyici protein P²¹ ve Bcl-x1, Mcl-1 anti-apoptotik proteinlerin yapımını düzenler ayrıca cMyc gen transkripsiyonunu artırır. Ras-MAPK; IL-6, IGF, IL-15 tarafından aktiflenir. Ras-MAPK aktivasyonu myc, siklinD yapımını ve NF- κB sinyal yolunu aktive eder. Protein kinaz B yolu IGF, IL-6 tarafından aktiflenir ve aktivasyonu halinde PI-3k (phosphotidil inositol-3 kinase) yolu ile bcl-2 ailesinden pro-apoptotik protein olan BAD fosforillenerek azalır, Fas-ligand artar. Bu yolun aktivasyonu plazma hücrelerinde ilaç direncini sağlar, plazma hücrelerinin apoptozunu önler (Shaughnessy Jr ve ark., 2005). NF- κB yolu; CD38, CD40, Ras ve Akt (protein kinaz B) yolu ile aktive olur. NF- κB aktivasyonu artmış telomeraz aktivitesine yol açarak proangiogenik faktörlerin ve IL-8 salınımını düzenler. Ayrıca anti-apoptotik faktörlerin bir kısmının yapımını düzenleyerek plazma hücrelerini apoptozdan korur (Wintrobe ve Greer, 2009).

Sonuç olarak dört sinyal yolunun aktivasyonu plazma hücrelerinde artmış proliferasyon, artmış anti-apoptotik aktivite ve artmış anjiogenik aktiviteye yol açar (Greer ve ark., 2009).

a)İnterlökin-6 (IL-6): IL-6, 21-28 kD ağırlığında tek bir protein zincirinden oluşan, 212 aminoasit içeren O- ve N- glikolizasyon ve fosforilasyon bölgeleri içeren bir polipeptiddir. Çok yönlü işleve sahip bir sitokin olarak hematopoezi, akut faz reaktanlarını, immun yanıtı düzenler ve konağın savunma mekanizmasında merkezi bir rol oynar. İnsan IL-6 geni 7. kromozomunda bulunur. IL-6; T ve B lenfositler, monosit, fibroblast, keratinosit, endotelial, mezengial, kemik iliği stroma hücreleri astrositler ve çeşitli tümör hücreleri tarafından üretilir. Normal koşullar altında hücrelerden salgılanmaz. Viral enfeksiyonlar, lipopolisakkaritler ve çeşitli sitokinlerin uyarısı ile

salgılanır. Travma, enflamasyon, otoimmün hastalıklar ve çeşitli malignitelerde serum düzeyleri artar (Hirano ve ark., 1990; Trikha ve ark., 2003). IL-6, B hücrelerinin büyüme faktörü veya hibridoma faktörü olarak da bilinir ve MM'de en önemli büyüme, çoğalma faktörüdür ve plazma hücre apoptozunu önleyen faktördür (Jelinek, 1999). MM'da büyük miktarda kemik iliği stroma hücreleri tarafından üretilir.

IL-6 hedef hücre yüzeyindeki özgül reseptörüne (IL-6R) bağlanır. IL-6 protein ailesinden IL-11, LIF (Leukemia inhibitory factor), oncostatin M, Cardiotrophin-1 ve Ciliary neurotrophic factor sinyal taşıyıcı molekül olarak gp130'a bağlanırlar (Jelinek, 1999). Gp130'u sinyal taşıyıcı olarak kullanan bu sitokinler plazma hücrelerinin büyümesinde anahtar rol oynarlar. IL-6, IL-6R bağlanarak hücre içine sinyal taşıyıcı protein gp130 ile mesajları iletir, bunun sonucunda ras/MAP kinase ve JAK/STAT sinyal yollarını uyarır, aktive STAT ve ras-MAPK yolları plazma hücre proliferasyonu için gereklidir (Jelinek, 1999; Wintrobe ve Greer, 2009). JAK/STAT sinyal yollarından aktive olan Jak2 ve STAT3 ise Mcl-1, Bcl-xl, cMyc, siklinD1 gibi anti-apoptotik proteinlerin yapımını düzenler. IL-6, Ras-NF-kB ile birlikte anti-apoptotik proteinlerden Bcl2, Bcl-xl yapımını düzenler. IL-6, PI3k/AKT sinyal yolu ile plazma hücrelerini dekzametazona karşı korur (Wintrobe ve Greer, 2009).

IL-6 plazma hücrelerinden VEGF, IL-1 β , MIP1 α , üretimini düzenler. Dendritik hücrelerin antijen sunumunu önler ve immün yetmezliğe yol açar (Greer ve ark., 2009). MM'da serum IL-6 yüksekliği ile tümör yükü, kemik lezyonları ve myelom böbreğinin gelişimi arasında yakın ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Jelinek, 1999). IL-6 yoluyla aktive olan STAT3 serum CRP seviyelerinin artmasından sorumludur (Wintrobe ve Greer, 2009).

b) İnterlökin 1- β (IL-1beta): Başlıca kemik iliği stroma hücreleri tarafından üretilir. MM hücreleri tarafından üretildiği gösterilememiştir. IL-1 β ; ICAM-1, VCAM-1 gibi çeşitli adezyon moleküllerinin hücresel sistemde ekspresyonunu artırır. MM hücrelerinin kemik iliğine yerleşmesini (homing) yönlendirir, MM hücrelerinde IL-6 salınımını uyarır, hücre büyümesini, osteoklastları ve kemik yıkımını aktive eder. MM ve MGUS'ta %25 olguda anormal olarak eksprese edildiği bildirilmiştir. IL-1 β 'nın upregülasyonu hastalığın patogenezinde önemli rol oynar(Lacy ve ark., 1999; Donovan ve ark., 2002).

c) Tümör nekroz faktörü- α (TNF α): MM'da TNF α malign plazma hücreleri ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından üretilir. TNF α NF- κ B aktivasyonunu sağlar. NF- κ B, MM hücreleri ve kemik iliği stroma hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve sitokin yapımını düzenler. NF- κ B aktivitesi artışı MM hücrelerinin sağ kalımı artışı ile ilişkilidir (Wintrobe ve Greer, 2009). Böylelikle TNF α aracılığı ile MM hücreleri üzerindeki CD49d, CD11a gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu düzenlenir. MM hücrelerinin kemik iliği stroma hücrelerine bağlanmasını sağlayan CD106 (VCAM-1) ve CD54 (ICAM-1) salınımı düzenlenir (Hideshima ve ark., 2001). TNF α , IL-6 salınımını artırır, MM hücrelerinin sağ kalımını artırır, hücreleri apoptotik uyarılara karşı korur. TNF α ile OAF salınımı artar, ağrılı litik kemik lezyonları, osteoporoz ve hiperkalsemi gelişir. Kemik lezyonları olan hastalarda kemik lezyonu olmayan hastalara nazaran serum TNF α düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Hideshima ve ark., 2001).

d) Vascüler endotelial büyüme faktörü (VEGF): Hematolojik malignitelerde ve solid tümörlerde, tümör hücrelerinin büyümesi ve yayılması ile neovaskülarizasyon arasında ilişkili bulunmuştur. VEGF; MM'daki neovaskülarizasyonda önemli bir rol oynamakla birlikte; plazma hücrelerinin büyümesinde, yaşamasında ve migrasyonunda da düzenleyici bir rol oynamaktadır (Podar ve ark., 2001).

e) Hepatosit büyüme faktörü (HGF): HGF ve reseptörü, MM hücreleri tarafından eş zamanlı olarak eksprese edilirler. Kemik iliği angiogenezinde artış, malign plazma hücrelerinin çoğalmasına, invazyonuna ve tümör yükünün artmasına neden olur. Bu durum hastalık progresyonu ve prognozla ilişkilidir (Hjertner ve ark., 1999).

f) İnterlökin 10 (IL10): IL-10, plazma hücre farklılaşması ve immunoglobulin üretiminde önemli bir sitokindir. Monosit ve T hücre aktivasyonunun göreceli olarak geç aşamasında üretilir. Fitohemaglutinin ya da anti-CD3 antikoru ile IFN-gama, TNF-alfa, lenfotoksin üretiminin yanısıra monosit/makrofaja bağlı T hücre çoğalmasını ve sitokin üretimini önler (Klein ve ark., 1999; Otsuki ve ark., 2000).

g) İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGFs): IGFs birçok hücre yanıtında rol almasının yanında hücre büyüme ve çoğalmasında etkili bir peptiddir (Zumkeller ve Burdach, 1999). Malign hücrelerden IGF1 ve IGF2 olarak salınır. IGF1'in myelom hücreleri için bir büyüme ve çoğalma faktörü olduğu gösterilmiştir. IGF-1 reseptörünün

aktivasyonunu Akt yolu ile PI3K aktivasyonuna yol açar ve apoptozu inhibe eder. Aynı zamanda MAPK yolunu aktive ederek myelom hücrelerinin çoğalmasına neden olur (Georgii-Hemming ve ark., 1996). IGF1 aynı zamanda myelom hücreleri için kemoatraktan olduğu gösterilmiştir (Vanderkerken ve ark., 1999).

h) Transforming growth factor β (TGF- β): TGF- β kemik iliği stroma hücrelerinden ve myelom hücrelerinden salgılanır. Bu iki hücrenin İL6 salgılanmasını sağlayarak indirekt bir etki gösterir. İmmün sistemi ve yara iyileşmesini baskılamasının yanında stemcell faktörü inhibe ederek hematopoezi baskılar. Bunun sonucu olarak da B hücre çoğalmasını ve Ig üretimini baskılar. Aynı zamanda normal plazma hücrelerinin baskılanmasına neden olur (Urashima ve ark., 1996).

ı) İnterlökin 15 (İL15): İL15 T, B, Natural Killer hücreleri ve nötrofillerin proliferasyonunu ve canlılığını devam ettirmelerini sağlar. İL15 Fas ile indüklenen apoptozisi inhibe eder. Ayrıca sitotoksik tedaviye direnç ile ilişkilidir (Tinhofer ve ark., 2000).

2.2.2.4. Tümör baskılayan ve uyaran genlerin rolü

a) RB proteini:

Myeloma hücrelerinde IL-6, retinoblastoma proteinini (pRB) defosforile formundan (aktif), fosforile formuna (inaktif) çevirir (Liu ve ark., 1996). G1 fazından S fazına geçişi defosforile formunda iken önleyen pRB fosforile olunca inaktif halde kalır, G1 fazından S fazına geçişi önleyemez. Bu geçiş siklin bağımlı kinazların (CDK) katalitik aktivitesince ayarlanır. Büyüme faktörü gibi büyüme uyarıcı sinyaller de siklinlerin çoğalmasını uyarır. CDK'ları iki tip önleyici gen ürünü bulunmaktadır; Inks (p15, p16) ve cips/kips (p21, p27, p57). p15 ve p16 genleri 9. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. Lenfoid tümörler özellikle de B hücre lenfoid tümörlerde p15 ve p16 delesyonu görülmektedir. MM'da ise yüksek oranda p16 ve p15 anormalliği genlerin hipermetilasyonla inaktivasyonu gözlemlenir. Bu yüksek sıklık MM'da en yaygın genetik anormalliktir. Her iki genin de etkilendiği hastaların 2/3'de plazma hücreli lösemi ve ekstramedüller plazmasitoma ile seyir görülmektedir (Ng ve ark., 1997).

b) P53:

P53 tümör baskılayıcı geni insanlarda görülen malign hastalıklarda en yaygın görülen mutasyon olmasına rağmen, MM'da daha nadir (%10) rastlanmaktadır. Terminal dönemde ise bu rakam artmaktadır (Portier ve ark., 1992).

c) P21/Ras:

P21/Ras hücre çoğalma ve farklılaşmasında kritik bir rol oynar. Bu GTP taşıyan protein GTP bağlı iken aktif, GDP halinde iken inaktiftir. Kodon 12,13 ve 61'deki nokta mutasyonları çok yaygındır (Liu ve ark., 1996).

d) bcl-2 ailesi:

Protoonkogen olarak bcl-2 birtakım uyanlarla ortaya çıkan apoptozisi önlemektedir. Antiapoptoik üyelerden bcl-2 ve BCL-XL ile proapoptoik genlerden BAD, BCL-XS ve bax oranı önemlidir. MM'da bcl-2 gen mutasyonuna %2 gibi düşük sıklıkta rastlanmaktadır. Ancak hastalığın erken dönemde olası yüksek miktarda olması sözkonusudur. Taze myelom hücrelerinde daha yüksek sıklıkta bulunması bu genin düşük hipometilasyonu ile ilgili olabilir. bcl-2 düzeyi ile IFN'a yanıt arasında ilişki varken kemoterapiye yanıt veya sağkalım ile bcl düzeyi arasında ilişki yok (Sangfelt ve ark., 1995).

e) c-myc:

c-myc, çoğalan hücrelerde eksprese edilir. Hücre siklusu ilerlemesi ile ilişkilidir. Ancak büyüme uyarısı olmaması durumunda c-myc hücre ölümüne yol açmaktadır. Myelom hastalarında nadiren c-myc düzensizliğine rastlanmaktadır. Transkripsiyonel ve translasyonel ayarlayıcı mekanizmaların her ikisi de myeloma da bu bozuk c-myc artışı için neden oluşturabilmektedir (Paulin ve ark., 1996).

2.2.3 Klinik bulgular

MM hastalarının bir kısmı asemptomatik olabileceği gibi çoğu başvuruda semptomatiktir. Semptomlar, malign plazma hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu, organ hasarı, paraproteinler ve immun yetmezliğe bağlı olarak görülür. En sık görülen bulgular anemi semptomları ve kemik ağrılarıdır (Kyle ve ark., 2003).

2.2.3.1. Kemik tutulumu

Kemik ağrıları hastaların yaklaşık 2/3'ünün başvuru şikayetidir. Tanı anında da hastaların %75 inde yaygın osteoporoz veya tümöral tutulum nedeni ile patolojik durumlar görülür (Yeh ve Berenson, 2006). Ağrı daha çok sırt, bel ve göğüs bölgelerindedir. Ağrı genellikle hareket ile artar ve pozisyon değişikliği haricinde gece oluşmaz. Ani başlayan bel ağrısı, parestezi ve parapleji vertebral çökme kırığı belirtisi olabilir. Osteoklastik aktivitenin artması ve bunu karşılayacak yeterli kemik yapımının olamaması nedeni ile kemiklerde osteolitik alanlar oluşur. Bu lezyonlar daha çok kafa ve pelvis kemikleri, vertebra, kostalar gibi yassı kemiklerde oluşur. Bu kemik lezyonları radyolojik olarak çok tipik olarak; kenarları düzgün, yuvarlak zımba ile delinmiş gibi litik lezyonlar olabileceği gibi, diffuz osteoporoz, osteopeni veya fraktür şeklinde de görülebilir. En yaygın görülen kemik lezyonu diffuz osteopenidir (Kyle, 1996). Küçük bir olgu grubunda da kemik lezyonları osteosklerotiktir (Lacy ve ark., 1997). MM'da osteoklastik aktivite artışı plazma hücreleri ve stromal hücrelerden açığa çıkan birçok sitokin neticesinde meydana gelmektedir. Bu sitokinlerden özellikle NF- κ B preosteoklastların farklılaşmasına, oluşmasına ve yaşam sürelerinin uzamasına neden olarak kemik yıkımını arttırmaktadırlar (Barlogie ve ark., 2001). Kemik lezyonlarını göstermede direkt grafi, kemik sintigrafisi, MR ve BT ve PET-BT kullanılır. Yeni oluşan litik lezyonları göstermede PET-BT; MR, BT ve direkt grafiden daha üstündür (Mulligan, 2007).

2.2.3.2 Renal tutulum

MM hastalarının yaklaşık 1/4'inde tanı anından kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin üzerinde olup, renal tutulum belirgin prognostik öneme sahiptir. Diyaliz ihtiyacı gerektiren böbrek yetmezliği ise tüm vakaların %2-10'unda görülür (Shaughnessy Jr ve ark., 2005).

MM'a özgü hafif zincir ile ilgili dört temel böbrek hastalığı:

- Myelom böbreği (%65)
- Primer amiloidoz (%79)
- Hafif zincir depozisyon hastalığı
- Renal tubuler disfonksiyon

Myeloma özgü olmayan böbrek fonksiyon bozukluğu yapan diğer sık nedenler:

- Volüm depleksyonu,
- Hiperkalsemi,
- Hiperviskozite,
- Tubulointerstisyel nefrit,
- Böbreğin plazma hücrelerince infiltrasyonudur.

Myeloma böbreği distal ve toplayıcı tübüllerde geniş ve mumsu silendirlerin bulunmasıyla karakterizedir. Bu silendirler başlıca presipite monoklonal hafif zincirler ve etrafını kuşatan multinükleer epitelyal hücreler tarafından oluşturulur. Silendirler renal tübüllerin atrofi ve dilatasyonunda oluşur. Sonunda tüm nefron nonfonksiyone olur ve intersitisyel fibrozis oluşabilir (Buxbaum, 1992). Myelom böbreğinin derecesi direkt olarak serbest üriner hafif zincir miktarı ile doğru orantılıdır fakat Bence Jones proteinürisinden kaynaklanan nefrotoksisitenin gerçek mekanizması bilinmemektedir. Tubulus hücrelerince rezorbe edilen ancak lizozomlarda proteazlarca parçalanmayan hafif zincirler, hücre içinde birikerek kristalize olurlar ve tubul hücre fonksiyonlarını bozarak fosfat kaybı ile giden renal tübuler asidoz tablosu oluşturabilirler (D'sa ve ark., 2007). Bununla birlikte dehidratasyon, hiperkalsemi, kontrastlı radyografik çalışmalar myelom böbreğine katkıda bulunabilir. Renal yetmezliğin ikinci en yaygın sebebi olan hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve osmotik diürez ile sonuçlanır ve hipovolemi nedeni ile prerenal böbrek yetmezliğine neden olur. Hiperkalsemi interstisyel nefrite neden olan kalsiyum depositlerine neden olur. Hiperürisemi ve non steroid antiinflamatuar ilaçlar glomerüler kan akımını azaltarak renal yetmezliğin gelişimine katkıda bulunur. Böbrek fonksiyon bozuklukları MM'lu hastalarda enfeksiyonlardan sonraki en önemli mortalite nedenidir (Augustson ve ark., 2005).

2.2.3.3 Hiperkalsemi

MM hastalarının %18-30'unda görülür. Hiperkalsemi myelomun tanı değeri taşıyan, tümör yükü ile korele, organ hasarını gösteren önemli bir bulgusudur. Hiperkalsemi tanısı için serum kalsiyum düzeyinin 11 mg/dl'nin üzerinde olması gereklidir. Hiperkalsemik hastalarda yorgunluk, konstipasyon, letarji, poliüri, polidipsi,

bulantı ve konfüzyon yakınmaları gelişebilmektedir. Hiperkalsemi interstisiyel nefrite neden olan kalsiyum depositlerine nedeni ile böbrek yetmezliğine katkıda bulunur. Hiperkalsemi, primer olarak malign plazma hücreleri ve stromal hücrelerce salgılanan potent sitokinlere bağlı oluşan, osteoklastik kemik rezorpsiyonu sonucu oluşur ve bu sitokinlerde en önemlileri, (receptor activator of nuclear factor – $\kappa\beta$ ligand (RANKL), makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 α ve tümör nekrozis faktördür (Oyajobi, 2007; Edwards ve ark., 2008).

2.2.3.4 Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, MM'da mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli komplikasyondur. MM'lu hastalarda %70'lere varan oranda mortalite nedenidir (Kelleher ve Chapel, 2002). Toplam enfeksiyon insidansı hasta yılı başına 0,8-1,4 arasında değişmektedir. Özellikle tanıdan sonraki ilk 2 ayda bu insidans hasta yılı başına 4,68'e kadar yükselmektedir (Wintrobe ve Greer, 2009). Myelomlu hastaların primer immün cevabı ve antijenlere sekonder antikor cevabı bozulmuştur (Wintrobe ve Greer, 2009). Enfeksiyonun ana nedeni bozulmuş antikor üretimidir. Bozulmuş opsonizasyon, azalmış granülosit miktarı ve adezyon yeteneği bozulmuş lökosit göçü, enfeksiyonlara katkıda bulunmasının yanında, böbrek yetmezliği, hipogamaglobulinemi ve bozulmuş monosit fonksiyonları da MM'da enfeksiyon gelişimine katkıda bulunur (Kelleher ve Chapel, 2002). Kemoterapilere bağlı oluşan kemik iliği rezervinde azalma, fagositozda bozulma, ayrıca kemik hastalığına ve ağrıya bağlı immobilizasyon da enfeksiyona predispozan faktörler arasında sayılabilir (Pratt ve ark., 2007). En sık görülen patojenler streptococcus pneumoniae ve stafilococcus aureus'tur. Son yıllarda Gr (-) organizmalar da enfeksiyon nedeni olarak görülmektedir (Kyle, 1996).

2.2.3.5. Nörolojik semptomlar

MM'da birçok nedene bağlı olarak nörolojik semptomlar gelişebilir. Bu semptomlar direk tümör etkisi ile görülebileceği gibi, metabolik komplikasyonlar ve tedavi yan etkileri nedeni ile de görülebilir. Torasik ve lumbosakral bölgede görülen radikülopati MM'un en sık görülen nörolojik komplikasyonudur.

MM'daki nörolojik sorunlar 5 ana başlık altında toplanabilir;

- Sinir basısına bağlı nörolojik sorunlar (radikülopati, spinal kord basısı, serebral bası ve kranial sinir basısı),
- Santral sinir sistemi tutulumuna bağlı nörolojik sorunlar (intracerebral plazmasitom, serebral myelomatozis),
- Metabolik kökenli nörolojik sorunlar (hiperkalsemi, hiperviskozite),
- Periferik nöropati,
- Tedavi komplikasyonları.

Nörolojik bulgular içerisinde en sık plazmositom dokusunun ya da kemik kırıklarının omurilik basısı ile ilişkili güç kaybına rastlanır. Tanı MR veya BT ile konulur. Tedavide bası bulgularının şiddetine göre cerrahi dekompresyon ve/veya steroid ile beraber basının bulunduğu bölgeye radyoterapi uygulanmasıdır (San Miguel ve ark., 1999). Myeloma bağlı hiperviskozite durumlarında vertigo, işitme kaybı, ataksi, parestezi, konfüzyon gibi semptomlar görülebilir (Dispenzieri ve Kyle, 2005). Vertebral plazmositomun direkt yayılımı ile, osteoporoz veya litik lezyonlara bağlı spinal kord basısına bağlı olarak gelişen sırt ağrısı genel olarak ilk semptom olup, hastalığın ilerlemesi ile nörolojik defisitler oluşabilir (Pollard ve Young, 1997). Multiple myelomda periferik nöropati patogenezi net olmamakla beraber neden olarak, tümöre bağlı hümmoral nedenler, hafif zincire bağlı etkiler, plazma hücre ve amiloid infiltrasyonu sonucu olabilir. Hastalarda daha çok progresif, simetrik, sensorimotor distal tipte nöropati görülür (Denier ve ark., 2006). Myelom tedavisinde kullanılan bir çok ilaç nöropatiye yol açabilir.

2.2.3.6. Hiperviskozite

Hiperviskozite sendromu paraprotein artışı nedeni ile gelişen kapiller kan akışkanlığının bozulmasını ve ortaya çıkan klinik tabloyu kapsar. MM'da hiperviskozite sendromu vakaların %7'sinde görülür (Kyle ve ark., 2003). İmmunglobulin konsantrasyonunun 5g/dl'nin üzerine çıkmasıyla kendini gösteren yorgunluk, konfüzyon, başağrısı, başdönmesi, diplopi, geçici görme bozuklukları ve kanama eğilimine neden olan bir durumdur. IgG 'nin IgG3 alt tipi ve IgA tipi myelomda daha sık görülür. Normal serum viskozitesi 1,4-1,8 U iken, MM'da serum viskozitesi 4 U'in üzerine çıkar. Sendromun tüm bulgularının ortaya çıkması için serum viskozitesinin 5-6 U'in üzerinde olması gerekmektedir. Kan viskozitesini azaltmak, hiperviskozite

sendromu gelişen hastalarda semptomları azaltmaya yönelik acil tedavidir (Mehta ve Singhal, 2003). Hiperviskozite sendromu gelişen hastalarda tedavi plazmaferezdir. Hidrasyon, hiperkalsemiye yönelik diürez, anemiye yönelik kan transfüzyonları, altta yatan maligniteye yönelik kemoterapi de diğer tedavi seçenekleridir (Siami ve Siami, 1999).

2.2.3.7. Amiloidoz

MM hastalarının yaklaşık %3 ünde semptomatik amiloidoz tespit edilirken, subkutan yağ aspirasyonu, rektal ve kemik iliği biyopsilerinin daha sık yapılması ile asemptomatik amiloid oranı %35 lere varan oranlarda bildirilmiştir. MM'da AL tipi primer amiloidozis görülür. AL amiloidozlu hastaların yaklaşık %20 sinde MM tespit edilir. En yaygın klinik bulgu karpal tünel sendromu, nefrotik sendrom ve buna bağlı jeneralize ödemdir. Daha az görülen belirtiler kardiyomyopati, makroglossi ve göz kapakları çevresinde görülen morarmalardır. MM hastalarında semptomatik amiloidozun varlığı sağkalım üzerine olumsuz etki yapar. Konvansiyonel kemoterapi ile MM ve semptomatik amiloidozu olan hastaların ortalama yaşam süresi 12 aydır (Buxbaum, 1992; Desikan ve ark., 1997).

2.2.3.8. Ekstramedüller hastalık

MM'da birçok organ ve dokuda plazmositomlar görülebilir. Ekstramedüller plazmositomlar sık olarak lenf nodu, deri, karaciğer ve dalakta bazen de testis, meme, böbrek ve meninkslerde görülebilir. Ekstramedüller tutulum yüksek LDH seviyesi ve plazmoblastik morfoloji ile ilişkilidir. Daha agresif tedavi yaklaşımlarıyla bile bu hastalarda kötü sonuçlar alınır (Tricot ve Fassas, 2000).

2.2.3.9 Anemi

Anemi MM'un en sık görülen bulgularından birisidir. Tanısal değerinin yanısıra organ hasarını gösteren, yaşam kalitesini etkileyen bir parametredir. MM'da gelişen anemi multifaktöriyel olup en önemli mekanizmalarından birisi, malign plazma hücrelerinin kemik iliğinde yayılımı sonucu eritropoezde daralma olmasıdır. Genelde normokrom ve normositer bir anemi görülse de makrositik bir anemi de görülebilir (Kyle, 1996). Kemik iliği stromal ve endotel hücrelerinden salınan IL6 eritropoezi baskılamakta eğer böbrek yetmezliği söz konusu ise eritropoetin eksikliği de anemiye katkıda bulunur. Paraprotein artışına bağlı dilüsyonel anemi, vitamin-B12 ve folat eksikliği, demir eksikliği, hemoliz ve tedavi komplikasyonları anemiye neden olan

etmenlerdendir. Anemi yeni tanı almış MM hastalarının %73-97'sinde görülür ve hastaların tanı anındaki ortalama Hb:10 g/dl civarındadır (Dispenzieri ve ark., 2007).

2.2.3.10 Kanama bozuklukları

Ciddi kanama bulguları MM'lu hastalarda nadir olarak görülür. Ancak, terminal dönem hastalarda kemik iliğinin plazma hücreleri ile infiltrasyonuna bağlı olarak trombositopeni ve aşırı yüksek M proteinine bağlı hiperviskosite sonucu mukozal kanamalar gelişebilmektedir. Kanama, IgG myelomada % 15 ve IgA myelomada % 30 görülebilmesine rağmen ciddi kanama bulguları, myelomlu hastalarda nadirdir (Tricot ve Fassas, 2000). Amiloidozla seyreden vakalarda, vasküler hasara bağlı olarak kanamalar ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde ağır kemik iliği tutulumlarında dahi trombositopeni nadir olarak görülür (Preuss ve ark., 2007). MM'lu hastalarda koagülasyon bozuklukları da gözlenmektedir. M proteini fibrin monomerlerinin agregasyonunu artırırken aynı zamanda trombin ile beraber VWF ve F VIII'i inhibe edebilmektedirler (Colwell ve ark., 1997). Ayrıca MM hastalarında üremi ve yaygın damar içi pıhtılaşma sendromuna bağlı kanamalar da gözlenebilmektedir.

2.2.3.11. Venöz tromboemboli

MM'da venöz tromboemboliye belirgin bir yatkınlık bulunmaktadır. Bu yatkınlığın en önemli nedeni yüksek immünglobulin düzeylerinin, fibrinojen yapısında değişikliklere neden olması ve fibrinolizi azaltmasıdır. MM'da gerek immünglobulinlerin kendisinin, gerekse de hafif zincirlerin lupus antikoagulan etki gösterdikleri bildirilmiştir. MM hastalarında aktive protein-C resistansı da sık görülmektedir (Zangari ve ark., 2002). MM'da tedaviye bağlı venöz tromboemboli de görülebilir, bazı immünmodülatör ilaçlar da venöz tromboemboli riskini belirgin bir şekilde arttırmaktadır (Zonder ve ark., 2006).

2.2.4. Laboratuvar

MM hastalarında en çok tespit edilen laboratuvar bulgusu olan anemi (Hb<12gr/dl), genelde normokrom normositer bir şekilde görülür. Tanı anında hastaların %78'inde vardır. Bu oran hastalık seyrinde herhangi bir zamanda %97'leri bulmaktadır. Periferik yaymanın tipik bulgusu olan "rulo" formasyonu, M-proteinlerinin eritrosit yüzeylerini kaplaması sonucu eritrositlerin üst üste yığılmasıyla oluşturdukları görüntüdür ve hastaların yarısından fazlasında bulunur. Eritrosit

sedimentasyon hızı %84 hastada >20 mm/saat, üçte birinde >100 mm/saat'tir. Lökopeni (beyaz küre sayısı <4000/mm³) %29, trombositopeni (trombosit <100.000/mm³) %5 hastada görülür (Kyle ve ark., 2003). β 2 mikroglobulin, tanısal açıdan bir öneme sahip olmamasına rağmen, düzeyi hastalığın prognozu ve uygulanan tedaviye alınan cevabın takibi için önemli bir kriterdir. Aynı zamanda tümör yükü ve böbrek yetersizliği ile doğrudan ilişkilidir (Tricot ve ark., 2002). Hastalarda artmış hücre yapım ve yıkımına bağlı hiperürisemi görülebilir. Serum LDH düzeyi lenfoproliferatif hastalıklar için önemli bir prognostik belirteçtir. MM'da da prognostik bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar vardır, fakat tanı anında sadece hastaların %7-11'inde serum LDH düzeyinde artma tespit edilebilir (Dimopoulos ve ark., 1991).

Multiple myelomda en önemli tanısal bulgu monoklonal M proteininin serum ve idrarda gösterilmesidir (%97 hastada). Bir seride serum protein elektroforezinde lokalize band veya pik %82 hastada, idrar immünfiksasyonda M proteini yaklaşık %75 hastada gözlenmiştir (Wintrobe ve Greer, 2009). Yine aynı seride serumda M proteinleri %51 Ig G, %21 IgA, %16 hafif zincir, %2 IgD, %2 biklonal, %0,5 IgM ve %7 nonsekretuar olarak saptanmıştır. Myelomda kappa hafif zincir lambda'ya göre 2 kat daha sık görülür. İlgili olmayan immünglobulinlerin (örneğin IgG myelom için A ve M) düzeylerinde düşme %91 hastada görülür. Renal yetmezlik insidansı yalnızca hafif zincir sekrete eden myelomda diğer alt gruplara göre artmış iken nonsekretuar myelomda hafif zincir olmadığı için myelom böbreği de görülmez (Kyle ve ark., 2003).

Multiple myelom tanısı tipik olarak kemik iliği incelemesiyle doğrulanır. Kemik iliği tutulumu diffüz olmasının yanı sıra fokal de olabilir ve bu nedenle bazı hastalara tekrar veya multiple alanlardan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi gerekebilir. Myelomdaki plazma hücreleri üç morfolojik tipe ayrılabilir; matür, immatür veya plazmablastik. Matür tipteki plazma hücreleri ekzantrik nükleuslu, yoğun nükleer kromatinli, nükleolusu belirsiz veya bulunmayan, iyi şekillenmiş bir Hof'a sahip küçük hücrelerdir. İmmatur tipteki plazma hücreleri daha büyük, ekzantrik nükleusa, daha az kondanse bir kromatin yapısına, belirgin nükleoluslara ve geniş sitoplazmaya sahip olurlar. Plazmablastların nükleositoplazmik oranları nispeten yüksektir, nükleusları merkezi yerleşimli, nükleer kromatinleri dağınık, nükleolusları belirgin olur. Sıklıkla birden fazla hücre tipi bulunur. Genellikle hakim olan hücre tipi prognozu belirler; plazmablastik tip genellikle saldırgan bir seyrin göstergesidir. Kemik iliği

biyopsilerinde myelomatöz infiltrasyon diffüz, fokal, interstisiyel veya bu şekillerin kombinasyonu şeklinde görülebilir. Kemik iliği tutulumu yama tarzında olabilir ve değişen derecelerde fibrozis bulunabilir (Kyle ve ark., 2003; Wintrobe ve Greer, 2009).

2.2.5. Tanı

Hastalardan alınan öykü ve fizik muayene bulguları birçok hastalıkta olduğu gibi MM'da da önemlidir. Fakat MM'da tanı laboratuvar çalışmaları ile konulur. İlk kez 1972 yılında Kronik Lösemi-Myeloma grubu tanı için 4 kriterin olması gerektiğini öne sürmüş ardından 1992'de Greipp tanı için yeni kriterler kullanmıştır. Bu kriterler yakın zamana kadar da tanı için kullanılmıştır (Greipp, 1992). Günümüzde MM tanısı için ana yaklaşım tedavi gerektiren ve tedavi gerektirmeyen durumların ayrılmasıdır. Hastaların hemen hepsinde MM tanısı almadan önce, asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gammopati (Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) olduğu kabul edilir. MM hastalığı ise tedavi gerektirmeyen sessiz myelom (Smoldering Multiple Myeloma, SMM) ve tedavi gerektiren ileri evre MM olarak ayrılabilir. Tablo-2.2'de bu 3 klinik durumu ayıran özellikler gösterilmiştir (Rajkumar ve ark., 2014).

Bugün myelom tanısı için serum ve/veya idrarda monoklonal protein, kemik iliğinde %10'dan fazla atipik plazma hücresi ve/veya klonal plazmasitom ve bunların yanında anemi, kemik lezyonu, börek yetmezliği, hiperkalsemi gibi organ hasarını gösteren bulgulardan herhangi birinin olması yeterlidir. Bu bağlamda son yıllarda geliştirilmiş olan ve tedavi gerektiren MM tanı kriterleri olan IMWG (International Myeloma Working Group = Uluslararası Myelom Çalışma Grubu) tanı kriterleri de tablo-2.3'de verilmiştir (Durie ve ark., 2006).

Tablo-2.2. MM, SMM ve MGUS tanı kriterleri (Rajkumar ve ark., 2014).

Tanı kriteri	MGUS	SMM	MM
Serum M-proteini	≤ 3 gr	>3 gr	Var
İdrar M-proteini	<1 gr / 24 h	Var/Yok	Var/Yok
Kemik iliği plazma hücre oranı	$<\%10$	$>\%10$	$>\%10$
Kemik lezyonu	Yok	Yok	Var
Anemi	Yok	Yok	Var
Böbrek yetmezliği	Yok	Yok	Var
Hiperkalsemi	Yok	Yok	Var

MGUS: Önemi belirsiz monoklonal gamopati (Monoclonal gammopathy of undetermined significance)

SMM: Sessiz multiple myelom (Smoldering Multiple Myeloma), MM: Multiple Myelom

Tablo-2.3. IMWG (International Myeoma Working Group) tedavi gerektiren aktif MM tanı kriterleri (Durie ve ark., 2006).

- Serum ve/veya idrarda M proteini* ve kemik iliğinde klonal plazma hücreleri ve/veya dökümente edilmiş plazmasitom.
- Ve aşağıdakilerden bir ya da daha fazlası;
 - Hiperkalsemi (>11mg/dl)
 - Böbrek yetmezliği (kreatinin >2mg/dl)
 - Anemi (Hb <10 g/dl, ya da normalden 2 g/dl daha düşük)
 - Kemik tutulumu (litik lezyonlar ya da osteopeni)

*Ölçülebilir M proteini olmayan hastalarda serum serbest hafif zincir oranı bu kriterin yerine kullanılabilir. Serum ya da idrarda M proteini olmayan ve serum serbest hafif zincir oranı normal olan hastalarda kemik iliği klonal plazma hücre oranı en az %10 ve üzerinde olmalıdır.

MM tanısı için, klinik bulguların yanında tanı koydurucu tümör yükünü ve organ hasarını belirleyici geniş bir laboratuvar inceleme paneli gerekmektedir. Tablo-2.4’de İngiliz Hematoloji Cemiyeti’nin (British Society for Hematology) önerdiği incelemeler özetlenmiştir (Smith ve ark., 2006).

Tablo 2.4. İngiliz Hematoloji Cemiyeti'nin (British Society for Hematology) tanı için önerdiği incelemeler (Smith ve ark., 2006).

Tarama testleri	Tanı koydurucu testler	Tümör yükünü ölçen testler	Organ hasarını saptayan testler	Bazı hastalar için gerekli testler
Kan sayımı Sedimentasyon Plazma viskozitesi	Kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu	Kemik iliği sitogenetik veya FISH incelemesi	Kan sayımı	Kemik iliği immun-histokimya Akım sitometri Sitogenetik
Üre-kreatinin Albümin Ürik asit Serum ve idrar protein elektroforezi	Serum ve idrar İF'u	Serum ve idrar monoklonal protein tayini Kalsiyum Albümin β2mikroglobulin	Üre Kre. klirensi Kalsiyum Albümin LDH CRP	VitB12 Folat
Semptomatik alanlara X-ray	Kemik survi	Kemik survi	Kemik survi	MR, BT, PET-BT

MR: Manyetik rezonans, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi, LDH: Laktik dehidrojenaz, Kre: Kreatinin, IF: İmmünfiksasyon

2.2.6 Evreleme

Evrelendirme, prognoz ve uzun dönem sağkalımı, özellikle de tedaviye yaklaşımı belirlemede temel oluşturmaktadır. Evrelendirme için uzun yıllar Durie Salmon evreleme sistemi (Tablo-2.5) kullanılmıştır (Durie ve Salmon, 1975). Durie Salmon evreleme sistemi ilk olarak 1975 yılında tümör yükünü ölçmek için pratik bir yöntem olarak ortaya konmuştur. Daha sonra da klinik evreleme sistemi için, hemoglobin, serum kalsiyum ve kreatinin, serum ve idrar M proteini düzeyleri ile kemik lezyonlarının sayısı ve büyüklüğü gibi parametreler bağdaştırılmıştır. Hastalar bu parametrelere göre evre I, II, III olarak kategorilere ayrılmıştır. Bunun yanında serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin üzerinde olan hastalar B, olmayanlar A olarak ayrılmıştır.

Bu evreleme sistemi, malign plazma hücre kitlesinin ve böbrek işlevlerinin belirlenmesine dayanır. Kolay uygulanabilir olmasına rağmen, kemik lezyonlarının belirlenmesinde görülebilen farklılıklar pratikte zorluklar doğurur. Ayrıca; plazma hücrelerinin çoğalma hızı, hastanın yaşı, performans durumu, kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu oranı, serum β 2mikroglobulin, CRP (C-reaktif protein), serum albumin düzeyi, Ig tipi ve kromozom anormalliği varlığı gibi prognozda önemli olan bazı özellikler değerlendirmeye alınmamıştır. Durie-Salmon evreleme sistemine göre düşük tümör yükü olan ve serum kreatin düzeyi 2 mg/dl'nin altında olan hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi 5,5 yıl (3.5-10) iken, tümör yükü yüksek olan ve böbrek yetersizliği olan hastaların beklenen yaşam süresi ortalama 15 ay (6ay-2yıl) olarak bildirilmektedir (Kyle ve Rajkumar, 2008).

Tablo 2.5. Durie Salmon evreleme sistemi (Greer ve ark., 2009).

<p>➤ Evre I (Düşük tümör kitlesi, plazma hücre sayısı $< 0,6 \times 10^{12}$ hücre /m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin > 10 gr/dl • Normal serum kalsiyum < 12 mg/dl • Kemik lezyonu yok veya soliter kemik plazmositomu • IgG < 5 gr/dl, IgA < 3 gr/dl • İdrar hafif zincir < 4 gr/24 saat
<p>➤ Evre II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evre I ve III arasında kalanlar
<p>➤ Evre III (Yüksek tümör kitlesi, $1,2 \times 10^{12}$ hücre/ m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin $< 8,5$ gr/dl • Serum kalsiyum > 12 mg/dl • Litik kemik lezyonları • IgG > 7 gr/dl, IgA > 5 gr/dl • Elektroforezde idrar hafif zincir M komponenti > 12 gr/dl/24h
<p>*Serum kreatinini < 2mg/dl ise; A üstünde ise; B</p>

Albümin ve β 2mikroglobulin düzeylerine göre yapılmış uluslararası evreleme sistemi (International staging system-ISS=International prognostic index-IPI) Durie Salmon evreleme sistemine ek olarak MM’da kullanılan evreleme sistemidir. 2005 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmalar sonucunda β 2mikroglobulin ve albümin düzeylerinin sağ kalım ile en kuvvetli ilişkisi olan parametreler olduğu ortaya kondu ve bu çalışma sonunda ISS evreleme sistemi geliştirildi (Greipp ve ark., 2005). Ardından Durie Salmon ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda Durie Salmon ile sağ kalım ve prognoz ile korelasyon gösterdiği görüldü. ISS evreleme sisteminin tümör yükünü belirleme özelliği yoktur. MM’u MGUS ve SMM’dan da ayırmaz fakat prognoz göstergesi olarak önemi vardır. ISS evre I için median sağkalım 62, II için 44 ay, III için 29 aydır. Tablo 2.6’da ISS evreleme sistemi ve evreye göre sağ kalım oranları verilmiştir (Greipp ve ark., 2005).

Tablo 2.6. MM’da ISS evreleme sistemi (Greipp ve ark., 2005).

Evre	Kriter	Sağkalım (ay)
I	β 2 mikroglobulin < 3,5 mg/L ve serum albumini \geq 3,5 g/dl	62
II	Evre I veya III’e uymayanlar	44
III	β 2 mikroglobulin \geq 5.5 mg/L olanlar	29

2.2.7 Prognoz

MM’da tanımlanmış birçok prognostik faktör vardır. Bunların bir kısmı yaş, performans gibi faktörler iken bir kısmı da laboratuvar ve genetik faktörlerden oluşmaktadır. Yaşın 70’in üzerinde olması kötü prognozla ilişkilidir. Serum β 2mikroglobulin düzeyi ise en önemli prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüksek β 2mikroglobulin düzeyleri erken ölümle ilişkili bulunmuştur (Bataille ve ark., 1982). Bunun yanında yüksek CRP ve LDH düzeyleri de prognostik göstergelerdendir. İleri evre hastalık (Evre II ve III) birçok malignitede olduğu gibi MM’da da kötü

prognostik belirteçlerdendir. Malign plazma hücrelerinin morfolojisi; immaturite ve plazmoblastların varlığı hastalığın kötü seyredeceğini gösterir (Durie ve ark., 2006).

MM'lu hastalarda delesyon, anöploidi ve translokasyon şeklinde birçok sitogenetik anmali tespit edilmiş ve bunların bir kısmı iyi prognozla bir kısmı da kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Tablo 2.7'de sitonetik anomalilerin risk sınıflaması verilmiştir (Kumar ve ark., 2012).

Tablo 2.7. MM'da sitogenetik anomalilerin risk sınıflaması (Kumar ve ark., 2012).

Yüksek risk	Orta risk	Standart risk
Deletion 17p	t (4;14)	Hiperdiploidi (Trizomiler)
t (14;16)	Delesyon 13q	t (11;14)
t (14;20)	Hipodiploidi	t (6;14)

Yüksek riskli genetiğe sahip hastalarda ortalama yaşam süresi 25 ay olarak belirlenirken, orta riskde 42 ay, standart riskde ise 50 ay olarak belirenmiştir (Fonseca ve ark., 2003a).

2.2.8 Tedavi

Günümüzde sessiz (smoldering) MM tanısı almış hastaların erken tedavisinin sağkalımı arttırdığı yönünde bilgiler yoktur. Yani monoklonal gamopati tanısı almış bir hasta eğer semptomatik MM değil ise tedaviye gerek yoktur. Semptomatik bir MM hastasında ise tedavi için ilk değerlendirilmesi gereken olog kök hücre nakli aday olup olmadığıdır. MM'da kök hücre nakli tam yanıt oranlarını arttırmakta ve ortanca sağ kalımı 12 ay uzatmaktadır (Attal ve ark., 1996; Kumar ve ark., 2003). MM, Avrupa ve Amerika'da en fazla kök hücre transplantasyonu yapılan hastalıktır. Kök hücre naklinin genellikle 65 yaş altı hastalara yapılabileceği belirtilirken, 65 yaş üstü hastalarda da performans durumu ve organ fonksiyonlarına göre nakil yapılabilmektedir. Hastaların tedavi stratejileri temelde nakil aday olup olmadıklarına göre yapılan değerlendirmeden sonra çeşitli kemoterapi rejimlerinin uygulanmasına dayanmaktadır. Tedavisiz kalan hastaların yaşam süreleri 1 yıldan az olup mevcut

tedaviler ile yaşam süresinde ciddi uzama sağlanmaktadır. Son yıllarda immünmodulator ilaçların ve proteozom inhibitörlerinin kullanıma girmesi ile tedavi yanıtlarında ciddi düzelmeler ve progresyonsuz sağ kalımda ciddi uzamalar sağlanmıştır.

2.2.8.1 Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

2006 yılına kadar birçok karmaşık tedaviye yanıt kriterleri belirlenmiştir. 2006 yılında eski kriterler baz alınıp modifiye edilerek geliştirilmiş olan, IMWG (International Myeloma Working Group = Uluslararası Myelom Çalışma Grubu) kriterleri sonrası diğer kriterler büyük oranda terkedilmiş olup, sadece tarihsel anlamları kalmıştır. IMWG yanıt kriterleri, mükemmel tam yanıt ile progresif hastalık arasında kriterleri belirlenmiş 6 gruba ayrılmış olup, kemik iliğindeki plazma hücre oranı, serum ve idrar hafif zincir oranları, immünfiksasyon durumu ve plazmasitom durumu gibi parametreler ile değerlendirme yapılmaktadır. Tablo-8'de IMWG MM'da progresif hastalık dışı tedavi yanıt kriterleri gösterilmiştir.

Kısmi yanıt (KY=PR, partial response)

Serum M proteininde başlangıca göre %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteininin %90 azalması veya 200mg/24h'in altına inmesidir. Eğer M proteini ölçülemiyorsa bazal kemik iliği plazma hücre oranının en az %30 olması kaydı ile başlangıca göre %50 azalma olması. Eğer varsa plazmositomlarda %50 azalma olması.

Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY=VGPR, very good partial response)

Serum ve idrar M proteini elektroforezde yok fakat immünfiksasyonda saptanıyorsa veya serum M proteininde %90 ve daha fazla azalma ve idrar M proteinin 100 mg/24h'in altında olması.

Tam yanıt (TY=CR, complet response)

Serum ve idrarda immünfiksasyon negatifleşmiş, kemik iliği plazma hücre oranı %5 ve altında, plazmositom yok.

Mükemmel tam yanıt (mTY=sCR, stringent complet response)

Normal serbest hafif zincir oranı, kemik iliğinde immünhistokimya ve immünfloresan ile klonal hücre yokluğunun gösterilmesi.

Durağan hastalık (DH=SD, stable disease)

Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık.

Tablo 2.8. IMWG progresyon dışı MM’da tedaviye yanıt kriterleri.

Yanıt	K.İ. plazma hücre oranı	Serum İF	İdrar İF	κ/λ	Plazmositom
mTY	<%5 Klonal plazma hücresi yok	Negatif	Negatif	Normal	Yok
TY	<%5	Negatif	Negatif	Normal	Yok
ÇİKY	-	%90’dan fazla azalma	<100 mg/24h	-	-
KY	>%30 azlama	%50’dan fazla azalma	<200 mg/24h	-	-
DH	mTY, TY, ÇİKY, KY, PH kriterlerinin olmaması				

mTY: Mükemmel tam yanıt, TY: Tam yanıt, ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt, KY: Kısmi yanıt, DH: Durağan hastalık, İF: immünfiksasyon, PH: Progresif hastalık, κ/λ : Kappa/Lambda hafif zincir oranı., K.İ.:Kemik iliği.

Progresif hastalık (PH=PD, progressive disease)

Kemik iliği plazma hücre oranında başlangıca göre %25 artış olması, serum M komponentinde mutlak artış (0,5 g/dl) ve/veya idrar M komponentinde mutlak artış (200mg/24h), yeni kemik lezyonları ve plazmositoların gelişmesi, sadece MM hastalığına bağlanabilen hiperkalsemi gelişmesi (>11,5 mg/dl), kriterlerinin en az birinin gerçekleşmesi durumunda progresyondan bahsedilir.

Klinik nüks ise, hastalığın ve organ bozukluklarının arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı ile gösterilir. Yani, Hiperkalsemi (>11,5 mg/dl), hemoglobinde 2 g/dl azalma, serum kreatininde 2 mg/dl veya fazla artış, var olan plazmositom ve kemik lezyonlarında artış ve/veya yeni plazmositom ve kemik lezyonlarının gelişmesidir.

Tam yanıtli hastada nüks olgusundan ise, bir hastada tam yanıt alındıktan sonra M proteininin tekrar ortaya çıkması, kemik iliğinde %5 ve daha fazla plazma

hücrelerinin saptanması ve/veya klinik nüks bulgularının gelişmesi durumunda bahsedilir.

2.2.8.2. Transplanta uygun olan hastalarda tedavi

Otolog kök hücre destekli yüksek doz melfalan tedavisi, indüksiyon tedavisi sonrası 65 yaşın altında ve performansı iyi olan ve 65 yaş üzerindeki hastalar için standart tedavi yaklaşımı olma özelliğini korumaktadır. Son 10 yıl içerisinde transplanta uygun hastaların başlangıç (indüksiyon) tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. İmmünmodülatuvar ilaçların (IMiDs) ve bortezomibin kullanıma girmesinden önce en sık kullanılan yaklaşımlar tek ajan deksametazon ve VAD (vinkristin, doksorubisin ve deksametazon) rejimi idi. IMiDs ve bortezomib kombinasyonlarının, önce deksametazon ile, sonra VAD ile karşılaştırıldıkları çalışmalarda daha yüksek yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım süreleri ortaya koymuştur. Yine yapılan ilk çalışmalar IMiDs ve bortezomib tabanlı başlangıç tedavilerinin idare edilebilir bir toksisite ile kök hücre toplama kabiliyetini koruyarak erken mortaliteyi azalttığını göstermiştir (Ludwig ve ark., 2010; Rajkumar, 2011). Otolog kök hücre nakli TY (Tam yanıt) oranlarını artırmakta ve MM'da medyan tüm sağkalımı 12 ay uzatmaktadır (Attal, 1996; Bladé ve ark., 2003). İndüksiyon tedavisine refrakter hastalar otolog transplanttan en çok faydalananlardır (Rajkumar ve ark., 1999). IMiDs ve bortezomib içeren indüksiyon tedavileri ile yeni tanı myelom hastalarında daha önce öngörülemeyen ÇIKY (Çok iyi kısmi yanıt) veya daha iyi yanıt oranları elde edilmekle birlikte, yüksek doz melfalan yanıt oranlarında artan bir iyileşme sağlamaya devam etmektedir (Kumar ve ark., 2009).

VAD rejimi diğer indüksiyon rejimlerine göre daha az etkili olup günümüzde tercih edilmemesine rağmen SGK geri ödeme talimatlarına göre ülkemizde zorunlu olarak kullanılmaktadır. İki veya üç indüksiyon küründen sonra yanıt değerlendirilerek kök hücre mobilizasyonuna geçilebilir. Hasta veya klinik koşullarının uygun olmaması nedeniyle mobilizasyon daha sonraki kürlerden sonra da yapılabilir. Zorunlu nedenlerle veya transplant öncesi en iyi yanıtı elde etmek amacı ile indüksiyon tedavisi 6 küre kadar uzatılabilir. Transplant sonrası 3. ayda yapılan değerlendirmede ÇIKY gösteremeyen hastaların 2. bir transplanttan fayda görebilecekleri görülmüştür. Bu yüzden ÇIKY'dan daha az bir yanıt gösteren hastalarda hastanın toplanabilmiş kök hücresi varsa 2. bir yüksek doz melfalan ve transplant önerilebilir. Birinci veya ikinci

transplant sonrası ÇİKY elde edilemeyen hastalarda talidomid, bortezomib veya lenalidomid ile konsolidasyon/idame tedavisi önerilebilir. ÇİKY veya TY elde edilen hastalarda idame tedavinin gerekliliği tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda idame tedavinin faydasının birincil olarak ÇİKY'dan daha az yanıt alınan hastalarda ortaya çıkması bunu desteklemektedir. Yine de yüksek riskli hastalarda tedavisiz izlem yerine idame tedavi önerilebilir (Burns ve ark., 2012).

2.2.8.3. Transplanta uygun olmayan hastalarda tedavi

Transplanta uygun olmayan hastalar için 2000 yılından önce tedavi seçeneği MP (melphalan ve prednizolon) ile sınırlı idi. Esas olarak 1990'lı yıllarda kök hücre nakline giden hastalarda standart indüksiyon rejimi olarak kullanılan VAD rejimi de %55-60'lık yanıt oranları ile bir kısım hastada TY sağlamaktadır (Alexanian ve ark., 1990). Talidomid ve deksametazon kombinasyonu tüm sağkalım yönünden VAD rejimine üstün bulunmuştur ve bununla birlikte TY oranı % 4-10 oranında kalmaktadır (Rajkumar ve ark., 2008). MP rejimine talidomid eklenmesi ile daha fazla yanıt ve daha fazla progresyonsuz sağ kalım oranları sağlamıştır (Palumbo ve ark., 2006).

Bortezomib ile MP kombinasyonu (MPV) geniş bir faz çalışmada MP'ye karşı TY, progresyonsuz sağ kalım ve tüm sağ kalım dahil bütün karşılaştırmalarda üstün bulunmuştur (San Miguel ve ark., 2008). MPV rejimi ile tedavinin orijinal çalışmada olduğu gibi 54 hafta ile sınırlandırılması önerilmektedir (Mikhael ve ark., 2013). Randomize çalışmalarda görülen toksiteler dikkate alınarak çok yaşlı ve düşükün hastalarda tedaviye MP ile başlanarak, klinik gidişe göre talidomid ve bortezomib sonradan eklenebilir (Kumar ve Russell, 2014).

Lenalidomid ve düşük doz deksametazon kombinasyonu, 65 yaş üstü hastalarda daha yüksek sağkalım avantajı sağlamaktadır. Transplant uygulanmayan hastalarda bu kombinasyon ile tüm sağkalım iki yılda % 91 bulunmuştur (Baz ve ark., 2014). Renal yetmezliği olan hastalarda, bortezomibin eliminasyonu renal fonksiyonlardan bağımsız olduğu için tavsiye edilir (Kumar ve Russell, 2014). Talidomid de bu hastalarda kullanılabilir. Lenalidomid dozu ise renal klerense göre ayarlanmalıdır. Yüksek venöz tromboz riski olan hastalarda da bortezomib tercih edilebilir (Kumar ve Russell, 2014). Yüksek risk sitogenetiği olan hastalarda bortezomib etkin bir tedavi ajanı olarak kabul edilmektedir (Palumbo ve ark., 2014). Polinöropatisi olan hastalarda lenalidomid ilk tedavi tercihi olabilir. Polinöropatisi olan ve bortezomibli rejim alan hastalarda

bortezomib uygulaması haftada iki yerine haftada bir olarak değiştirilebilir (Kumar ve Russell, 2014).

2.2.8.4. Allojenik transplantasyon

Allojenik transplantasyonun myelomdaki yeri, sağkalım avantajı konusunda yeterli kanıt olmaması ve yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle tartışmalıdır (Lokhorst ve ark., 2010). Miyeloablatif tedavilerde mortalite % 30'un altında değildir (Adams, 2003). Düşük intensiteli allograftlarda transplantla ilişkili mortalite daha düşük olmasına rağmen progresyonsuz sağ kalım (nüks oranının miyeloablatiflere göre iki misli olması nedeniyle) daha düşüktür. Allo transplant öncesi hastalık erken dönemde, kemosensitif ve genç hasta ise daha iyi hastalıksız ve tüm sağkalım sağlamaktadır (Adams, 2003).

2.2.8.5. Bifosfanat kullanımı

Bifosfanatlar osteopeni dahil tüm kemik tutulumu olan hastalarda kullanılmalıdır. SMM ve MGUS'da kullanılmamalıdır. Semptomatik MM olup kemik tutulumu olmayan hastalarda da kullanılması önerilmektedir (Lacy ve ark., 2006). Kreatinin klerensi 30ml/dk'nın altında olan hastalarda zoledronik asit kullanılmamalıdır. Aktif hastalığı olmayan hastalarda en fazla 2 yıl kullanılmalıdır. Daha uzun süreli kullanım gerekiyorsa pamidronat veya klodronat kullanılabilir (Terpos ve ark., 2013). Bifosfanat kullanan hastalarda çene osteonekrozu ve subtorakanterik kırık yönünden takip edilmelidir. Ayrıca zoledronik asit alan hastalarda kalsiyum ve D-vitamini replasmanı gerekmektedir (Terpos ve ark., 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji kliniğinde Ocak 2009 ile Aralık 2013 tarihleri arasında yeni tanı almış, tedavi ve takipleri merkezimizde yapılan MM hastaları dahil edildi. Tanı kriteri olarak IMWG (Uluslararası myelom çalışma grubu) kriterleri kullanıldı (Kyle ve ark., 2010). Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosya bilgileri belirgin eksik olan ve takipten çıkan hastalar dışında tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

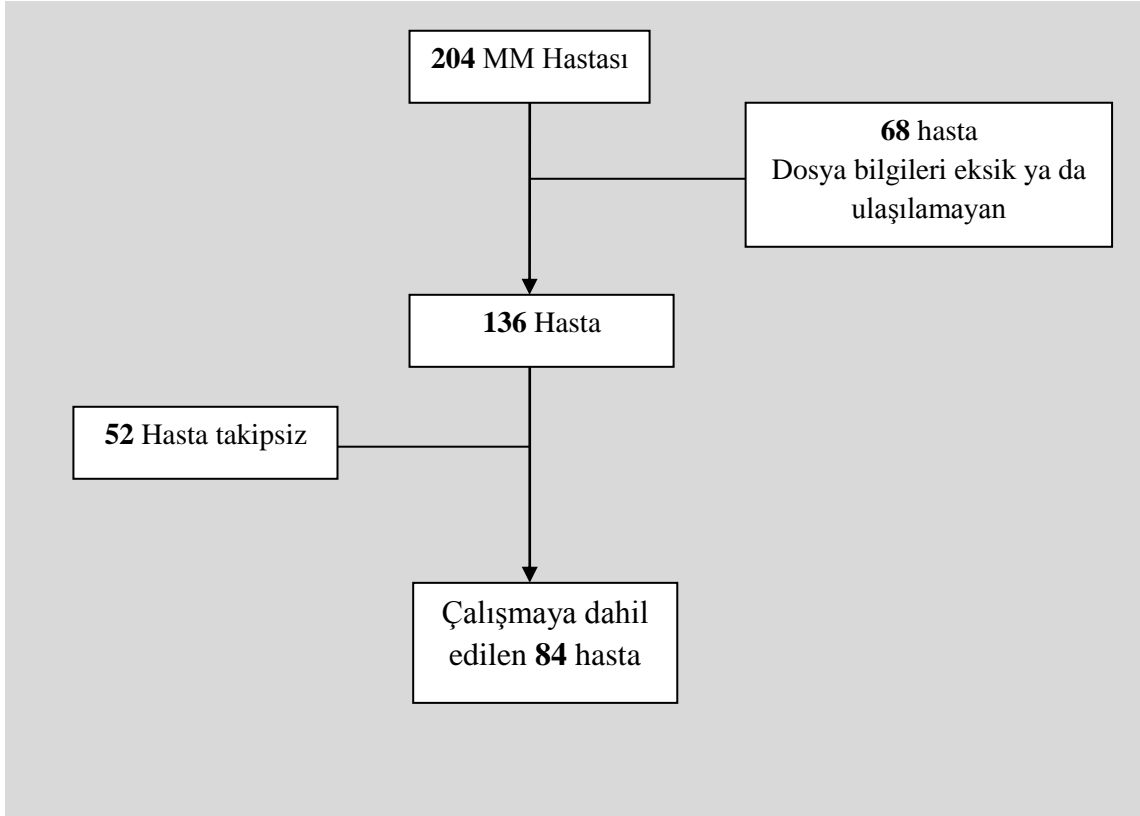
Hastaların dosyalarından cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, M protein tipi, tanı anındaki kemik iliği plazma hücre oranları, takipleri süresince aldıkları tedaviler, tam kan sayımı değerleri, serum ve idrar immünfiksasyonları, LDH, albumin, β 2mikroglobulin, kreatinin, kalsiyum, nefelometrik kantitatif immunglobulin ve serbest hafif zincir düzeyleri, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi bulguları, kemiklerinde litik lezyon ve plasmositomlarının olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların tedaviye verdikleri yanıt değerlendirmesinde International Myeloma Working Grup (IMWG) yanıt kriterleri kullanıldı (Kyle ve ark., 2010). Hastaların tanı anındaki evreleri her 3 evreleme sistemi (D.Salmon, ISS, R-ISS) için ayrı ayrı hesaplandı. Her hastanın progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağ kalım süreleri hesaplandı. Hastaların tanı anında kemik iliği materyalinden yapılan genetik incelemelerin sonuçları kayıt edilip yüksek riskli ve yüksek riskli olmayanlar şeklinde gruplandırıldı (Rajkumar, 2012). Şekil-2’de çalışmaya alınmayan hasta sayısı ve alınmama nedenleri verilmiştir.

3.1. İstatiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Yüksel BEK tarafından, SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sağ kalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi için log rank testi, değişkenler arasındaki farklılıkların belirlenmesinde Ki-kare testi, çok değişkenli analizde Cox regresyon analizi ‘enter’ modu, gruplandırılmış öğelerin farklılığın anlamlılığı değerlendirmesinde ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, niceliksel veriler için de student t testi kullanıldı. İki değerleyici arasındaki karşılaştırmalı uyuşmanın güvenilirliği için de

Kappa testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. P değeri <0,05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil-2. Çalışmaya alınmayan hasta sayısı ve alınmama nedenleri.



3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan B.30.2.ODM.0.20.08/1407 sayı ve 16.01.2015 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız retrospektif veri tarama şeklinde olduğundan bütçe kullanılmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji kliniğinde Ocak 2009 ile Aralık 2013 tarihleri arasında yeni tanı almış, tedavi ve takipleri merkezimizde yapılan 84 multiple myelom hastası dahil edildi. Primer sonlanım noktası ise, eksitus olan hastalar için eksitus tarihi, diğer hastalar için de son takip tarihi olan 1 eylül 2014 tarihi olarak tanımlandı. Ortalama takip süresi 28 aydı.

Hastaların 37'si kadın (%44), 47'si erkek (%56)'di. Ortalama yaş 61,5 (SS:10,9) olup hastaların yaşları 39 ile 84 arasında değişmekteydi. 65 yaş ve üzeri hasta sayısı 36 (%42,9) idi. M protein tiplerine göre hasta sayıları tablo 4.1'de gösterilmiştir. Hastalarımızın hiç birinde IgD, IgM ve non sekretuar myelom tespit edilmedi.

Tablo 4.1. M proteini tipine göre hasta sayı ve oranları.

M protein	Sayı (n)	Oran (%)
IgG Kappa	25	29,7
IgG Lambda	24	28,5
IgA Kappa	12	14,3
IgA Lambda	10	11,9
Kappa Hafif Zincir	7	8,4
Lambda Hafif Zincir	6	7,2
IgD, IgM, Non sekretuar	0	0
Toplam	84	100

M proteini tipleri için yapılan sağ kalım analizinde en uzun ortalama sağkalım (OS=overall survival) IgA-Kappa tipinde olup median 36,5 aydı. En kısa OS ise median 15 ay ile Kappa hafif zincir tipindeydi. En uzun progresyonsuz sağkalım (PFS=progression free survival) median 20,5 ay ile IgA-Lambda tipinde, en kısa PFS

ise median 12 ay ile IgG-Lambda tipinde idi. Fakat M proteini tipine göre yapılan gruplamada, gruplar arasında ortalama sağkalım açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,19$), Progresyonsuz sağkalım açısından da anlamlı fark yoktu ($p=0,65$).

Hastaların 10 (%11,9)'unda plazmasitom vardı. 21 hastaya (%25) da otolog kök hücre nakli uygulanmıştı. Takipleri süresince 40 hasta (%47,6) protozeom inhibitörleri ile tedavi edilirken, 39 hasta (%46,4) hem immunmodülatör ilaçlarla hem de protozeom inhibitörleri ile tedavi gördü. 5 hastada (%6) ise diğer tedaviler kullanıldı.

Takip süresince 47 hastada (%56) progresyon gelişirken, 37 (%44) hastada progresyon gelişmediği gözlemlendi. 24 hasta (%28,6) da takipler sırasında eksitus oldu.

En uzun süre takip edilen hasta 68 ay takip edilirken en kısa takip süresi 1 aydı. Tüm hastalar için ortalama sağkalım (OS=overall survival) median değeri 24 aydı. Progresyonsuz sağkalım (PFS=progression free survival) ise median 15 ay olarak hesaplandı. 60. ayda kümülatif sağ kalım hızı 55 ± 9 olarak hesaplandı.

Durie Salmon evreleme sistemine göre 3 hasta (%3,6) evre-IIA, 60 hasta (%71,4) evre-IIIA, 21 hasta (%25) evre-IIIB idi. OS, evre-IIA hastalar için median 42 ay, evre-IIIA için median 27,5 ay, evre-IIIB için median 19 ay olarak hesaplandı. PFS ise evre-IIA için median 42 ay, evre-IIIA için median 17,5 ay, evre-IIIB için median 10 aydı. Tablo 4.2'de hastaların Durie Salmon evreleme sistemine göre ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım değerleri verilmiştir.

Tablo 4.2. Durie Salmon evreleme sistemine göre ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım değerleri.

Evre	Sayı (n)	Oran (%)	PFS (ay) median	OS (ay) median
IIA	2	3,6	42	42
IIIA	60	71,4	17,5	27,5
IIIB	21	25	10	17,5

PFS: Progresyonsuz sağkalım (progression free survival), OS: ortalama sağkalım (overall survival)

ISS evreleme sistemine göre ise; 30 hasta (%35,2) evre-I, 22 hasta (%26,7) evre-II, 32 hasta ise evre-III (%38,1) idi. Evre-I için median OS 28,5 ay, median PFS 23,5 ay, evre-II için median OS 26,5 ay, median PFS 15 ay, evre-III için ise median OS 19 ay, median PFS 12,5 aydı. Tablo 4.3’de ISS evreleme sistemine göre ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım değerleri verilmiştir.

Tablo 4.3. ISS evreleme sistemine göre ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım değerleri.

Evre	Sayı (n)	Oran (%)	PFS (ay) median	OS (ay) median
I	30	35,2	23,5	28,5
II	22	26,7	15	26,5
III	32	38,1	12,5	19

PFS: Progresyonsuz sağkalım (progression free survival), OS: ortalama sağkalım (overall survival)

Kemik iliği plazma hücre oranı 3 gruba ayrıldı. %0-%29 arası 1. Grup, %30-%59 arası 2. Grup, %60 ve üzeri ise 3. Grup olarak ayrıldı. 1. Grupta 17 hasta (%20) vardı ve median OS 30 ay, median PFS 15 aydı. 2. Grupta 29 hasta (%34,5) vardı ve median OS 23 ay, median pfs 16 aydı. 3. Grupta ise 38 hasta (% 45,5) vardı ve median OS 20,5 ay , median PFS 14 aydı. Ortalama sağkalım süreleri farklı olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,46). Progresyonsuz sağkalım süreleri açısından da istatistiksel olarak fark yoktu (p=0,28).

LDH düzeylerine göre yapılan gruptamada 73 (%87) hasta normal değerlere sahipken, 11 (%13) hastanın LDH değeri normal sınırın üzerinde idi. LDH değeri yüksek hastaların OS median 28 ay, PFS median 13 aydı. LDH değeri normal olan hastaların ise median OS 23 ay, median PFS 15 aydı. Yüksek serum LDH düzeyi olan hastalar ile normal olan hastalar arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,7).

FISH yöntemi ile yapılan genetik incelemelere göre 13 hasta (%15,5) yüksek riskli genetiğe sahipken 71 hasta (%84,5) normal veya standart riskli genetiğe sahipti.

Yüksek riskli genetiğe sahip hastalarda median OS 15 ay, median PFS 10 ay olarak hesaplandı. Normal veya standart riskli genetiğe sahip hastalarda ise median OS 27 ay, median PFS 17 ay olarak hesaplandı. Tablo 4.4’de genetik riskleri ile OS ve PFS arasındaki ilişki verilmiştir.

Tablo 4.4. Genetik riskleri ile OS ve PFS arasındaki ilişki.

Genetik	Sayı (n)	Oran (%)	PFS (ay) Median	OS (ay) median
Yüksek risk	13	15,5	10	15
Normal veya standart risk	71	84,5	17	27

PFS: Progresyonsuz sağkalım (progression free survival), OS: ortalama sağkalım (overall survival)

Çalışmamızın da ana konusu olan serum β 2-mikroglobulin ve albumin düzeyleri ile gruplandırılmış olan ISS evreleme sistemine, serum LDH düzeyi ve FISH ile yapılan kromozom analizinin de eklenmesiyle oluşturulan R-ISS (Revize edilmiş=Revised-ISS) evreleme sistemi için yapılan değerlendirmede R-ISS evre-I hasta sayısı 29 (%34,5), R-ISS evre-II hasta sayısı 43 (%51,2), R-ISS evre-III hasta sayısı 12 (%14,3) idi. R-ISS evre-I hastalarda median OS 28 ay, median PFS 23 aydı. R-ISS evre-II’de median OS 24 ay, median PFS 15 ay, R-ISS evre-III’de ise median OS 14,5 ay, median PFS 10 aydı.

Yapılan istatistiksel değerlendirmede R-ISS ve ISS evreleme sistemleri anlamlı olarak farklı idi ($p < 0,001$). Uyum değerlendirmesinde uyum oranı Kappa:0,63 olarak hesaplandı. Bu da istatistiksel olarak mükemmel uyuma olmadığını fakat önemli derecede uyuma olduğunu göstermekteydi. Tablo 4.5’de ISS ve R-ISS evreleme sistemlerinin karşılaştırmalı değerlendirmesi verilmiştir.

Tablo 4.5. ISS ve R-ISS evreleme sistemlerinin karşılaştırmalı değerlendirmesi

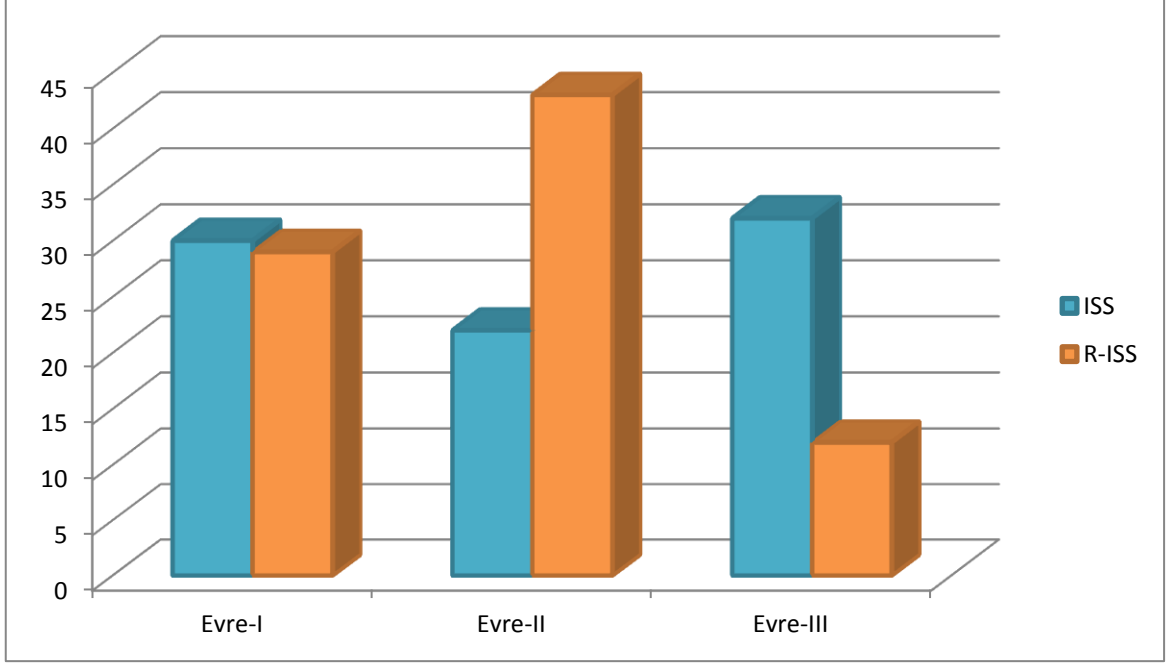
ISS Evre	Sayı (n)	Oran (%)	PFS (Ay) median	OS (ay) median
I	30	35,2	23,5	28,5
II	22	26,7	15	26,5
III	32	38,1	12,5	19

R-ISS Evre

I	29	34,5	23	28
II	43	51,2	15	24
III	12	14,3	10	14,5

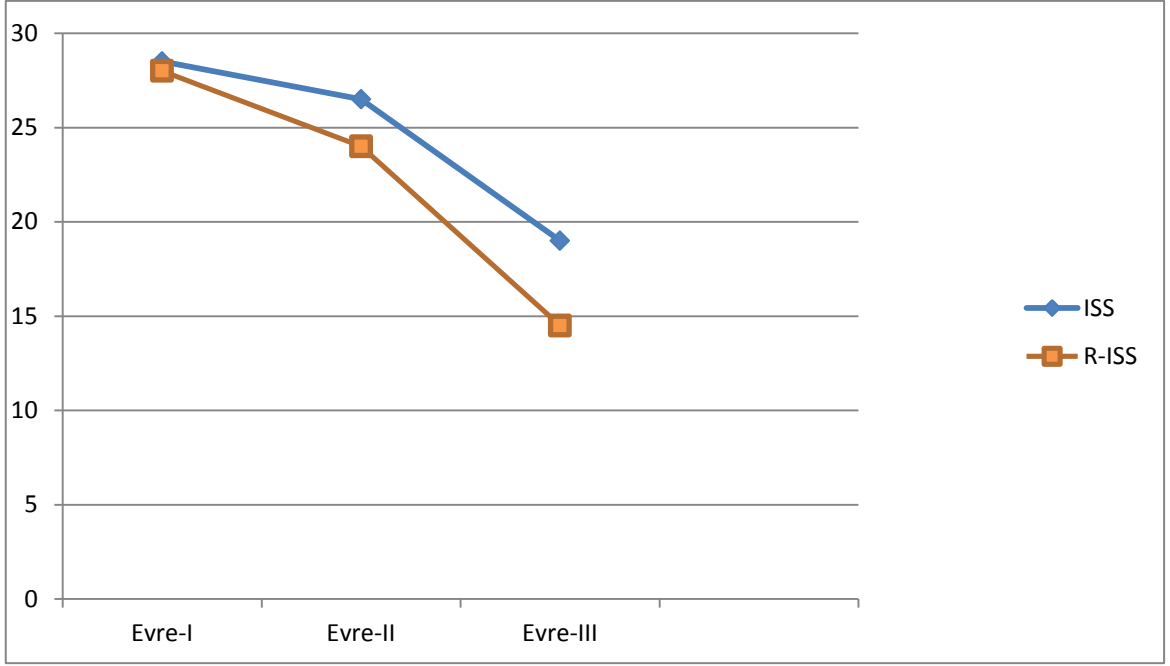
PFS: Progresyonsuz sağkalım (progression free survival), OS: ortalama sağkalım (overall survival)

R-ISS ve ISS evrelemelerinin yapılan çapraz değerlendirmesinde, R-ISS evre-I'de 29 hasta, ISS evre-I'de ise 30 hasta vardı. ISS'deki 1 fazla hastanın R-ISS'de evre-II'de olduğu gözlemlendi. R-ISS evre-I hastaların ortalama sağkalımı median 28 ay, progresyonsuz sağkalımı median 23 ay iken, ISS evre-I hastaların ortalama sağkalımı median 28,5 ay, progresyonsuz sağkalımı 23,5 aydı. Aralarında neredeyse fark yoktu. R-ISS evre-II'de 43, evre-III'de 12 hasta varken, ISS evre-II'de 22, evre-III'de 32 hasta vardı. ISS evre-III'deki 20 hastanın R-ISS evreleme sisteminde evre-II'de olduğu gözlemlendi. Diğer bir deyişle R-ISS'de evre-II olan 20 hastanın, ISS sisteminde evre-III olduğu gözlemlendi. Grafik-1'de R-ISS ve ISS evreleme sistemlerinde her bir evreye düşen hasta sayısı grafiksel olarak gösterilmiştir.

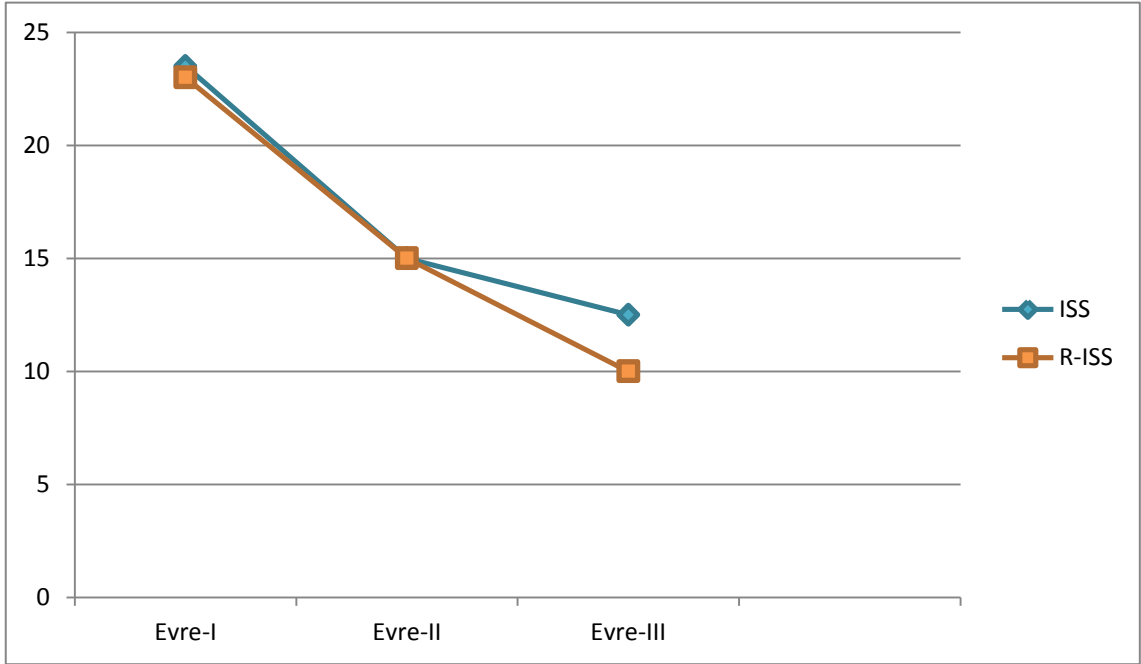


Grafik-4.1. R-ISS ve ISS evreleme sistemlerinde her bir evreye düşen hasta sayısı.

Ortalama sağkalım açısından karşılaştırıldığında, ISS evre-II hastalarda median OS 26,5 ay iken, R-ISS evre-II hastalarda 24 aydı. Bu veri evre-III için ISS’de 19 ay, R-ISS’de 14,5 aydı. Progresyonsuz sağ kalım süreleri açısından karşılaştırıldığında hem ISS evre-II’de hem de R-ISS evre-II’de median 15 aydı. Evre-III için ise ISS’de PFS değeri median 12,5 ay iken, R-ISS’de 10 aydı. Grafik-2’de R-ISS ve ISS evreleme sistemlerinde, her bir evrenin ay olarak median ortalama sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması verilmiştir. Grafik-3’de R-ISS ve ISS evreleme sistemlerinde her bir evrenin ay olarak median progresyonsuz sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması verilmiştir.



Grafik-4.2. R-ISS ve ISS evreleme sistemlerinde her bir evrenin ay olarak median ortalama sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması.



Grafik-4.3. R-ISS ve ISS evreleme sistemlerinde her bir evrenin ay olarak median progressyonsuz sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Multiple myelom, hematolojik maligniteler içinde sık görülen, yaşlı popülasyonu etkileyen ve yaşam süresini belirgin kısaltan bir hastalıktır. Son yıllarda ortaya çıkan yeni tedavilere rağmen şifa sağlanamamış, fakat yaşam süresi ve yaşam kalitesi açısından başarılı sonuçlar alınmıştır. Hastalıkla ilgili birçok prognostik belirteçler tanımlanmış ve bu bağlamda evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Doğru ve efektif evreleme, tedavi stratejisini belirlemede önemli yer tutmaktadır. Bugüne kadar tanımlanan evreleme sistemlerinin birçok eksik yönleri bulunup, yeni evreleme sistemleri tanımlamak için çalışmalar devam etmektedir. Bu bağlamda 2014 yılı Avrupa Hematoloji Kongresi'nde poster sunum olarak paylaşılan R-ISS evreleme sistemi ile 2005 yılından buyana kullanılan ISS evreleme sisteminin karşılaştırılması çalışmamızın ana konusudur. Tablo 5.1'de R-ISS evreleme sistemi verilmiştir.

Tablo 5.1. R-ISS evreleme sistemi (Oliva ve ark., 2014).

Evre	Kriter
I	<ul style="list-style-type: none">• $\beta 2$ mikroglobulin < 3.5 mg/L ve serum albumini $\geq 3,5$ g/d• Standart riskli genetik inceleme*• Normal serum LDH düzeyi
II	Evre I veya III'e uymayanlar
III	<ul style="list-style-type: none">• $\beta 2$ mikroglobulin ≥ 5.5 mg/L olanlar• Yüksek riskli genetik inceleme*• Yüksek serum LDH düzeyi

*FISH ile yapılan genetik incelemede del(17p), t(4;14), t(14;16) yüksek riskli genetik olarak alınmıştır.

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji kliniğinde Ocak 2009 ile Aralık 2013 tarihleri arasında yeni tanı almış, takipsiz ve dosya bilgileri eksik olan hastalar çıkartıldıktan sonra kalan, tedavi ve takipleri merkezimizde yapılmış 84 multipl myelom hastası dahil edildi. R-ISS evreleme

sisteminin öne sürüldüğü çalışmada ise 11 merkezin katılımı ile 2005-2012 yılları arasında yeni tanı almış 3060 MM hastası değerlendirilirken (Oliva ve ark., 2014), ISS evreleme sisteminin öne sürüldüğü 2005 yılında yapılmış olan çalışmada 15 merkezin katılımı ile 1981-2002 yılları arasında tanı almış 10750 hastada değerlendirme yapılmıştır (Greipp ve ark., 2005). Takip süremiz diğer çalışmalara göre daha kısa olup, tek merkezli çalışma olması nedeni ile hasta sayımız diğer çalışmalara göre daha düşüktür.

Multiple myelom genelde 6. dekatta ortaya çıkan bir hastalık olup, erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülür. Bir seride ortanca yaş 66 (20-92 arası) olarak saptanmıştır (Kyle ve ark., 2003). Kyle ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında tanı anındaki ortalama yaş 67 olarak bulunmuştur. Ayrıca E/K oranı 1,3 olacak şekilde erkeklerde kadınlardan hafif derece daha yüksektir (Kyle ve ark., 2004). ISS evreleme sisteminin tanımlandığı 2005 yılındaki çalışmada ise ortanca yaş 60 idi (Greipp ve ark., 2005). Referans çalışmamızda ise ortanca yaş 62 (18-91 arası), E/K oranı 1,29'du ve hastaların %35'i 65 yaş ve üzeri hastalardan oluşmaktaydı (Oliva ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda da hastaların ortanca yaşı 61,5 (39-84 arası) ve E/K oranı 1,27 olup literatür ile benzerdi. Çalışmamızda 65 yaş ve üzeri hastaların oranı ise %42,9 olup Oliva ve arkadaşlarının çalışmasına göre yaşlı popülasyon oranı daha yüksekti.

84 hastanın 49'u (%58,3) IgG tipi, 22'si (%26,2) IgA tipi, 13'ü (%15,5) hafif zincir tipinde idi. IgD tipinde olan hasta yoktu. Literatürde 1027 yeni tanı myelom hastanın değerlendirildiği çalışmada IgG %52, IgA %20, hafif zincir %16, IgD %2 oranında saptanmıştır (Kyle ve ark., 2003). Bir diğer çalışmada 10750 hastada IgG %60, IgA %24, hafif zincir %11, IgD %3 oranında görülmüştü (Greipp ve ark., 2005). Çalışmamızda M proteini tiplerine göre MM sıklığı literatürle uyumlu idi.

Durie Salmon evreleme sistemine göre çalışmamızdaki hastaların 3'ü (%3,6) evre-IIA, 60'ı (%71,4) evre-III A, 21'i (%25) evre-III B idi. OS, evre-II A hastalar için median 42 ay, evre-III A için median 27,5 ay, evre-III B için median 19 ay olarak hesaplandı. PFS ise evre-II A için median 42 ay, evre-III A için median 17,5 ay, evre-III B için median 10 aydı. 1975 yılından buyana kullanılan Durie Salmon evreleme sistemine alternatif olarak öne sürülen ve 2005 yılında yayınlanan ISS çalışmasında hastaların %49'u evre-III A, %17'si evre- III B idi ve III A için median OS 45 ay, III B için ise 24 aydı (Greipp ve ark., 2005). Çalışmamızdaki sonuçlar literatür ile benzerdi.

Kemik iliği plazma hücre oranı MM için önemli bir parametredir. SMM'lu hastalarda yapılan bir çalışmada semptomatik MM'a gidiş için ortalama 2 yıl geçtiği fakat kemik iliği plazma hücre oranı %60 ve üzerine olan hastalar için bunun ortalama 7 ay olduğu belirtilmiştir (Rajkumar ve ark., 2011). Greipp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik iliği plazma hücre oranı %50'nin üzerine olan hastaların daha kötü prognoza sahip oldukları belirtilmiştir (Greipp ve ark., 2005). Bir başka çalışmada ise kemik iliği plazma hücre oranı %0-%20, %21-%40, %41-%100 şeklinde sınıflandırılmış, prognoz ile yüksek düzeyde anlamlı olarak değerlendirilmiştir (Pasqualetti ve ark., 1990). Çalışmamızda hastalar kemik iliği plazma hücre oranına göre 3 gruba ayrılmıştı (%0-%29 arası 1. Grup, %30-%59 arası 2. Grup, %60 ve üzeri ise 3. Grup). 1. Grupta 17 hasta (%20) vardı ve median OS 30 ay, median PFS 15 aydı. 2. Grupta 29 hasta (%34,5) vardı ve median OS 23 ay, median pfs 16 aydı. 3. Grupta ise 38 hasta (% 45,5) vardı ve median OS 20,5 ay, median PFS 14 aydı. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde, kemik iliği plazma hücre oranı arttıkça, ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerinde kısalma olduğu görüldü.

Çalışmamızda LDH düzeylerine göre yapılan gruplamada 73 (%87) hasta normal değerlere sahipken, 11 (%13) hastanın LDH değeri normal sınırın üzerinde idi. LDH değeri yüksek hastaların OS median 28 ay, PFS median 13 aydı. LDH değeri normal olan hastaların ise median OS 23 ay, median PFS 15 aydı. LDH düzeyi yüksek hastaların 24. aydaki kümülatif sağkalım hızı %72 iken, normal olan hastaların %84'dü. Referans çalışmada serum LDH düzeyi yüksek olan hasta oranı %12 idi, çalışmamız ile benzerdi. Bu çalışmada LDH düzeyi yüksek olan hastalar için 60. ay OS %47, normal hastalar için 60. ay OS %67 idi (Oliva ve ark., 2014). Bu çalışmada LDH düzeyi yüksek olan hastalar için daha kısa OS tanımlanmıştı. Hastaların %25'inde yüksek serum LDH düzeyi bulunan bir diğer çalışmada ise yüksek LDH düzeyinin yine daha kısa OS'a neden olduğu belirtilmiştir (Zhuang ve ark., 2014). Yine 1991 yılında yapılmış olan bir çalışmada hastaların %11'inde yüksek serum LDH düzeyi olup daha kısa yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir (Dimopoulos ve ark., 1991). Yine başka bir çalışmada da β -2mikroglobulin kadar olmasa da serum LDH düzeyi ile prognoz arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (Simonsson ve ark., 1988). LDH izoenzimleri ile yapılan çalışmada MM hastalarında LDH izoenzim I ve izoenzim II'nin bir miktar düştüğü izoenzim III'ün ise yükseldiği ve bu nedenle total LDH düzeyinin bazen

yanıltıcı olabileceği belirtilmiştir (Copur ve ark., 1989). Buna rağmen serum LDH yüksekliği ile, kötü hastalık arasında bağlantı kuran birçok çalışma mevcuttur. 2014 yılında bildirilen bir vakada ise tanı aşamasında tamamen normal serum LDH düzeyine sahip fakat takipleri sırasında progresif LDH yüksekliği gelişen ve hızlı progresyon gösterip mortalite ile sonuçlanan bir vaka bildirilmiştir (Teke ve ark., 2014). Çalışmamızda serum LDH düzeyine bakma sebebimiz yeni tanımlanmış olan R-ISS evreleme sisteminde ISS evreleme sisteminden farklı olarak serum LDH düzeyinin de eklenmiş olması idi. Bu yüzden bizim çalışmamızda LDH izoenzimi bakılmamış ve sadece tanı sırasındaki serum LDH değerleri kaydedilmiş, takipler sırasındaki LDH değerleri gözönüne alınmamıştır. Çalışmamızda ise tanı anındaki LDH düzeyi ile kötü hastalığı ilişkilendirecek bulgular tespit edilmemiştir. Hatta LDH düzeyi yüksek hastaların ortalama sağkalımı düşük hastalardan bir miktar daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Birçok çalışmada, hernekadar hastaların az bir kısmında (%7-11) serum LDH düzeyi yüksek olarak tespit edilse de, serum LDH düzeyinin prognostik belirteç olarak gösterilebileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda da OS ve PFS açısından farklı sonuçlar verse de sağ kalım hızları LDH düzeyi yüksek hastalarda daha düşüktür. OS ve PFS açısından farklı sonuçlar ise takip süresinin kısa olması ve hasta sayısının daha az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

MM için tanımlanmış birçok genetik patolojiler mevcuttur. Özellikle FISH ile yapılan genetik testler ile bunların tespit edilme oranları %90'ların da üzerine çıkartılmıştır. Bunların bir kısmı hastalık için yüksek risk olarak belirtilmiş ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. FISH ile yapılan birçok çalışma sonucunda yüksek risk, orta risk ve düşük risk şeklinde ayırım yapılmış en son bu bilgiler 2012 yılında güncellenmiştir(Rajkumar, 2012). R-ISS evreleme sisteminde de ISS evreleme sisteminden farklı olarak serum LDH düzeyinin yanında FISH ile yapılan genetik inceleme sonuçları da evreleme sistemine dahil edilmiştir. R-ISS çalışmasında da bu bilgiler ışığında yüksek riskli genetik olarak, del17p, t(4;14), t(14;16) genetik anomalileri alınmıştır (Oliva ve ark., 2014). Diğer genetik sonuçların hepsi standart risk olarak kabul edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların FISH yöntemi ile yapılan genetik incelemelerine göre 13 hasta (%15,5) yüksek riskli genetiğe sahipken 71 hasta (%84,5) normal veya standart riskli genetiğe sahiptir. Yüksek riskli genetiğe sahip hastalarda median OS 15 ay, median PFS 10 ay olarak hesaplandı. Normal veya standart

riskli genetiğe sahip hastalarda ise median OS 27 ay, median PFS 17 ay olarak hesaplandı. Ayrıca 24. aydaki sağkalım hızı yüksek riskli grupta %52,9 iken standart riskli grupta %79,4'dü. R-ISS çalışmasında ise genetik testlerine ulaşılabilen hastaların %76'sı standart riskli, %24'ü yüksek riskli genetiğe sahipti. Ayrıca bu çalışmada yüksek riskli genetiğe sahip hastaların 5 yıllık OS %50, standart riskte ise %68 olarak bulunmuştu (Oliva ve ark., 2014). 2010 yılında Mayo kliniğın yapmış olduğu hepsi immünmodülatör ilaçlarla tedavi gören 290 yeni tanı almış MM hastasında FISH ile yapılan genetik incelemeye göre yüksek riske sahip hastaların median OS'ı 30 ay, standart riske sahip hastaların ise 53 ay olarak hesaplanmıştı (Kapoor ve ark., 2010). Sadece del17p ve t(4;14) için yapılan başka bir çalışmada ilgili mutasyonlara sahip hastalarda median OS 19 ay iken kontrol grubunda 32 aydı (Avet-Loiseau ve ark., 2013). Melphalan bazlı benzer tedaviler alan düşük, orta, ve yüksek riskli genetiğe sahip hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada ise yüksek riske sahip hastaların median OS'ı 25 ay, orta riskte 42 ay, yüksek riskte 50 ay olarak bulunmuştu (Fonseca ve ark., 2003a). Bizim çalışmamızda da mevcut diğer çalışmalar ile uyumlu sonuçlar çıkmış olup, hem median OS, hem median PFS, hem de sağ kalım hızları açısından yüksek riskli genetiğe sahip hastalar daha kötü sonuçlara sahiptir.

Greipp ve arkadaşları tarafından serum β 2mikroglobulin ve albümin düzeylerine göre 2005 yılında tanımlanan ISS evreleme sistemi, pratik ve prognozla ilişkisi kuvvetli olması nedeni ile o dönemden buyana yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat bu evreleme sistemi diğer biyokimyasal parametreleri ve genetik risk faktörlerini içermemektedir. Prognozla daha kuvvetli bir ilişki kurma amacı ile 2014 yılında Oliva ve arkadaşları tarafından R-ISS evreleme sistemi tanımlanmıştır. Çalışmamızın da ana konusu, R-ISS evreleme sisteminin, ISS evreleme sisteminin yerini alabilecek bir evreleme olup olmadığının incelenmesidir. Bizim çalışmamızda ISS evreleme sistemine göre 30 hasta (%35,2) Evre-I olup median OS 28,5 ay, 22 hasta Evre-II (%26,7) median OS 26,5 ay, 32 hasta Evre-III (%38,1) median OS 19 ay idi. ISS evreleme sisteminin tanımlandığı çalışmada Evre-I hastaların median OS 62 ay, Evre-II için 44 ay, Evre-III için 29 ay idi (Greipp ve ark., 2005). R-ISS çalışmasında ise hastaların %36'sı ISS Evre-I, %37'si Evre-II, %22'si Evre-III idi (Oliva ve ark., 2014). Yine bu çalışmada sağ kalım hızları 60. ayda Evre-I için %77, Evre-II için %62, Evre-III için %47 idi. Çalışmamızın takip süresinin diğer çalışmalara göre daha kısa olması nedeni ile ortalama

sağ kalım süreleri daha kısa hesaplanmıştır. Fakat diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da evre-I'den evre-III'e doğru gidildikçe median OS süreleri kısalmaktadır. R-ISS için değerlendirdiğimizde referans çalışmada evre-I hastaların 60. ayda sağ kalım hızları %81, evre-II için %60, evre-III için %39 idi (Oliva ve ark., 2014). Aynı çalışmadaki ISS evreleme sistemi ile karşılaştırıldığında evre-I için daha uzun evre-II ve evre-III için daha kısa yaşam süreleri tanımlanmıştı. Yani R-ISS evre-II ve evre-III hastalar, ISS nin aynı evrelerine göre daha kötü hastaları temsil etmekteydi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde evre-I'de 29 hasta (%34,5), evre-II'de 42 hasta (%51,2), evre-III'de 12 hasta (%14,3) vardı. Evre-I'den evre-III'e doğru da median OS sırası ile, 28, 24 ve 14,5 ay idi. Çalışmamızda evre-I için hem R-ISS hem de ISS evreleme sisteminde çok benzer sonuçlar vardı ve sadece ISS'nin evre-I olarak tanımladığı hastalardan sadece biri R-ISS'de evre-II idi. Diğer evre-I hastaların tamamı aynı hastalardı. Fakat evre-III'e baktığımızda R-ISS'de sadece 12 hasta varken ISS'de 32 hasta vardı. Farklı olan 20 hasta ise R-ISS de evre-II olarak tanımlanmıştı. Bu yüzden R-ISS evreleme sisteminde hem evre-II hem de evre-III için median OS süreleri daha kısa hesaplandı. Tüm gruplar içinde ise R-ISS evre-III hastalar en kötü prognozlu hastaları temsil etmekte idi.

İki evreleme sistemini karşılaştırdığımızda R-ISS evreleme sisteminde ISS'den farklı olarak serum LDH düzeyi ve genetik incelemeye göre yapılan risk sınıflaması vardı. Çalışmamızda yüksek riskli genetiğe sahip hastaların yaşam süreleri belirgin kısa iken LDH için aynı durum sözkonusu değildi ve hastaların çok az bir kısmında LDH yüksekliği vardı. Üstelik genetik, LDH'ya göre daha sıkı prognoz ilişkisi olan risk sınıflamaları yapılmış daha belirgin bir risk faktörüdür. Çalışmamızdan da yola çıkarak yaptığımız değerlendirmede serum LDH düzeyini, mevcut evreleme sistemine eklemek klinik olarak bir fayda sağlamamaktadır. Genetik ise anlamlı şekilde fayda sağladığı için hastalarda mutlaka göz önünde bulundurulması gereken bir faktördür. ISS evreleme sisteminde genetik faktörün olmaması bu evreleme sisteminin eksik yönüdür. R-ISS evre-III hastalar tüm hasta grupları içinde en kötü prognozlu hastalardır. Ortalama yaşam süreleri belirgin kısadır. Bu bağlamda genetik faktörler göz önünde tutularak ISS evreleme sistemine yapılan bir eklemenin doğru olacağı kanaatindeyiz. Aynı zamanda yüksek riskli genetiğe sahip ISS evre-III hastalar, en kötü prognozlu hastalar olduğundan diğer hastaları evre-II ye almaktansa, bu hastaları evre-IIIB veya evre-IV

şeklinde değerlendirerek en kötü prognozlu hastaları ayrı bir grupta yapmak bir başka seçenek olabilir. Bu grup da, daha agresif veya deneysel tedavilere aday hastalar olarak değerlendirilebilir. Takip süresinin kısa olması ve hasta sayısının az olması çalışmamızın eksik yönüdür.

Sonuç olarak, yüksek riskli genetiğin hastaların prognozu ile ilişkisi aşıkardır, fakat serum LDH düzeyinin gerekliliği tartışmalıdır. Buna göre yeni modifikasyonlar ile tanımlanacak yeni bir evreleme sisteminin, ISS evreleme sisteminin yerini alabilmesi için, daha fazla hasta ve daha uzun süre takip ile yapılan büyük ölçekli çalışmalara ve daha fazla klinik gözleme ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Adams J.** The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer treatment reviews*. 2003; 29: 3-9.
- Alexanian R,** Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *American journal of hematology*. 1990; 33(2): 86-89.
- Attal M.** Intergroupe Francais du Myelome: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996; 335: 91-97.
- Attal M,** Harousseau J-L, Stoppa A-M, Sotto J-J, Fuzibet J-G, Rossi J-F, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1996; 335(2): 91-97.
- Augustson BM,** Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, Behrens J, Smith A, Child JA, Drayson MT. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(36): 9219-9226.
- Avet-Loiseau H,** Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, Royer B, Dib M, Voillat L, Bouscary D. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myelome experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(22): 2806-2809.
- Barlogie B,** Shaughnessy J, Munshi N, Epstein J. Plasma cell myeloma. *Williams hematology*. 2001; 7: 1501-1533.
- Bataille R,** Magub M, Grenier J, Donnadio D, Sany J. Serum beta-2-microglobulin in multiple myeloma: relation to presenting features and clinical status. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1982; 18(1): 59-66.
- Baz RC,** Shain KH, Hussein MA, Lee JH, Sullivan DM, Oliver EF, Nardelli LA, Nodzon LA, Zhao X, Ochoa-Bayona JL. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin, low-dose dexamethasone, and lenalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *American journal of hematology*. 2014; 89(1): 62-67.
- Berenson JR.** Myeloma bone disease. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2005; 18(4): 653-672.
- Bladé J,** Vesole DH, Gertz M. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? *Blood*. 2003; 102(10): 3469-3477.

- Burns CJ**, Spencen A, Monaghan KA. Multiple myeloma treatment, Google Patents. 2012
- Buxbaum J**. Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition. Amyloidosis, light chain deposition disease, and light and heavy chain deposition disease. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1992; 6(2): 323-346.
- Colwell NS**, Tollefsen DM, Blinder MA. Identification of a monoclonal thrombin inhibitor associated with multiple myeloma and a severe bleeding disorder. *British journal of haematology*. 1997; 97(1): 219-226.
- Copur S**, Kus S, Kars A, Renda N, Tekuzman G, Firat D. Lactate dehydrogenase and its isoenzymes in serum from patients with multiple myeloma. *Clinical chemistry*. 1989; 35(9): 1968-1970.
- D'Sa S**, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *British journal of haematology*. 2007; 137(1): 49-63.
- Denier C**, Lozeron P, Adams D, Decaudin D, Isnard-Grivau F, Lacroix C, Said G. Multifocal neuropathy due to plasma cell infiltration of peripheral nerves in multiple myeloma. *Neurology*. 2006; 66(6): 917-918.
- Desikan K**, Dhodapkar M, Hough A, Waldron T, Jagannath S, Siegel D, Barlogie B, Tricot G. Incidence and impact of light chain associated (AL) amyloidosis on the prognosis of patients with multiple myeloma treated with autologous transplantation. *Leukemia & lymphoma*. 1997; 27(3-4): 315-319.
- Dimopoulos MA**, Barlogie B, Smith TL, Alexanian R. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Annals of internal medicine*. 1991; 115(12): 931-935.
- Dispenzieri A**, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best practice & research Clinical haematology*. 2005; 18(4): 673-688.
- Dispenzieri A**, Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, Kyle RA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Russell SJ, Hayman SR (2007). Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clinic Proceedings*, Elsevier.
- Donovan K**, Lacy M, Gertz M, Lust J. IL-1beta expression in IgM monoclonal gammopathy and its relationship to multiple myeloma. *Leukemia*. 2002; 16(3): 382-385.
- Durie B**, Harousseau J, Miguel J, Blade J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006; 20(9): 1467-1473.

- Durie BG**, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, Child J, Comenzo R, Djulbegovic B, Fantl D. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal*. 2003; 4(6): 379-398.
- Durie BG**, Salmon SE. A Clinical Staging System for Multiple Myeloma Correlation of Measured Myeloma Cell Mass with Presenting. *Cancer*. 1975; 36: 842-854.
- Edwards CM**, Zhuang J, Mundy GR. The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma. *Bone*. 2008; 42(6): 1007-1013.
- Fonseca R**, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, Davies FE, Drach J, Greipp PR, Kirsch IR. Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma A Workshop Report. *Cancer research*. 2004; 64(4): 1546-1558.
- Fonseca R**, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, Dewald GW, Van Ness B, Van Wier SA, Henderson KJ. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003a; 101(11): 4569-4575.
- Fonseca R**, Debes-Marun CS, Picken EB, Dewald GW, Bryant SC, Winkler JM, Blood E, Oken MM, Santana-Dávila R, González-Paz N. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood*. 2003b; 102(7): 2562-2567.
- Georgii-Hemming P**, Wiklund HJ, Ljunggren O, Nilsson K. Insulin-like growth factor I is a growth and survival factor in human multiple myeloma cell lines. *Blood*. 1996; 88(6): 2250-2258.
- Goldman L**, Schafer AI. *Goldman's Cecil medicine*, Elsevier Saunders Philadelphia, Pa. 2012.
- Greer JP**, Foerster J, Lukens JN, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B. *Wintrobe's clinical hematology*. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins. ISBN-13. 2009: 978-970.
- Greipp P** (1992). *Advances in the diagnosis and management of myeloma*. Seminars in hematology, Elsevier.
- Greipp PR**, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA. International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(15): 3412-3420.
- Hall JE**, Guyton AC. *Textbook of medical physiology*, Saunders. 2011.
- Hideshima T**, Chauhan D, Schlossman R, Richardson P, Anderson KC. The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic applications. *Oncogene*. 2001; 20(33): 4519-4527.

- Hirano T**, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunology today*. 1990; 11: 443-449.
- Hjertner Ø**, Torgersen ML, Seidel C, Hjorth-Hansen H, Waage A, Børset M, Sundan A. Hepatocyte growth factor (HGF) induces interleukin-11 secretion from osteoblasts: a possible role for HGF in myeloma-associated osteolytic bone disease. *Blood*. 1999; 94(11): 3883-3888.
- Hoffman R**, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. *Hematology: basic principles and practice*, Elsevier Health Sciences. 2013.
- Jelinek DF**. Mechanisms of myeloma cell growth control. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1999; 13(6): 1145-1157.
- Kapoor P**, Fonseca R, Rajkumar SV, Sinha S, Gertz MA, Stewart AK, Bergsagel PL, Lacy MQ, Dingli DD, Ketterling RP (2010). Evidence for cytogenetic and fluorescence in situ hybridization risk stratification of newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel therapies. *Mayo Clinic Proceedings*, Elsevier.
- Kelleher P**, Chapel H. *Infections: principles of prevention and therapy*. Myeloma. London, England: Martin Dunitz. 2002: 223-239.
- Klein B**, Zhao-Yang L, Jiang GZ, Costes V, Jourdan M, Rossi J-F. Interleukin-10 and Gp130 cytokines in human multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 1999; 34(1-2): 63-70.
- Kumar A**, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *The lancet oncology*. 2003; 4(5): 293-304.
- Kumar S**, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Knudson RA. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood*. 2012; 119(9): 2100-2105.
- Kumar S**, Russell SJ. *Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Multiple Myeloma, Springer. 2014; 81-94.
- Kumar SK**, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, Gertz MA, Greipp PR, Hayman SR, Kyle RA (2009). Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clinic Proceedings*, Elsevier.
- Kyle R**, Durie B, Rajkumar S, Landgren O, Bladé J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole D, Dimopoulos M. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma:

IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010; 24(6): 1121-1127.

Kyle R, Rajkumar S. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2008; 23(1): 3-9.

Kyle RA. Multiple myeloma: an overview in 1996. *The oncologist*. 1996; 1(5): 315-323.

Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, Elsevier.

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota. *Cancer*. 2004; 101(11): 2667-2674.

Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, Kumar S, Lust JA, Rajkumar SV, Russell SJ (2006). Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, Elsevier.

Lacy MQ, Donovan KA, Heimbach JK, Ahmann GJ, Lust JA. Comparison of interleukin-1 β expression by in situ hybridization in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood*. 1999; 93(1): 300-305.

Lacy MQ, Gertz MA, Hanson CA, Inwards DJ, Kyle RA. Multiple myeloma associated with diffuse osteosclerotic bone lesions: a clinical entity distinct from osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome). *American journal of hematology*. 1997; 56(4): 288-293.

Lichtman MA. *Williams hematology*, McGraw-Hill, Medical Pub. Division. 2006.

Liu P, Leong T, Quam L, Billadeau D, Kay N, Greipp P, Kyle R, Oken M, Van Ness B. Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Trial. *Blood*. 1996; 88(7): 2699-2706.

Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Pérez-Simon JA, Kröger N, Moreau P, Gahrton G, Gasparetto C. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(29): 4521-4530.

Ludwig H, Beksac M, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *The oncologist*. 2010; 15(1): 6-25.

- Magrangeas F**, Lode L, Wuilleme S, Minvielle S, Avet-Loiseau H. Genetic heterogeneity in multiple myeloma. *Leukemia*. 2004; 19(2): 191-194.
- Matanoski GM**, Seltser R, Sartwell PE, Diamont EI, Elliott EA. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: specific causes of death. *American Journal of Epidemiology*. 1975; 101(3): 199-210.
- Mehta J**, Singhal S (2003). Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
- Mikhael JR**, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, Dispenzieri A, Fonseca R, Sher T, Kyle RA (2013). Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clinic Proceedings*, Elsevier.
- Mulligan ME** (2007). Myeloma update. *Seminars in musculoskeletal radiology*, © Thieme Medical Publishers.
- Ng M**, Chung Y, Lo K, Wickham N, Lee J, Huang D. Frequent hypermethylation of p16 and p15 genes in multiple myeloma. *Blood*. 1997; 89(7): 2500-2506.
- Oliva S**, Caltagirone S, Passera R, Van der Holt B, Hardan I, Nozza A, Zamagni E, Musto P, Omede P, Zweegman S (2014). Revised-International Staging System (R-ISS): A new and simple prognostic Assessment for Multiple Myeloma. *Haematologica*, Ferrata Storti Foundation Via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, ITALY.
- Otsuki T**, Yamada O, Yata K, Sakaguchi H, Kurebayashi J, Yawata Y, Ueki A. Expression and production of interleukin 10 in human myeloma cell lines. *British journal of haematology*. 2000; 111(3): 835-842.
- Oyajobi BO**. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis research and therapy*. 2007; 9: S4.
- Palumbo A**, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006; 367(9513): 825-831.
- Palumbo A**, Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Di Raimondo F, Magarotto V, Patriarca F, Levi A, Benevolo G, Vincelli ID. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple

myeloma: updated follow-up and improved survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(7): 634-640.

- Papayannopoulou T**, Priestley GV, Nakamoto B, Zafiropoulos V, Scott LM. Molecular pathways in bone marrow homing: dominant role of $\alpha 4\beta 1$ over $\beta 2$ -integrins and selectins. *Blood*. 2001; 98(8): 2403-2411.
- Pasqualetti P**, Colantonio D, Casale R. [Prognostic value of the ratio of bone marrow plasma cells in multiple myeloma]. *Minerva medica*. 1990; 81(3): 129-133.
- Paulin F**, West MJ, Sullivan NF, Whitney RL, Lyne L, Willis AE. Aberrant translational control of the c-myc gene in multiple myeloma. *Oncogene*. 1996; 13(3): 505-513.
- Podar K**, Tai Y-T, Davies FE, Lentzsch S, Sattler M, Hideshima T, Lin BK, Gupta D, Shima Y, Chauhan D. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood*. 2001; 98(2): 428-435.
- Pollard J**, Young G. Neurology and the bone marrow. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1997; 63(6): 706-717.
- Portier M**, Moles J, Mazars G, Jeanteur P, Bataille R, Klein B, Theillet C. p53 and RAS gene mutations in multiple myeloma. *Oncogene*. 1992; 7(12): 2539-2543.
- Pratt G**, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2007; 138(5): 563-579.
- Preuss KD**, Held G, Kubuschok B, Hung CZ, Malatsidze N, Wagner M, Pfreundschuh M. Identification of antigenic targets of paraproteins by expression cloning does not support a causal role of chronic antigenic stimulation in the pathogenesis of multiple myeloma and MGUS. *International journal of cancer*. 2007; 121(2): 459-461.
- Rajkumar S**, Fonseca R, Lacy M, Witzig T, Lust J, Greipp P, Therneau T, Kyle R, Litzow M, Gertz M. Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone marrow transplantation*. 1999; 23(12): 1267-1272.
- Rajkumar SV**. Treatment of multiple myeloma. *Nature reviews Clinical oncology*. 2011; 8(8): 479-491.
- Rajkumar SV**. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2012; 87(1): 78-88.
- Rajkumar SV**, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P. International Myeloma Working

Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(12): e538-e548.

Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(5): 474-475.

Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, Olesnyckyj M, Yu Z, Knight R, Zeldis JB. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*. 2008; 26(13): 2171-2177.

San Miguel JF, Creixenti JB, García-Sanz R. Treatment of multiple myeloma. *Haematologica*. 1999; 84(1): 36-58.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(9): 906-917.

Sangfelt O, Österborg A, Grandér D, Anderbring E, Öst Å, Mellstedt H, Einhorn S. Response to interferon therapy in patients with multiple myeloma correlates with expression of the Bcl-2 oncoprotein. *International journal of cancer*. 1995; 63(2): 190-192.

Shaughnessy Jr J, Zhan F, Barlogie B, Stewart A. Gene expression profiling and multiple myeloma. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2005; 18(4): 537-552.

Siami GA, Siami FS. Plasmapheresis and Paraproteinemia: Cryoprotein-Induced Diseases, Monoclonal Gammopathy, Waldenström's Macroglobulinemia, Hyperviscosity Syndrome, Multiple Myeloma, Light Chain Disease, and Amyloidosis. *Therapeutic Apheresis*. 1999; 3(1): 8-19.

Simonsson B, Källander C, Brenning G, Killander A, Gronowitz J, Bergström R, Åhre A. Biochemical markers in multiple myeloma: a multivariate analysis. *British journal of haematology*. 1988; 69(1): 47-53.

Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British journal of haematology*. 2006; 132(4): 410-451.

Teke HÜ, Başak M, Teke D, Kanbay M. Serum Level of Lactate Dehydrogenase is a Useful Clinical Marker to Monitor Progressive Multiple Myeloma Diseases: A Case Report. *Turkish Journal of Hematology*. 2014; 31(1): 84.

Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA. Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2013; 121(17): 3325-3328.

- Tinhofer I**, Marschitz I, Henn T, Egle A, Greil R. Expression of functional interleukin-15 receptor and autocrine production of interleukin-15 as mechanisms of tumor propagation in multiple myeloma. *Blood*. 2000; 95(2): 610-618.
- Tricot G**, Fassas A. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. *Hematology: basic principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000.
- Tricot G**, Spencer T, Sawyer J, Spoon D, Desikan R, Fassas A, Badros A, Zangari M, Munshi N, Anaissie E. Predicting long-term (≥ 5 years) event-free survival in multiple myeloma patients following planned tandem autotransplants. *British journal of haematology*. 2002; 116(1): 211-217.
- Trikha M**, Corringham R, Klein B, Rossi J-F. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer a review of the rationale and clinical evidence. *Clinical Cancer Research*. 2003; 9(13): 4653-4665.
- Urashima M**, Ogata A, Chauhan D, Hatziyanni M, Vidriales M, Dederá D, Schlossman R, Anderson K. Transforming growth factor-beta1: differential effects on multiple myeloma versus normal B cells. *Blood*. 1996; 87(5): 1928-1938.
- Vanderkerken K**, Asosingh K, Braet F, Van Riet I, Van Camp B. Insulin-like growth factor-1 acts as a chemoattractant factor for 5T2 multiple myeloma cells. *Blood*. 1999; 93(1): 235-241.
- Wintrobe MM**, Greer JP. *Wintrobe's clinical hematology*, Lippincott Williams & Wilkins. 2009.
- Yeh HS**, Berenson JR. Myeloma bone disease and treatment options. *European journal of cancer*. 2006; 42(11): 1554-1563.
- Zangari M**, Saghafifar F, Anaissie E, Badros A, Desikan R, Fassas A, Mehta P, Morris C, Toor A, Whitfield D. Actiated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2002; 13(3): 187-192.
- Zhuang J**, Da Y, Li H, Han B, Wan X, Zhu T, Chen M, Duan M, Xu Y, Zhao Y. Cytogenetic and clinical risk factors for assessment of ultra high-risk multiple myeloma. *Leukemia research*. 2014; 38(2): 188-193.
- Zonder JA**, Barlogie B, Durie BG, McCoy J, Crowley J, Hussein MA. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood*. 2006; 108(1): 403-404.
- Zumkeller W**, Burdach S. The insulin-like growth factor system in normal and malignant hematopoietic cells. *Blood*. 1999; 94(11): 3653-3657.

ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Kubilay
Soyad:	EKİZ
Doğum Yeri:	Ula/ MUĞLA
Doğum Tarihi:	24.09.1984
Görev Yeri:	Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD,
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	drkubilayekiz@gmail.com

Tarih	Akademik Eğitim
2003-2009	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
2010-2013	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi
Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.	
Akademik Ünvanları	
İş Tecrübesi	
2009-2010	Şükrübeyazıt sağlık ocağı / Sivas
2010-2014	Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD araştırma görevlisi
Varsa, Araştırmacı Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar	
<p>Kemal¹, Y., Yucel¹, I., Ekiz, K., Demirag¹, G., Yilmaz¹, B., Teker¹, F., & Ozdemir, M. (2014). Elevated Serum Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios Could be Useful in Lung Cancer Diagnosis. <i>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention</i>, 15(6), 2651-2654.</p> <p>Kemal, Y. Demirag, G. Ekiz, K. & Yücel, I. (2014). Mean platelet volume could be a useful biomarker for monitoring epithelial ovarian cancer. <i>Journal of Obstetrics & Gynaecology</i>,(0),1-4</p> <p>Atay, M. H., Kelkitli, E., Büyükkaya, P., Ekiz, K., Yıldız, L., & Turgut, M. (2014). An Unusual Cause of Thigh Swelling: Extramedullary Myeloid Tumor. <i>Turkish Journal of Hematology</i>, 31(2), 201.</p>	

