



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KARTAL
DR. LÜTFİ KIRDAR EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**PERİFERİK KANDA TOTAL LENFOSİT SAYISI/TOTAL
MONOSİT SAYISI ORANININ MULTİPL MYELOM
VAKALARINDA PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Yunus Emre şenel

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul/2020



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KARTAL
DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PERİFERİK KANDA TOTAL LENFOSİT SAYISI/TOTAL
MONOSİT SAYISI ORANININ MULTİPL MYELOM
VAKALARINDA PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Yunus Emre Şenel

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özcan Keskin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her konuda desteğini esirgemeyen değerli klinik şefim Prof. Dr. Özcan Keskin'e;

Eğitimimde, tezimin oluşturulmasında ve asistanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, her soruya her zaman büyük bir sabır ve kibarlıkla cevap veren, çok değerli ağabeyim ve hocam Uzm. Dr. Güven Yılmaz'a;

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve daha iyi bir hekim olmamda yardımlarını esirgemeyen eski klinik şefim Doç. Dr. Mehmet Aliustaoğlu ve Uzm. Dr. Mustafa Tekçe başta olmak üzere Uzm. Dr. Rahmi Irmak, Uzm. Dr. Seydahmet Akın, Uzm. Dr. Nazire Başkurt Aladağ, Uzm. Dr. Emine Gültürk, Uzm. Dr. Ergün Parmaksız, Prof. Dr. Zerrin Bicik Bahçebaşı, Doç. Dr. Emine Köroğlu, Doç. Dr. M.Engin Tezcan, Doç. Dr. Kadriye Aydın Tezcan, Doç. Dr. Sevda Şener Cömert, Doç. Dr. Ayşe Alga Batırel ve Prof. Dr. Tamer Baysal'a;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, dört yıldır her türlü güzelliği ve zorluğu paylaştığım sevgili eşkıdemim Dr. Aziz Aslan'a, sevgili asistan arkadaşlarıma, kıymetli uzmanlarıma, kliniğimize emek veren tüm çalışma arkadaşlarımıza;

Hayatım boyunca her konuda, her zaman maddi manevi tüm imkanlarıyla sürekli yanımda olan ve onların evladı olmaktan gurur duyduğum sevgili anne ve babama;

Desteği ve sevgisiyle her zaman yanımda olan, varlığı huzur kaynağım olan sevgili eşim Dr. Zeynep Şenel'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yunus Emre Şenel

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALS	Absolut Lenfosit Sayısı
AMS	Absolut Monosit Sayısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CR	Tam Yanıt
CRAB	Hiperkalsemi, Renal yetmezlik, Anemi, Kemik lezyonları
DFS	Disease Free Survival
DM	Diyabetes Mellitus
FISH	Floresan In Situ Hibridizasyon
G-CSF	Granulosit Koloni Uyarıcı Faktör
HHV-8	Human Herpes Virus-8
HT	Hipertansiyon
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IGF	Insulin Growth Factor
IL-6	Interlökin-6
IL-1β	Interlökin -1 β
IMWG	Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
ISS	International Scoring System
LDH	Laktat DeHidrojenaz
LMO	Lenfosit Monosit Oranı
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MI	Miyokard İnfarktüsü
MIP	Makrofaj İnflamatuar Protein
MM	Multipl Myelom
MR	Manyetik Rezonans
NCSS	Number Cruncher Statistical System
OKİT	Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
OPG	Osteoprotogenin
OS	Overall Survival

PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PFS	Progression Free Survival
PR	Kısmi Yanıt
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
R-ISS	Revised International Scoring System
RRMM	Relaps Refrakter Multipl Myelom
RT	Radyoterapi
SBÜ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SLiM	Semptomatik myelom - Light chain - Mri lezyon
TNF	Tümör Nekrosis Faktör
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Factor
VGPR	Çok İyi Kısmi Yanıt

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: MGUS Tanı Kriterleri

Tablo 2: SMM ve MM Tanı Kriterleri

Tablo 3: Myelom Tanımlayıcı Olaylar

Tablo 4: ISS ve R-ISS Evreleme Sistemleri

Tablo 5: Durie - Salmon Evrelemesi

Tablo 6:. Sitogenetik Anomaliler

Tablo 7: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Tablo 8: Biyokimyasal Değerlerine İlişkin Bilgiler

Tablo 9: Hastaların Durumuna İlişkin Bilgiler

Tablo 10: Hastalık Evrelerine İlişkin Bilgiler

Tablo 11: Sağkalım Sürelerinin Dağılımı

Tablo 12: Lenfosit / Monosit Oranına Göre Gerçekleştirilen Kıyaslamalar

Tablo 13: Lenfosit / Monosit Oranına Göre Gerçekleştirilen Kıyaslamalar

Tablo 14 : LMO Sınıflamalarına Göre Sağkalım Sürelerinin Değerlendirmeleri

Tablo 15 : LMO Sınıflamalarına Göre Sağkalım Sürelerinin Değerlendirmeleri

Tablo 16: LDH Değerine Göre Gerçekleştirilen Kıyaslamalar

Tablo 17: LDH Değerine Göre Gerçekleştirilen Kıyaslamalar

Tablo 18 : LDH Sınıflamalarına Göre Sağkalım Sürelerinin Değerlendirmeleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Multiple Myelom Hücreleri ve Sinyal Yolakları İlişkisi

Şekil 2: B Hücrelerinin Myelom Hücrelerine Dönüşümü

Şekil 3: Multipl Myelomda Kemik Hastalığının Patogenezi

Şekil 4: Tanıda MM Alt Tipleri

Şekil 5: OKIT Olma Durumuna Göre Dağılım

Şekil 6: Nakil Öncesi ve Sonrası Dağılımlar

Şekil 7: Evrelere Göre Dağılımlar

Şekil 8: Sağkalım Sürelerinin Dağılım Grafiği

Şekil 9: LMO Sınıflamasına Göre OS Sağkalım Süreleri Dağılımı

ÖZET

Amaç: ALS/AMS oranının MM vakalarında prognostik önemi olduğu, tek başına veya değişik ek belirteçlerle birlikte, iyi ve günlük pratikte kolayca kullanılabilecek bir parametre olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu konu hakkında ülkemizden sunulmuş bir veri mevcut değildir. Çalışmamızda hem ülkemiz hakkında veri sunmak hem de verilerimizin literatürle uyumluluğunu karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada hastaların tanı anındaki hemogram sonuçları baz alınmıştır. Tanı anındaki ALS, AMS ve ALS/AMS oranının prognostik değeri MM tanılı 157 hastada retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 34 ile 86 yıl arasında değişen, ortalama yaşı $63,34 \pm 11,32$ olan 63'ü kadın (%40,1), 94'ü erkek (%59,9) 157 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %49'u OKİT olmuştur. Çalışmamızda LMO cut/off değeri 4 olarak belirlenmiştir. $LMO \leq 4$ olan olgular ile $LMO > 4$ olan olgular arasında yaş, cinsiyet, tip, OKİT olma, DM, HT ve renal yetmezlik bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). $LMO \leq 4$ olan olgular ile $LMO > 4$ olan olgular arasında nakil öncesi yanıt, nakil sonrası yanıt, radyoterapi, Durie Salmon evre ve ISS evresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). LMO sınıflamasına göre progresyonsuz sağkalım ve DFS sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) ancak $LMO \leq 4$ olan grubun genel sağkalım medyan değeri 42 ay iken, dördün üzerinde olanlarda 33 ay olarak saptanmış olup daha uzundur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Sonuç: Lenfosit/monosit oranı coğrafi koşullar, etnik yapı, sosyokültürel alışkanlıklar ve davranışlar, sigara tüketimi gibi birçok değişkenden etkilenmektedir. Bu nedenlerden dolayı lenfosit/monosit oranı MM hastalarında prognozu öngörmede tek başına yeterli değildir. Bazı çalışmalarda belirtildiği gibi LMO'nın artışı iyi prognozla ilişkili bulunmuştur ancak bu sonucun bizim çalışmamızda ortaya çıktığı gibi $LMO > 4$ olan grupta anlamlılığını kaybetmesi de bir o kadar dikkat çekicidir.

Anahtar kelimeler; multipl myelom, lenfosit, monosit, lenfosit/monosit oranı, prognoz

ABSTRACT

Aim: Many studies showed that the rate of ALC /AMC has prognostic significance in MM cases, alone or in combination with various additional markers, a parameter that can be used easily in good and daily practice. However, there is no data from our country on this subject. In our study, we aimed to both provide data about our country and compare the compatibility of our data with the literature.

Materials and Methods: In the study, the hemogram results of the patients at the time of diagnosis were taken as basis. The prognostic value of the ALS / AMS ratio at the time of diagnosis was retrospectively analyzed in 157 patients with MM.

Results: The study included 63 women (40.1%) and 94 men (59.9%) aged between 34 and 86 years, with an average age of 63.34 ± 11.32 . Autologous bone marrow transplantation was performed in 49% of the patients included in the study. In our study, LMR cut / off value was determined as 4. There was no statistically significant difference between $LMR \leq 4$ cases and $LMR > 4$ cases in terms of age, gender, type, ABMT, DM, HT and renal failure. ($p > 0,05$). There was no statistically significant difference between patients with $LMR \leq 4$ and those with $LMR > 4$ in terms of pre-transplant response, post-transplant response, radiotherapy, Durie Salmon stage and ISS stage ($p > 0.05$). There was no significant difference between PFS and DFS survival times according to the LMR classification ($p > 0.05$) however, the overall survival median value of the group with $LMR \leq 4$ was 42 months, while it was 33 months in those $LMR > 4$, it was longer and statistically significant ($p < 0,005$).

Conclusion: Lymphocyte / monocyte ratio is influenced by many variables such as geographical conditions, ethnic structure, sociocultural habits and behaviors, cigarette consumption. For these reasons, the lymphocyte / monocyte ratio alone is not sufficient to predict the prognosis in MM patients. As stated in some studies, the increase of LMR has been found to be associated with good prognosis, but it is also remarkable that this result has lost significance in the group with $LMR > 4$, as revealed in our study.

Keywords: multiple myeloma, lymphocyte, monocyte, lymphocyte to monocyte ratio, prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple myeloma (MM), tüm hematolojik maligniteler içinde ikinci en sık görülen (%10) ve tüm maligniteler içinde de %0,9 sıklığında görülen, bir yılda görülen tüm kansere bağlı ölümlerin %1'inden sorumlu olan, malign plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir hastalıktır. Çok farklı tedavi ajanları geliştirilmiş olmasına rağmen halen günümüzde hayat beklentisini belirgin olarak kısaltan (günümüzde ortalama yaşam beklentisi 5-7 yıl) ve tüm bu gelişmelere rağmen inkübrabl bir hastalık olarak önemini korumaktadır.

İnkübrabl bir hastalık olması nedeniyle MM vakalarında ileriye dönük öngörülerimiz ve beklentilerimizin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Bunun belirlenmesinde de bazı belirteçlere ihtiyaç duymaktayız. Durie-Salmon, ISS ve R-ISS gibi uluslararası prognostik skalalar olmasına rağmen bunların dışında özellikle günlük pratiğimizde kolayca kullanılabilecek ve kolayca ulaşılabilecek prognostik parametreler araştırılmış ve bu konuda değişik çalışmalarla farklı hipotezler öne sürülmüştür.

MM hastalarında, Durie-Salmon, ISS ve R-IPSS gibi uluslararası prognostik skalalar mevcuttur ve günümüzde kullanılmaktadır. Bunlara ilaveten sitogenetik özelliklerin de dahil edildiği skrolama veya risk belirleme sistemi de son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu skrolama sistemlerinin ortak yanı standardizasyon gerektirmesi, her yerde kolayca ulaşılamaması, ekonomik olarak erişilebilirliğinin kısıtlı olması ve zaman gerektirmesi nedeni ile bunların dışında, günlük kullanımda daha kolay yapılabilen, çok özel spesifik testler gerektirmeyen (genetik vb) bir prognoz belirleyici de absolut lenfosit sayısı (ALS) ve Absolut Lenfosit sayısı/Absolut Monosit Sayısı (ALS/AMS) oranıdır.

ALS/AMS oranının MM vakalarında prognostik önemi olduğu, tek başına veya değişik ek belirteçlerle birlikte, iyi ve günlük pratikte kolayca kullanılabilecek bir parametre olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu konu hakkında ülkemizden sunulmuş bir veri mevcut değildir. Bu konu hakkında kendi merkezimizin verisi nedir? Sorusuna cevap bulmayı ve sonuçlarımızı literatürle karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Multipl myelom (MM), kemik iliğinde B hücre kökenli olan plazma hücrelerinde monoklonal artış ile ortaya çıkan kanser türüdür (1). Multipl miyelomda plazma hücrelerindeki immunglobulinin değişken bölge genlerinde somatik mutasyon gelişir. Bu mutasyon sonucunda da B lenfositlerde malign transformasyon ortaya çıkar. Malign hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu da MM ortaya çıkar (2, 3).

Multipl myelom, tüm hematolojik kanserlerin yaklaşık olarak % 10-15'ini, erişkin popülasyondaki tüm kanserlerin ise %1'lik kısmını oluşturur. MM insidansı yaşa bağlı olarak artar (4).

2.1. ETİYOLOJİ

Multipl myelomun etiyolojisi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Kalıtsal yatkınlık, çevresel faktörler, MGUS ve smoldering myelom olma, radyasyon maruziyeti, kronik inflamasyon ve çeşitli infeksiyöz patojenler suçlanmış olsa da kesin kanıtlar gösterilememiştir.

2.1.1. Genetik Faktörler

Mayo klinik tarafından 440 hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada 8 hasta kardeşle farklı ağır zincirler saptanmasına karşın aynı hafif zincir izlenmiştir (5). Hastalıkla alakalı olabilecek bazı genler de suçlanmıştır. Plazma hücreli tümörlerde “c-myc” mutasyonları erken dönemde tespit edilmişken, N-Ras ve K-Ras gibi onkogen mutasyonları relaps vakalarda izlenmiştir. TP53 gibi tümör supresör gen mutasyonları ise organ tutulumları ile ilişkili görülmüştür (6).

2.1.2. Çevresel Faktörler

Tarım, gıda ve kimya sanayisi çalışanlarında risk artışı olduğu gözlenmiş olup özellikle herbisit ve insektisit kullananlarda bu etki daha belirgindir. Yine benzen ve organik solventlerin etyolojide rolü olduğu bilinmektedir. 20 yıldan uzun süreli saç boyası kullanımının da MM gelişiminde risk oluşturabileceğiyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır (7).

2.1.3. MGUS ve Smoldering Myelom

MGUS'un 3 alt tipi bulunmaktadır. Bunlar sırasıyla; IgM dışı MGUS, IgM MGUS ve hafif zincir MGUS'tur. IgM dışı MGUS'ta MM'a ilerleme riski yıllık yaklaşık %1 civarındadır. Bu risk M protein konsantrasyonu 1.5 g/dL'nin üzerinde olanlarda, IgG dışı tiplerde ve anormal hafif zincir oranı olanlarda daha fazladır. IgM MGUS ise MM'dan çok Waldenstrom makroglobülinemisine, AL amiloidoza ilerleyiş göstermektedir. Hafif zincir MGUS ise hafif zincir MM'a veya AL amiloidoza progrese olabilmektedir. Smoldering myelom ise risk faktörlerinin varlığına göre MM'a ilerler. Risk faktörleri olarak sayılan M protein konsantrasyonunun 3 gr/dL'nin üzerinde olması, anormal serum hafif zincir oranı ve kemik iliği plazma hücre konsantrasyonunun %10'un üzerinde olması durumlarının biri varsa ortalama 10 yıl, ikisi varsa 5.1 yıl, üçü de bulunuyorsa 1.9 yıl içerisinde MM'a progrese olacaktır.

2.1.4 Radyasyon

İngiltere Sellafield'da yapılan bir çalışmada eksternal radyasyona maruz kalan 14327 işçi 1947 -1975 yılları arasında takip edilmiş ve artan radyasyon dozları ile MM'a bağlı ölüm oranlarında artış olduğu gösterilmiştir (8).

2.1.5. Kronik İnflamasyon ve Enfeksiyon

Kronik inflamasyon MM etiyolojisinde risk faktörü olarak öne sürülmüş olsa da bu konuda kesin sonuç veren bir çalışma henüz yoktur. MM ve bazı MGUS tanılı hastaların kemik iliği dendritik hücrelerinde ise HHV-8 enfeksiyon kanıtları gösterilmesine rağmen hastalık patogeneziyle net bir ilişkisi gösterilememiştir.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

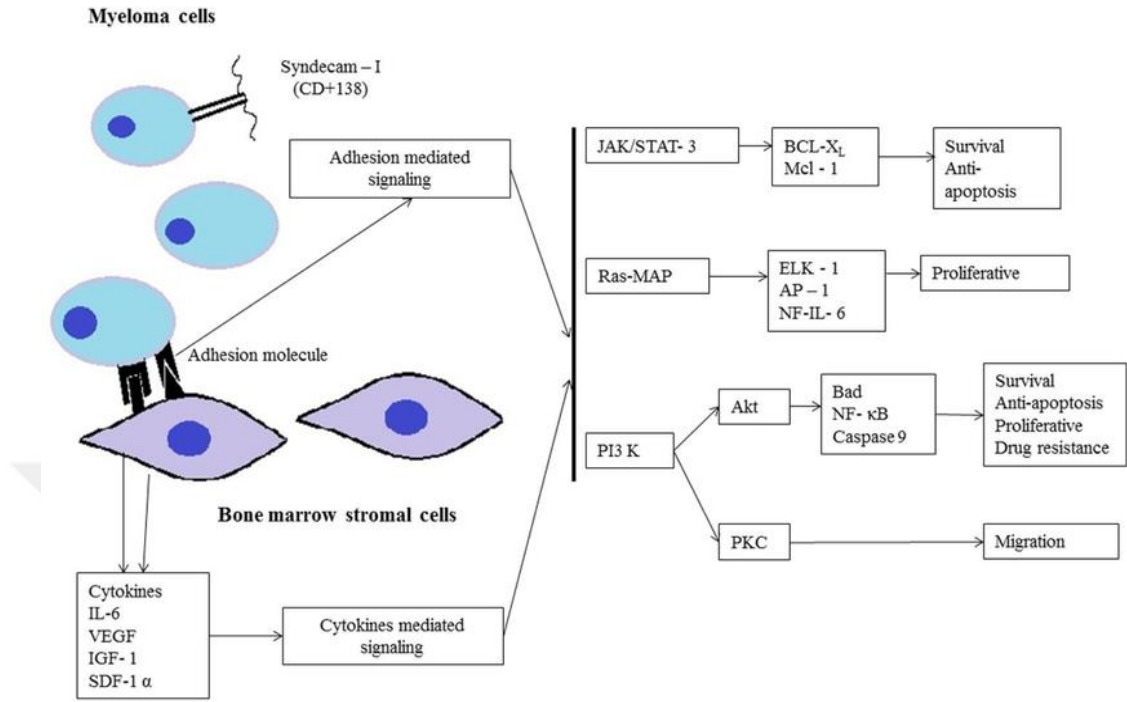
Multipl myelom tüm hematolojik kanserlerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (4). Amerikan Kanser Topluluğu 2018 yılında ABD'de toplam 30,770 yeni MM tanısı koyulacağını öngörmektedir. Bu kişilerin ise 16,400 erkek ve 14,370 kadın olarak ayrılacağı düşünülmektedir (6). Hayat boyu MM olma riski ise %0.8 olarak hesaplanmıştır (9). 2018 yılında yaklaşık 12,270 MM'a bağlı ölüm beklenmektedir (6).

Yine ABD verilerine göre MM'un yıllık insidansı beyaz erkeklerde 100,000'de 7.8, beyaz kadınlarda 100,000'de 4.6 olarak tespit edilmiştir.(9). Hastaların median yaşları erkekler için 68, kadınlar için ise 70 olarak tespit edilmiş olup insidans yaşla birlikte artış göstermektedir. Hastaların yalnızca %18'i 50 yaşın altında, %3'ü ise 40 yaşın altında tanı almıştır. Erkek kadın oranı ise yaklaşık 3:2 olarak ortaya konulmaktadır (6).

2.3. PATOFİZYOLOJİ

Bir çok B hücre kaynaklı kanserde olduğu gibi myelom plazma hücre diskrazileri de germinal merkez veya post germinal merkez kökenlidir. MM patogenezinde moleküler değişikliklerin yanı sıra kemik iliği çevre ilişkileri önemli payı bulunmaktadır (10). Myelom plazma hücrelerinin büyümesinde anti-apoptotik faktör olan interlökin-6 (IL-6) sorumlu tutulmuştur. Miyelom hücreleri interlökin 1 β (IL-1 β), makrofaj inflamatuvar protein 1 α (MIP-1 α), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), insülin büyüme faktörü (IGF), tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) ve az miktarda IL-6 salgılar. Bu sitokinler stromal hücreleri uyarak stromal hücrelerden IL-6 salınımına yol açar. Diğer taraftan miyelom hücrelerinden salgılanan VEGF endotel hücrelerini uyarak anjiogeneze sebep olurken, aynı zamanda endotel hücrelerinden IL-6 salınımına sebep olur (11).

Şekil 1: Multiple Myelom Hücreleri ve Sinyal Yolakları İlişkisi



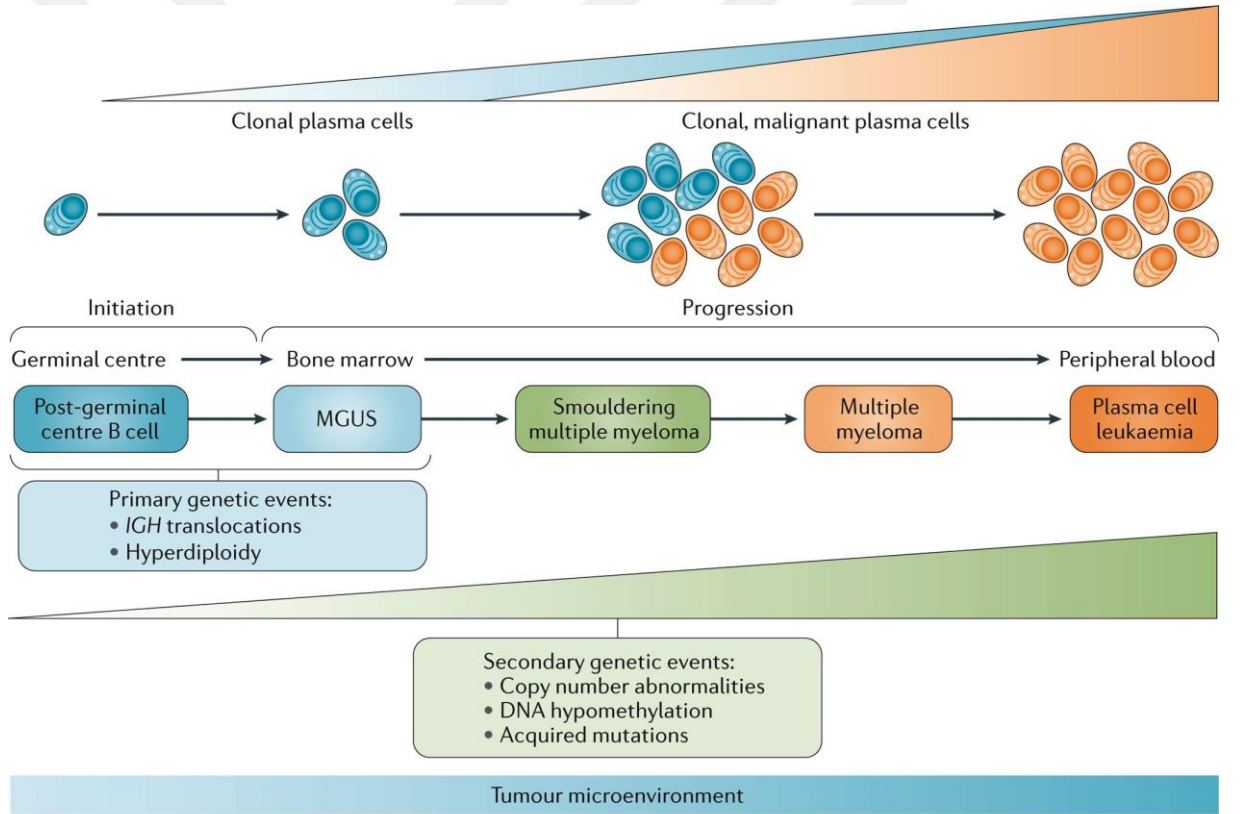
IL-6 = Interleukin-6, VEGF = Vascular endothelial growth factor, IGF-1 = Insulin like growth factor, SDF-1 α = Stromal derived factor-1 α , JAK/STAT-3 = Janus kinase/Signal transducer and activators of transcription-3, PI3K = Phosphatidylinositol -3 kinase, PKC = Protein kinase C, BCL-X_L = B cell lymphoma gene, Mcl-1 = Myeloid cell leukemia -1, ELK-1 = E twenty six (ETS) like transcription factor, AP-1 = Activator promotor 1, NF = Nuclear factor, Bad = Bcl2 associated death promotor.

Myelom patogenezinde adhezyon moleküllerinin de önemli yeri vardır. Bir çok myelom hücresi CD56, very late antijen 4-5 (VLA4-5) ve β 1 integrin gibi adhezyon molekülleri eksprese eder. Myelom hücreleri bu moleküllerle bir taraftan birbirlerine, diğer taraftan stromal hücrelerle tutunurlar ve stromal hücrelerden IL-6 salgılamasına yol açarlar. Kemik iliği ekstrasellüler matrikste salgıladığı hyaluronin ile stromal hücrelerden IL-6 salgılanmasına yol açar. Böylece stromal hücre ve endotel kaynaklı IL-6 miyelom hücrelerinin apoptozunu önleyerek miyelom hücre kitlesinin genişlemesini sağlar. CD56 pozitif miyelom hücrelerinin osteoblastlarla interaksiyonu osteoblastların inaktivasyonuna yol açarak yeni kemik oluşumuna engel olur. Miyelomdaki osteoporoz bu şekilde gelişir. Adhezyon moleküllerinden β 1-integrin miyelom hücrelerinden salgılanan MIP-1 α ve IL-1 β ile birlikte osteoklastları aktive ederek kemik resopsiyonuna, yani litik kemik lezyonuna yol açar (9-11).

2.3.1. Multipl Myelomdaki Plazma Hücreleri

Neoplastik süreç MGUS'tan uç organ hasarının görülmeye başlandığı klinik multipl myeloma hatta plazma hücreli lösemiye kadar giden kademeli bir süreçtir. (14,15) (Şekil 3). Multipl Myelom'da kemik iliğinde yaygın plazmositozu oluşturan malign plazma hücreleri CD138+ CD56+ CD38+ hücrelerdir (16,17). İlk onkogenik etkinin ortaya çıktığı premyelom hücresi germinal merkezde Ig izotip değişimini gerçekleştirmiş geç evre bellek B hücresi/plazmoblasttır. Daha sonra kemik iliğine yerleşen bu hücrede kemik iliği mikroçevresinde ikinci onkogenik etki gerçekleşmektedir (16).

Şekil 2: B Hücrelerinin Myelom Hücrelerine Dönüşümü



Nature Reviews | Disease Primers

In vitro çalışmalar kemik iliği mikroçevresinde miyelom hücresi ile stroma hücreleri etkileşiminin sitokin salınımını uyardığını göstermiştir. Kemik iliği stroma hücreleri, osteoblastlar ve ostoklastlar, başta IL-6 olmak üzere TNF- α , IGF-1, VEGF salgılayarak myelom gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar. Myelom gelişiminde esas rol oynayan sitokin, kemik iliği ve serumda diğer sitokinlere göre çok daha fazla

bulunan IL-6'dır. IL-6, myelom hücrelerine proliferasyon faktörü olarak etki etmektedir (18).

Anlamı Belirsiz Monoklonal Gamopati (MGUS), myelomun başlangıç noktasıdır. Monoklonal gamopatinin saptanabilmesi için 10^9 kadar klonal plazma hücresi bulunması gerekir. MGUS zamanla myelom veya diğer plazma hücre hastalıklarına dönüşebilmektedir. Monoklonal gamopatili kişiler üzerinde yapılan araştırmalarda, MGUS'lu olguların yaklaşık yarısında aniden, yarısında ise kademeli olarak progresyon göstererek semptomatik hale gelen MM'a dönüştükleri izlenmiştir (19,20).

MGUS kliniğiyle başlayan bu süreç daha sonra kemik iliğinde plazma hücre oranı $\geq \%10$, M proteini ≥ 3 gr/dl, hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi, kemiklerde litik lezyonların yanı sıra yineleyen hiperviskozite ve bazen de amiloidozun eşlik etmesiyle semptomatik MM'a ilerler. Hastaların bir kısmındaysa kemik iliği plazma hücre oranı $\geq \%10$ ve M proteini ≥ 3 gr/dl olduğu halde MM klinik bulguları yoktur. Bu olgular smoldering myelom olarak tanımlanmıştır. Smoldering myelom vakalarında myeloma progresyon hızı ilk beş yılda her yıl $\%10$ iken, ikinci beş yılda her yıl $\%3$, sonraki 10 yılda ise her yıl için $\%1$ ile $\%2$ arasında olduğu gösterilmiştir (14,15).

2.3.2. Multiple Myelomda Kemik Hastalığı

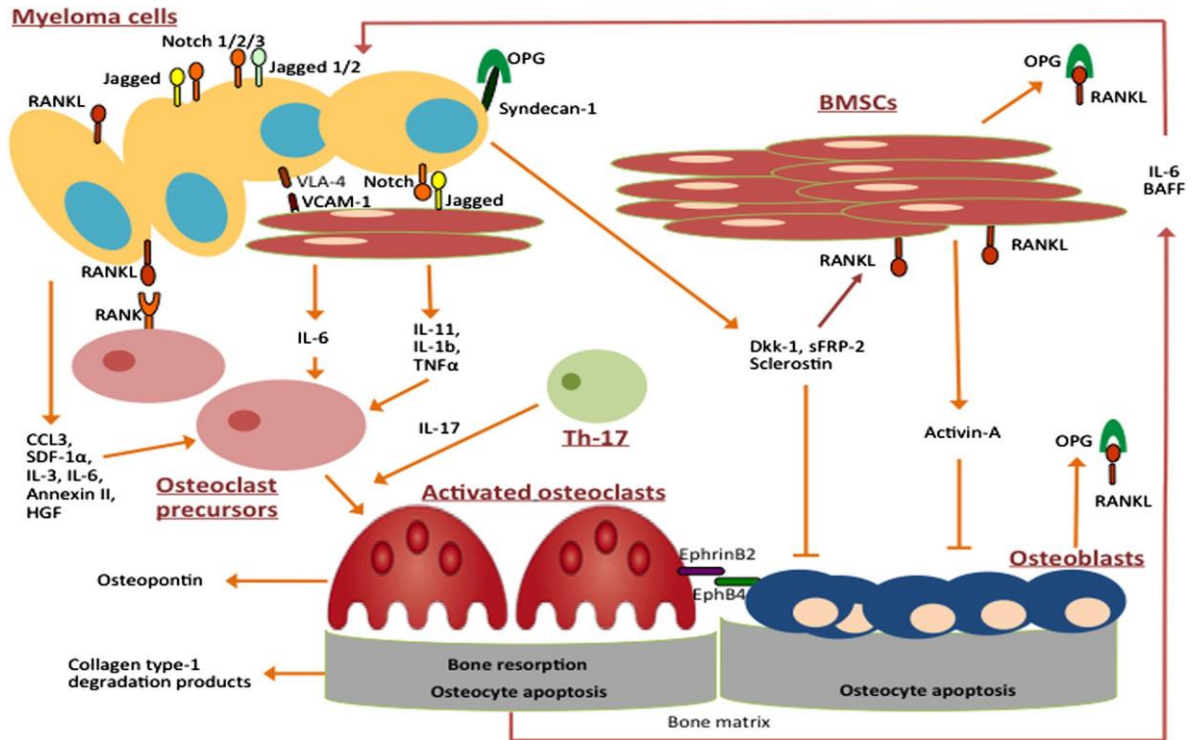
Multipl myeloma bağlı kemik hastalığında rolleri gösterilen faktörlerden en önemlileri osteoklast aktivasyonunda yer alan; nükleer faktör kappa B (RANK), NF- κ B ligandı (RANKL), osteoprotegerin (OPG) ve makrofaj inflamatuvar protein 1 α 'dır. Plazma hücre yüzeyinde eksprese edilen VLA-4 ile stroma hücresi üzerindeki VCAM-1 etkileşimi, sitokin salınımıyla osteoklast aktivasyonu ve osteoblast inhibisyonuna sebep olur (21,22).

RANKL, pre-osteoklastlarda ve osteoklastlarda bulunan RANK ile etkileşime girerek preosteoklastların olgunlaşmasına ve yaşam süresinin uzamasına ve KF- κ B yolağının aktivasyonu ile sitokin salınımına neden olur. Tedavide kullanılan preteozom inhibitörlerinin bu yolağı bloke ederek osteoklast aktivasyonunu engellediği gösterilmiştir (22,23).

OPG,RANKL'nin reseptör antagonisti olup myelom hücreleri tarafından inhibe edilmektedir. RANKL/OPG dengesindeki bozulma kemik hastalığının

patogenezindeki temel mekanizmalardan biri olarak gösterilmektedir. Myelom hücreleri tarafından üretilen DKK-1 (Dickkopf 1) adı verilen protein, wnt yolağını inhibe ederek osteoblast farklılaşmasını engellemekte ve tam remisyona giren MM hastalarında iyileşmeyen kemik lezyonlarını açıklamaktadır (21,22,24,25).

Şekil 3: Multipl Myelomda Kemik Hastalığının Patogenezi



2.3.3. Multipl Myelomda Böbrek Hastalığı

Multipl myeloma bağlı renal yetmezlik oluşumunda birden fazla mekanizma görev almaktadır. Myelom böbreği olarak bilinen durumu oluşturan temel mekanizma hafif zincir salınımıdır. Monoklonal hafif zincirler genellikle renal tübüllere daha nadir olarak da glomerüllere hasar vererek böbrek hastalığına sebep olmaktadır (26).

Dolaşımdaki hafif zincirler glomerüllerden serbestçe filtre olduktan sonra proksimal tübülde endositoza uğrarlar. Ancak MM’da hafif zincirlerin aşırı miktarda artması sebebiyle proksimal tübüllerin katabolize etme kapasitesini aşar ve distal nefrona kadar ilerler. Burada Tamm-Horsfall proteini ile kast oluşturarak tübüler obstrüksiyona sebep olurlar (27,28). Artmış hafif zincirin tübüllere endositozu

proinflamatuar sitokin salınımına da neden olmakta, sonuçta da tübüler hücre nekrozu ve Fanconi sendromu olarak da tanımlanan proksimal tübül disfonksiyonu oluşmaktadır (29).

Multipl myelomda renal yetmezliğin en sık ikinci sebebi hiperkalsemidir (30). Hiperkalsemi, böbreğin konsantrasyon yeteneğini bozar, poliüriye sebep olur ve kişide dehidratasyon oluşturarak prerenal böbrek yetmezliğine yol açmaktadır. Dehidrate hastada tübüler kast yapılarının oluşumu ağırlaşmakta ve bunula birlikte tübüler obstruksiyon da gelişmektedir. Bu iki majör etken dışında böbrek yetmezliğine yol açan diğer sebepler eğer geliştirse amiloidoz varlığı, hiperürisemi ve tedavide kullanılan nefrotoksik ajanlardır (31).

2.4. TANI, EVRELEME VE RİSK DEĞERLENDİRME

Multipl myelom tanısı için iyi bir anamnez, ayrıntılı fizik muayene, hemogram, periferik yayma, rutin biyokimya testleri, serum ve idrar protein elektroforezi ve immünfiksasyon, serum ve idrarda serbest hafif zincir değerlendirilmesi, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, serum β_2 mikroglobülin, albümin ve immünglobülin düzeylerinin ölçümü, konvansiyonel sitogenetik, FISH ve immünfenotiplendirme analizlerinin yapılması önerilmektedir (32).

Multipl myelomlu hastaların %97'si sekretuar özellikte olup hastaların serum veya idrarında monoklonal proteinler tespit edilmektedir. Mayo Klinik tarafından 1027 hasta ile yapılan çalışmada en sık sekrete edilen Ig tipi %52 oran ile IgG olarak saptanmıştır. Bunu sırasıyla IgA (%20), hafif zincir (%16), IgD (%2) ve IgM (%1) izlemektedir. Olguların %3'ü ise non-sekretuardır (33).

MM hastalarında kemik tutulumunun tespit edilmesi için standart test düşük maliyeti ve geniş inceleme alanı nedeniyle tüm vücut konvansiyonel kemik taraması (vertebra, kafatası, göğüs, pelvis, humerus ve femur) olsa da özellikle erken hastalık döneminde düşük sensitivitesi nedeniyle yetersiz kalabilmektedir. Konvansiyonel kemik taraması ile osteolitik bulgunun saptanabilmesi için en az %30 kortikal kemik kaybının olması gerekmektedir. Buna karşın düşük doz BT ve tüm vücut MR incelemelerinin yüksek sensitivite ve patolojik kırıkları tespit etmede üstünlükleri mevcuttur. Ek olarak MR görüntüleme kemik iliği tutulumunu değerlendirme imkanı sağlamaktadır. MM hastalarını değerlendirmede PET-BT ekstramedüller

hastalık değerlendirmesinde optimal tetkik olup yanıt değerlendirmede de diğer yöntemlere üstündür. Ancak yüksek maliyet ve kemik iliği tutulumu ve kafa kemik lezyonlarının incelenmesinde suboptimal oluşu zayıf yönleri olarak öne çıkmaktadır (34). Bunun dışında spinal kord basısı düşünülen hastalarda ise acil görüntüleme olarak MR veya BT seçilmelidir (35).

Multipl myelom tanısı alan hastaların çoğunun tanı almadan önce MGUS olduğu düşünülmektedir. MM tedavi gerektirmeyen smoldering myelom ve aktif multipl myelom olarak ikiye ayrılabilir. MM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından revize edilmiştir (Tablo 2). Buna göre multipl myelom tanısı için kemik iliği monoklonal plazma hücre yüzdesi en az %10 olmalı ya da biyopsiyle tanı konulmuş kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmositom saptanmalıdır. Buna ek olarak myelom tanımlayıcı olay (Myeloma Defining Events) varlığı (CRAB ya da SLiM) gerekmektedir (34).

Non-sekretuar multipl myelom tanısı ise kemik iliğinde en az %30 plazma hücresi veya biyopsi ile tanı almış plazmositom varlığı ile koyulur (36).

Tablo 1: MGUS Alt Tipleri ve Tanı Kriterleri

❖ IgM Dışı MGUS (Tüm Kriterler Karşılanmalı) • Serum M proteini <3g/dL • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı < %10 ❖ IgM MGUS (Tüm Kriterler Karşılanmalı) • IgM <3g/dL • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı < %10 ❖ Hafif Zincir MGUS (Tüm Kriterler Karşılanmalı) • Anormal serum serbest zincir oranı (<0,26 ya da >1.65) • Serbest zincir oranı >1,65 ise kappa, <0,26 ise lambda • İmmünfiksasyonda Ig ağır zincir karşılığının bulunmaması • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı • İdrar M proteini < 50mg/24 saat Kriterlere ek olarak hiçbir myelom tanımlayıcı olay (CRAB / SLiM) olmamalı.
--

Tablo 2: SMM ve MM Tanı Kriterleri

Smoldering Myelom	Multipl Myelom
• Serum M proteini $\geq 3\text{g/dL}$ veya • İdrar M proteini $\geq 500\text{mg/24}$ saat veya • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60 ve • Amiloidozun eşlik etmemesi	• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq 10\%$ veya • Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmositom
VE	VE
Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması	Myelom tanımlayıcı olay varlığı • Bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması • Bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması

Tablo 3: Myelom Tanımlayıcı Olaylar

Slim Kriterleri	CRAB belirti ve bulguları
• (S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $> 60\%$ • (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı > 100 • (M) Tüm vücut MR’da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı	• (C) Artmış serum kalsiyum düzeyi: Serum kalsiyum değerinin laboratuvar üst sınırının en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL’nin üzerinde olması • (R) Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensinin 40 ml/dk’nın altında olması veya serum kreatinin değerinin 2mg/dL’nin üzerinde olması • (A)nemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 gr/dL altında olması veya serum hemoglobin değerinin 10 gr/dL’nin altında olması • (B) Kemik lezyonları: Görüntülemelerde bir veya daha fazla osteolitik lezyon tespit edilmesi

Myelom için birçok risk belirleme sistemi geliştirilmiş olup en sık kullanılan uluslararası da kabul gören ISS (Uluslararası Skorlama Sistemi) sistemidir. ISS evreleme sistemi son dönemde LDH ve sitogenetik özellikleri de içerecek şekilde revize edilmiştir (RISS).

Tablo 4: ISS ve R-ISS Evreleme Sistemleri

ISS (Uluslararası Evreleme Sistemi) Evre 1: Serum $\beta 2$ mikroglobülin düzeyi $<3,5$ mg/L ve serum albumin düzeyi $>3,5$ gr/dL Evre 2: ISS Evre 1 ve Evre 3'e uymayanlar Evre 3: Serum $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi $>5,5$ mg/L	R-ISS (Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi) ISS ek olarak; ➤ FISH ile saptanmış genetik anomaliler • Yüksek risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı • Standart risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu ➤ LDH • Normal • Yüksek
ISS Evresine Göre Median Sağkalım ➤ Evre 1: 62 ay ➤ Evre 2: 44 ay ➤ Evre 3: 29 ay	R-ISS Evresi Evre 1: ISS evre 1 ve FISH ile standart risk ve normal LDH Evre 2: R-ISS evre 1 ve 3'e uymayanlar Evre 3: ISS evre 3 ve FISH ile yüksek risk veya yüksek LDH R-ISS Evresine Göre Ortanca Sağ Kalım • Evre 1: Ortanca sağ kalıma ulaşılmamış • Evre 2: 83 ay • Evre 3: 43 ay

Tablo 5: Durie - Salmon Evrelemesi

Evre 1 • Hemoglobin >10 mg/dL • Normal serum kalsiyum düzeyi ya da ≤ 12 mg/dL • ≤ 1 kemik lezyonu • Düşük M protein komponenti ○ IgG <5g/dL ○ IgA <3g/dL ○ İdrar Bence Jones proteini <4gr/24h
Evre 2 • Evre 1-3 ölçütlerini karşılamayan
Evre 3 • Hb 12 mg/dL >3 kemik lezyonu Yüksek M protein komponenti • IgG >7g/dL, • IgA >5g/dL • İdrar Bence-Jones proteini >12g/24 saat
Alt grup • A: Serum kreatinin <2mg/dl • B: Serum kreatinin >2mg/dl

Multipl myelomda risk belirleyen bir takım faktörler bulunmaktadır. Bunlar arasında hastaya ait faktörler olarak yaş, komorbid hastalıklar, düşük performans skoru ve böbrek hastalığı sayılabilir. Hasta yaşının genç olması uzun dönem sağ kalım açısından önemli bir faktörken, 80 yaşın üzerinde olmak tek başına kötü prognoz kriteridir (37,38). Bunların dışında ileri ISS/R-ISS evresi, yüksek riskli sitogenetik anomaliler, yüksek LDH, plazma hücre proliferasyon hızında artış olması, ekstramedüller hastalık olması, tedaviye yanıtı yetersizlik veya yetersiz yanıt yüksek risk belirleyen durumlardır. Sitogenetik anomaliler kötü prognostik etkisi olan ve olmayanlar olarak ayrılabilir (32).

Tablo 6: Sitogenetik Anomaliler

Kötü Anomaliler	Prognostik Sitogenetik	Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (Standart Risk)
• Kompleks karyotipik anomali • t(4;14), t(14;16), t(14;20) • Metafaz del 13 • del 17p • 1q amplifikasyonu • 1p delesyonları • Hipodiploidi		• t(6;14) • t(11;14), • 5q amplifikasyonu • Hiperdiploidi

2.5. KLİNİK

Multipl myelom asemptomatik formdan acil tedavi gereksinimine sebep olabilecek ciddi semptomlara kadar geniş bir klinik sunmaktadır. Hastaların yaklaşık %30'u farklı problemler nedeniyle yapılan rutin kan tetkiklerinde tespit edilmektedir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ise MM patolojik fraktür sonrasında tespit edilmektedir (5).

2.5.1. Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği multipl myelomda sık karşılaşılan, tanı açısından bir ipucu olabilecek bir bulgudur. Yeni tanı alan hastaların %20'sinde tanı anında böbrek yetmezliği saptanmaktadır (39,40,41). Bu oran tüm hastalık süresinde yaklaşık %20-40 seviyelerinde gözlenmektedir. Burada baz alınan değer serum kreatinin seviyesinin 2mg/dL'nin üzerinde olmasıdır. Bu değer 1.5 mg/dL'ye çekilirse oranlar %50 seviyesine kadar çıkabilmektedir (42). Her ne kadar hastaların büyük çoğunluğunda renal yetmezlik hafif-orta seviyelerde olsa da hastaların yaklaşık %10'unda renal replasman tedavisi gerektirecek kadar ciddi böbrek yetmezlikleri tespit edilebilmektedir (43).

Renal tutulumun prognostik açıdan da önemi mevcut olup renal replasman tedavisi gerektiren akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda erken mortalite görülmektedir. Ayrıca renal yetmezlikli hastalarda MM tedavisi için ilaç kullanımında da kısıtlılıklar olmakta, GFR'ye göre doz ayarlanmalı ya da başka bir tedavi rejimine geçmek gerekmektedir.

2.5.2 Anemi

Multipl myelom hastalarında en sık saptanan bulgulardan birisi anemidir. Tanı anında hastaların %40-73'ünde anemi saptanmaktadır (33). Hastalarda saptanan halsizlik, yorgunluk gibi semptomların en yaygın sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Anemi genellikle normokrom normositer olup nadiren mikrositik veya makrositik özellikler gösterebilmektedir. Mayo Klinik tarafından derlenen bir seride hastaların %9'unda makrositer, %1'inde ise mikrositer anemi tespit edilmiştir (33). Multipl myelom hastalarının periferik yaymasında eritrosit rulo formasyonu saptanabilmektedir.

Bir yandan kemik iliğini infiltre eden myelom hücreleri eritropoez alanını daraltırken diğer yandan kemik iliği endotel ve stromal hücrelerinden salgılanan sitokin IL-6 etkisi ile eritropoez baskılanmaktadır. Eğer hastalarda böbrek yetmezliği varsa eritropoetin miktarının azalmasına bağlı da anemi derinleşecektir. MM tedavi ajanlarının büyük bir kısmı kemik iliğinde supresyon yapıcı etkiye sahip olup tedaviye sekonder gelişen anemiye neden olmaktadır. Bunların haricinde demir eksikliği, B12 ve folat eksikliği, otoimmün hemolitik anemi gibi durumlar da anemiye sebep olabilmektedirler.

2.5.3 Kemik Ağrısı

Kemik ağrısı multipl myelomun en sık görülen semptomudur. Hastaların yaklaşık %70'inde tanı anında kemik ağrısı bulunmaktadır. En sık etkilenen bölgenin ise lomber vertebralar olduğu tespit edilmiştir. Myelomda kemik hastalığı esas olarak osteolitik kemik harabiyetine bağlı olup litik lezyonlar görülmektedir. Osteolitik lezyonlar ağrı, hiperkalsemi, patolojik fraktür, fonksiyonel kayıp ve spinal kord basısı gibi sonuçlara sebep olmaktadır (44).

Multipl myelomlu hastaların %80-85'inde iskelet sistemi ile ilişkili komplikasyonlara rastlanmaktadır. Bu hastaların yaklaşık olarak %50'sinde vertebra problemleri, %30'unda ise vertebra dışı kemik tutulumları görülmektedir (45). Kemik yıkımı vertebra, kafatası, kostalar, pelvis ve uzun kemiklerde daha sık olmak üzere hemen tüm iskelet sistemini etkileyebilir (46). Osteopeni ise hastaların yaklaşık %60'ında görülmektedir. Kemik lezyonlarının sayısının artması kötü prognozu işaret etmektedir (47).

2.5.4. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi kan kalsiyum düzeyinin 11 mg/dL'den yüksek olması olarak tanımlanır. Bilinç değişikliği, uykuya eğilim, kemik ağrısı, kabızlık, bulantı ve susuzluk hissi hiperkalseminin başlangıç belirtileri arasında yer alır. Tanı anında myelom hastalarının yaklaşık %30'unda hiperkalsemi görülmektedir. Solid tümörlerin aksine multipm myelom için hiperkalseminin sağ kalıma olumsuz bir etkisi gösterilememiştir (48). Mekanizma olarak hiperkalsemi kemik rezorbsiyonu ve osteolizis sonucu kemikten ekstrasellüler alana kalsiyumun geçişi ile ortaya çıkar (49).

2.5.5. Tekrarlayan Enfeksiyonlar

Multipl myelomda kontrolsüz sentezlenen monoklonal immünglobülin varlığı poliklonal immünglobülin sentezinde azalma ile birlikte. Bu olay immün paralizi olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın başlangıç safhasında S. pneumonia ve H. influenza en sık karşılaşılan patojenlerdir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise gram negatif basiller ve S. aureus enfeksiyonlarının sıklığı artmaktadır (50).

Myelomlu hastaların yaklaşık %50'sinde görülmekte olan hipogamaglobülinemi ise kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına yatkınlığı arttırmaktadır. Bunun haricinde T lenfositler ve NK hücrelerinde meydana gelen sayısal ve işlevsel bozukluklar, dendritik hücre işlev bozuklukları, renal yetmezliğe bağlı immün sistemin olumsuz etkilenmesi gibi faktörler de tekrarlayan enfeksiyonlara sebep olmaktadır.

2.5.6. Hiperviskosite

Hiperviskosite, yüksek miktarda monoklonal protein yüküne bağlı kan viskozitesinin artması ve bunun sebep olduğu genel bir yorgunluk hali, halsizlik, ateş, baş ağrısı, uykuya eğilim, bulanık görme, çabuk morarma, paresteziler ve nöropatilerle kendini gösterebilen bir durumdur. MM'lu hastaların %7'sinde hiperviskosite görülmüştür (33). Genel olarak hiperviskosite semptomları kan viskozitesi normalin 4 katına kadar yükseldiğinde ortaya çıkmaktadır. Hastalarda viskosite artışına bağlı inme ve MI gibi çok daha ciddi sonuçlar da oluşabilmektedir.

2.5.7. Nörolojik Semptomlar

Karpal tünel sendromu multipl myelomda sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Periferik nöropati hastalığa bağlı olabileceği gibi daha sıklıkla da kullanılan tedavi ajanlarına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Myelom tedavisinde çokça tercih edilen ajanlardan Bortezomibin en önemli doz kısıtlayıcı etkisi periferik nöropatidir. Yine IMiD grubu ajanlardan Talidomid ciddi nöropati yapabilmekte ve ilaç kesilmesine gereksinim olabilmektedir. Lenalidomid ve pomalidomid ile ciddi nöropati bildirilmemiştir.

Plazma hücre hastalıkları içinde periferik nöropati ile en ilişkili hastalık ise MGUS'tur. Bu hastalarda tipik olarak distal simetrik duyuşal nöropati izlenmektedir. Patogeneizde sinir hücresi myelin kılıflarına karşı gelişen reaktif monoklonal antikorlar suçlanmaktadır. Gelişen nöropati demyelinizan özellikte olup saptanan en önemli antikor anti-MAG (myelin associated glycoprotein) antikorlarıdır (51).

2.5.8. Kanama ve Tromboz

MM hastaları hastalık seyri boyunca çeşitli nedenlerle kanamaya eğilimli hale gelmektedirler. Hastalığa veya sitotoksik tedaviye bağlı gelişen trombositopeni bu hastalardaki en sık kanama nedenidir. Daha nadir olarak monoklonal proteinlerin trombosit ve/veya pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyon bozukluğuna bağlı da kanama eğilimi artabilmektedir.

Böbrek yetmezlikli hastalarda üremi nedeniyle kanamaya yatkınlık görülür. Hastalığın son dönemlerinde ise yaygın damar içi koagülasyon ortaya çıkabilmekte, kanama ve trombozlarla kendini gösterebilmektedir (52,53). Protein S eksikliği, kazanılmış Protein C direnci, monoklonal proteinlere bağlı gelişen lupus antikoagülanı ise tromboza eğilim oluşturmaktadır (52). MM hastalarında kullanılan IMiD grubu ilaçların da venöz tromboz yan etkileri mevcut olup bu hastalara profilaktik tedavi uygulanabilmektedir.

2.6. TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Uluslararası Myelom Çalışma Grubu'nun tedaviye yanıt kriterleri kullanılmaktadır (53). Değerlendirme serum M proteini, idrar hafif zincir atılımı ve klinik duruma göre yapılmaktadır. Tam yanıt

dışındaki tüm yanıt değerlendirmeleri ölçülebilir hastalık tanımına dayanmaktadır. Bu tanım serum M protein düzeyinin ≥ 1 g/dL olması, idrar M proteininin ≥ 200 mg/24 saat olması, anormal serbest hafif zincir oranı olması durumunda tutulu hafif zincir düzeyinin ≥ 10 mg/dL olması şeklindedir.

2.6.1. Tam Yanıt (CR)

- Serum ve idrar immüfiksasyon negatif
- Kemik iliğin plazma hücre yüzdesi $< \%5$
- Yumuşak doku plazmositomlarının olmaması

CR için en az 6 hafta süreyle paraprotein serum ve idrarda immüfiksasyon yöntemiyle tespit edilememesi gerekmektedir. Oligoklonal bant varlığı CR tanımına engel teşkil etmemektedir. Oligoklonal bantlar immün sistemde iyileşmeyle ilişkili olabilmektedir. Bunların dışında litik lezyonların sayısı ve boyutunda artış olmamalıdır.

2.6.2. Mükemmel Tam Yanıt (sCR - strigent CR)

Tam yanıt kriterlerine ek olarak;

- Normal serbest hafif zincir oranı
- İmmühistokimya ve immüfloresan ile kemik iliğinde klonal hücrelerin olmadığını gösterilmesi

2.6.3. Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR)

- Serum ve idrar M proteini elektroforezde saptanamaz ancak immüfiksasyonda saptanabilir ya da
- Serum M proteininde $\geq \%90$ azalma ve idrar M proteini < 100 mg/24h olması
- Litik lezyon sayısı ve boyutlarında artış olmaması

2.6.4. Kısmi Yanıt (PR)

- Serum M proteininde $\geq \%50$ azalma ve 24 saatlik idrar M proteininin ≥ 90 azalması veya 200 mg/24 saatin altına inmesi
- Litik lezyon sayısı ve boyutlarında artış olmaması

Serum veya idrar M proteini ölçülemezse etkilenen/etkilenmeyen serbest hafif zincir düzeyleri farkında $\geq\%50$ azalma ya da bunlar da ölçülemezse kemik iliği plazma hücresinde $\geq\%50$ azalma olması da PR olarak değerlendirilmektedir. Bu kriterin kullanılabilmesi için bazal kemik iliği plazma hücresinin en az $\%30$ olması gerekmektedir.

Non-sekretuar myelomlar için ise kemik iliği plazma hücresinde $\geq\%50$ azalma ve yumuşak doku plazmositomlarının boyutunda $\geq\%50$ azalma olması PR olarak değerlendirilir.

2.6.5. Stabil Hastalık

CR, VGPR, PR ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık bu grupta değerlendirilir.

2.6.6. Minimal Yanıt

Serum M proteininde $\%25-49$ arasında azalma olması ve idrar M proteininde $\%50-89$ arasında azalma olması minimal yanıt olarak değerlendirilir.

2.6.7 Progresif Hastalık

- Serum M proteininde $>\%25$ artış (ve $>0.5\text{g/dL}$ mutlak artış)
- İdrar M proteini $>\%25$ artış (ve $>200\text{mg/24}$ saat mutlak artış)
- Ölçülebilir serum/idrar M proteini düzeyleri olmayan hastalar için serbest hafif zincirler arasındaki fark ($>10\text{mg/dL}$ mutlak artış)
- Kemik iliği plazma hücresi $>\%10$ olmalıdır.
- Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut olanlarda boyut artışı olması
- Başka bir etiyolojik faktör olmadan hiperkalsemi gelişmesi ($>11.5\text{ mg/dL}$)
- Eğer başlangıç M proteini 5g/dL ve üzerinde ise M proteininde $\geq 1\text{gr/dL}$ artışlar progresif hastalığı tanımlamak için yeterlidir.

2.6.8. Relaps

- Yeni plazmositom gelişimi veya litik kemik lezyonlarının ortaya çıkması

- Var olan plazmositomların veya kemik lezyonlarının boyutlarında belirgin büyüme olması; ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarıçapları toplamında $\geq$ %50 artış ve en az 1 cm artış olması
- Hiperkalsemi (serum kalsiyum >11.5 mg/dL)
- Hemoglobinde ≥ 2 g/dL düşüş
- Serum kreatinininde ≥ 2 mg/dL artış

2.7. TEDAVİ

MGUS ve smoldering myelom hastaları tedavisiz izlenir. Yeni tanı almış multipl myelom hastalarını tedavi açısından değerlendirmede ilk adım hastanın otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) adayı olup olmadığının belirlenmesidir. Yüksek doz kemoterapiyi takiben yapılacak OKİT tedavisi genç ve nakle uygun hastalarda ilk tercih edilecek tedavi yöntemi olmalıdır. Yine OKİT sonrası 12 aydan daha uzun süre remisyonda kalan ve sonrasında relaps izlenen uygun hastalara ikinci kez OKİT yapılması önerilmektedir (54). OKİT tam yanıt oranlarını artırmanın yanında progresyonsuz sağ kalım ve tüm sağ kalımı da uzatmaktadır (55). Genç hasta tanımı genel olarak 65 yaşın altındaki hastaları içerse de performans durumu uygun olan ve organ fonksiyonları yeterli olan 65 yaş üstü hastalar da nakil için adaydır. Tanı anında performans ve komorbiditeler nedeniyle nakile uygun olmayan hastaların birkaç kür kemoterapi sonrası nakile uygun hale gelebileceği unutulmamalı ve kemoterapi sonrası nakil için tekrar değerlendirilmelidir.

2.7.1 OKİT Adayı Olan Hastalarda Tedavi Seçenekleri

Nakil adayı olan MM hastalarında primer indüksiyon tedavisi olarak bortezomib içeren tedavi protokollerinin kullanımı ile tam yanıt oranları, ortanca progresyonsuz sağ kalım oranları ve 3 yıllık sağ kalım oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (55). Sitogenetik açıdan yüksek riskli hastalarda ise bortezomib ve deksametazonun yanına İMİD grubu bir ilaç (lenalidomid vb.) eklemek iyi bir tedavi seçeneği olarak gösterilmişti. (56). Yapılan çalışmalarda bortezomib ve İMİD'li indüksiyon tedavilerinin kök hücre toplanabilirliğini artırarak mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (57,58). İndüksiyon tedavisi genel olarak 4 kür (3-6 kür) önerilmektedir. Kök hücre toplanması için ise genellikle siklofosfamid + G-CSF

veya sadece G-CSF kullanılabilir. Kök hücre toplamada hedef, tekrar transplant ihtiyacı da doğabileceği akılda tutularak 2 transplantasyona yetecek kadar hücre toplamak olabilir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda özellikle tam yanıt elde edilemeyen ve sitogenetik olarak del 17p ya da t(4;14) bulunan hastalarda 2 transplantasyonun tek transplantasyona üstün olduğuna dair bulgular tespit edilmiştir (59). Primer indüksiyon tedavisi sonrası kök hücre toplanan hastalara yüksek doz melfelan sonrası OKİT gerçekleştirilir. Nakil adayı olabilecek hastalarda indüksiyon tedavisinde kök hücre mobilizasyonunu engelleyebileceği için melfelan kullanımı önerilmemektedir. Ancak yüksek doz indüksiyon tedavisine dirençli hastalarda melfelan bir tercih olabilmektedir. Aynı şekilde radyoterapi de çok zorunda kalınmadıkça tercih edilmemeli, acil durumlarda ise lokal olarak kullanılmalıdır. OKİT sonrası konsolidasyon ve idame tedavisi nüksün önlenmesi açısından oldukça önem taşımaktadır. Nakilden 2 ay sonra başlanarak kısa süreli (2-3 kür) VTD veya VRD tedavileri moleküler ve akım sitometrik tam yanıt oranlarını artırmaktadır (60). Sitogenetik açıdan yüksek riskli hastalarda ise uzun süreli tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Uygun hastalarda, doğru yan etki yönetimiyle lenalidomid ve bortezomib içeren idame tedavileri progresyonsuz sağ kalımı anlamlı şekilde uzatsa da ülkemizde bu endikasyon için ruhsatları bulunmamaktadır (61,62,63). Primer indüksiyon tedavisinde seçilebilecek rejimler aşağıda sıralanmıştır. Bu rejimlerden bortezomib içerenler (VD, VCD) ülkemizde artık indüksiyon tedavisinde kullanılabilir. Lenalidomid, thalidomid, karfilzomib tedavilerinin ise primer indüksiyon tedavisinde ruhsatı bulunmamaktadır.

Başlıca tedavi protokolleri aşağıda sıralanmıştır;

- VTD (bortezomib + thalidomid + deksametazon)
- VRD (bortezomib + lenalidomid + deksametazon)
- VCD (bortezomib + siklofosamid + deksametazon)
- KRD (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon)
- PAD (bortezomib + doksorubisin + deksametazon)
- VAD (vinkristin + doksorubisin + deksametazon)
- VD (bortezomib + deksametazon)

2.7.2. OKİT Adayı Olmayan Hastalarda Tedavi

Nakil adayı olmayan hastalarda da tedavi kararı verilirken öncelikle performans durumu ve özgül komplikasyonlar değerlendirilmelidir. Bu grup hastalarda 1950’li yıllardan bu yana temel tedavi protokolü melfalan + prednizon (MP) protokolüdür. Geçmiş yıllarda birçok tedavi protokolü ile MP arasında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, MP protokolü 18 aylık yanıt korunma süresi ve 24-36 ay arasında olan toplam sağ kalım ile üstünlük sağlamıştır (64). Ancak son yıllarda yapılan güncel çalışmalarda sadece MP yerine MP’ye eklenecek talidomide veya lenalidomide ile yanıt oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (65,66).

VISTA çalışmasında bortezomib ile MP kombinasyonu denenmiş CR oranları, progresyonsuz sağ kalım ve tüm sağ kalım alanlarında daha üstün bulunmuştur (67,68). Böbrek yetmezliği olan hastalarda renal klirensi olmayan bortezomib tavsiye edilmektedir (69,70).

Lenalidomid + dexametazon kombinasyonu ile nakil uygulanmayan hastalarda tüm sağ kalım 2 yılda %91 oranında bulunmuştur (71,72). Böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarlama ihtiyacı ve tromboemboli riski nedeniyle kullanımında etkin bir yan etki yönetimi yapılması gerekmektedir. Polinöropatisi olan hastalarda lenalidomid ilk tedavi tercihi olabilmektedir (73).

Bu rejimlerin haricinde ikinci seçenek olarak kullanılabilecek rejimler: bortezomib + deksametazon (VD), bortezomib + thalidomid + deksametazon (VTD), bortezomib + lenalidomid + deksametazon (VRD), bortezomib + siklofosfamid + deksametazon (VCD), karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd) olarak sayılabilir.

2.7.3 Relaps Refrakter Multipl Myelom'da Tedavi

Multipl myelom hastaların büyük çoğunluğunda kür olmayıp relapslarla seyreden ve çoğunlukla ikinci, üçüncü sıra tedavi gereksinimi duyulan bir hastalıktır. Relaps, refrakter hastalıkta öncelikle hastalığın tedavi edilip edilmeyeceğine karar verilmesi ve zamanlaması doğru ayarlanmalıdır. Relaps saptandığında ilk olarak hastanın performans durumu ve riskler tekrar değerlendirilmelidir.

Genel olarak CRAB bulguları olan ya da M protein miktarında hızlı artış olan hastalar tedavi edilmelidir. 2 aydan kısa sürede yapılan 2 ölçümde M proteini >1g/dL, FLC >20mg/dL veya idrar M proteini >500mg/24 saat olması tedavi gereksinimi olduğunu düşündürmelidir.

Relaps olan hastalara önceden OKİT yapılmışsa nakil tekrarı düşünülmelidir. Bunun için hastaların nakilden ne kadar sonra relaps olduğu önemlidir. 18 aydan sonra gerçekleşen relapslarda ikinci transplantasyon düşünülebilir. OKİT sonrası ilk bir yılda relaps olanlarda ise tekrar nakil yapılmamalıdır (74,75).

RRMM hastasında daha önceden kullanılan ve en az PR yanıt alınan ilaçlar eğer remisyon süresi en az 6 ay, tercihen de 9 aydan uzun sürdüyse tekrar denenebilir. Ancak bu ilaçlar tekrar kullanımda kombinasyon tedavilerinin parçası olarak kullanılmalı ve yan etki yönetimi dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

RRMM’da çeşitli tedavi protokolleri ve ilaçlar kullanılmaktadır. Genel olarak thalidomid, lenalidomid, pomalidomid, bortezomib bazlı tedaviler RRMM hastalarında tercih edilmektedir. RRMM hastalarında kullanılabilecek rejimler aşağıda sıralanmıştır.

- CTD (siklofosfamid + thalidomid + deksametazon)
- DT-PACE (deksametazon + thalidomid + sisplatin + doksorubisin + siklofosfamid + etoposid)
- VD (bortezomib + deksametazon)
- PAD (bortezomib + doksorubisin + deksametazon)
- VCD (bortezomib + siklofosfamid + deksametazon)
- RD (lenalidomid + deksametazon)
- CRD (siklofosfamid + lenalidomid + deksametazon)
- VDT (bortezomib + thalidomid + deksametazon)
- VRD (bortezomib + lenalidomid + deksametazon)
- C-VAD (siklofosfamid + vinkristin + doksorubisin + deksametazon)
- CEP (siklofosfamid + etoposid + sisplatin)
- Karfilzomib + deksametazon
- Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
- Daratumumab
- Ixazomib + lenalidomid + deksametazon

- Elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
- Panobinostat + bortezomib + deksametazon



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma multipl myeloma hastalarında lenfosit/monosit oranının prognostik öneminin değerlendirilmesinin amaçlandığı retrospektif bir çalışmadır.

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmamız 2013 yılı Mart - 2019Aralık ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Hematoloji polikliniğinde tanı, takip ve tedavileri yapılmış olan 157 olguyla yapılmıştır. Çalışmada hastaların tanı anındaki hemogram sonuçları baz alınmıştır. Hastaların hemogram değerleri backman coulter LH-780 cihazında ve kromatografik yöntem ile bakılmıştır. Hastaların tanı anındaki total lökosit sayısı, total lenfosit sayısı ve total monosit sayısı bakılmıştır. Takip dosyalarında ise hastanın demografik verileri (yaş, cinsiyet ,komorbite hastalıkları, sigara/alkol kullanımı, ilaç bilgileri) tanıda ve takiplerinde hemogram testinin olması zorunlu tutulmuş ve bunun yanında MM için gerek tanıda gerekse takipte yapılması gerekli olan diğer testler de (serum Ig G-A-M düzeyleri, Serum Protein elektroforezi, Serum immunfiksasyon elektroforezi,serum kappa ve lambda düzeyleri) kayıt altına alınmıştır. MM için yanıt veya yanıtızsızlık değerlendirilmesinde International Myeloma Working yanıt kriterleri kullanılmıştır. Tanı sırasındaki prognoz belirlenmesinde ise Durie-Salmon evreleme ve prognoz sistemi,International Scoring System(ISS) ve Revise International Skoring System(R-ISS) kullanılmıştır. Bu skorelama ve prognostik değerlendirme sistemleri için gerekli olan serum albümin ve Beta-2 Mikroglobulin değerlerinin dosyada olması zorunlu tutulmuştur.

Çalışmaya 18 yaş üzerinde olan, MM tanısı almış, tanı sırasında yapılmış hemogram sonucu dosyada bulunan ve MM hastalığının seyri hakkında dosyada yeterli veri bulunan hastalar ve MM tanısı ile en az bir seri tedavi alan hastalar dahil edilmiştir.

18 yaşın altında olan hastalar, gebeliği bulunan (tanı veya takipte) hastalar ve TLS ve/veya TMS sayısını etkileyen ikincil bir durumun varlığı (harici bir hematolojik hastalık, mevcut değerleri etkileyen ilaç alımı, bu değerleri direk etkileyen bir enfeksiyon olması) olan hastalar, MM hastalığının seyri hakkında

dosyada yeterli veri olmayan hastalar ile MGUS veya Smoldering MM tanılı hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Sağ kalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier sağkalım analizi kullanıldı. Parametreler için kestirim değeri belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi.

3.3. ETİK KURUL İZNİ

Çalışma 09.10.2019 tarihinde SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2019/514/163/1 Karar No'lu onayı alınarak gerçekleştirildi. Etik kurul onayı ekte sunulmuştur.

Bu tez çalışması 'STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies' kılavuzuna uygun olarak hazırlanmıştır ve çıkar çatışması bulunmamaktadır (76).

4. BULGULAR

Çalışmamız 2013 yılı Mart - 2019Aralık ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Hematoloji polikliniğinde tanı, takip ve tedavileri yapılmış olan 157 olguyla yapılmıştır.

Tablo 7: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Min-Mak	Ort±ss
Yaş	34-86	63,34±11,32
	N	%
Cinsiyet		
0 (Kadın)	63	40,1
1 (Erkek)	94	59,9
Tanıda MM Alt Tipi (n=154)		
Kappa	98	63,6
Lambda	56	36,4

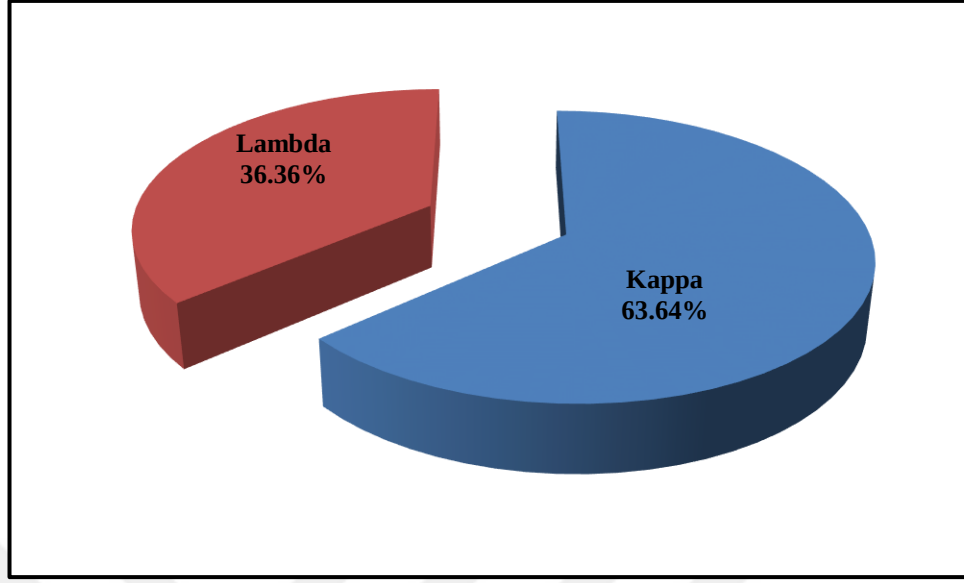
Min: minimum Mak:maksimum Ort:ortalama ss:standart sapma N:sayı

Olguların yaşları 34 ile 86 yıl arasında değişmekte olup ortalama 63,34±11,32 yıldır.

Olguların %40,1'i (n=63) kadın , %59,9'u (n=94) erkektir.

Olguların %63,6'sının (n=98) alt tipi Kappa, %36,4'ünün (n=56) Lambda'dır.

Şekil 4: Tanıda MM Alt Tipleri



Tablo 8: Biyokimyasal Değerlerine İlişkin Bilgiler

	Min-Mak	Ort±ss
Total lökosit	1900-59500	7038,09±5278,19
Total lenfosit	300-30200	2018,15±2395,74
Total monosit	80-2400	586,50±342,60
Lökosit / Lenfosit oranı	1,22-31,3	4,27±3,21
Lökosit / Monosit oranı	4,22-190,6	14,85±16,33
Lenfosit / Monosit oranı	0,75-35	4,17±3,62
LDH	87-1060	209,75±108,11

Min: minimum Mak:maksimum Ort:ortalama ss:standart sapma N:sayı

Olguların **total lökosit** değerleri 1900 ile 59500 birim arasında değişmekte olup ortalama 7038,09±5278,19 birimdir.

Olguların **total lenfosit** değerleri 300 ile 30200 birim arasında değişmekte olup ortalama 2018,15±2395,74 birimdir.

Olguların **total monosit** değerleri 80 ile 2400 birim arasında değişmekte olup ortalama 586,50±342,60 birimdir.

Olguların **Lökosit / Lenfosit oranı** değerleri 1,22 ile 31,3 birim arasında değişmekte olup ortalama 4,27±3,21 birimdir.

Olguların **Lökosit / Monosit oranı** değerleri 4,22 ile 190,6 birim arasında değişmekte olup ortalama $14,85 \pm 16,33$ birimdir.

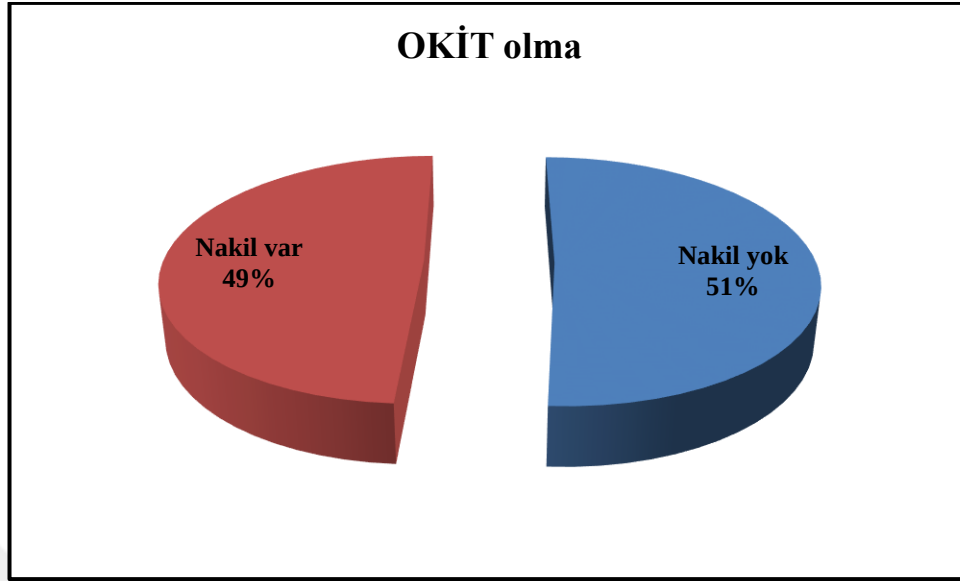
Olguların **Lenfosit / Monosit oranı** değerleri 0,75 ile 35 birim arasında değişmekte olup ortalama $4,17 \pm 3,62$ birimdir.

Olguların **LDH** değerleri 87 ile 1060 birim arasında değişmekte olup ortalama $209,75 \pm 108,11$ birimdir.

Tablo 9: Hastaların Durumuna İlişkin Bilgiler

	N	%
OKİT olma		
Nakil yok	80	51,0
Nakil var	77	49,0
Nakil öncesi yanıtı		
CR	13	16,9
PR	13	16,9
VGPR	51	66,2
Nakil çıkışı yanıtı		
CR	61	80,3
PR	2	2,6
VGPR	13	17,1
DM		
Yok	133	84,7
Var	24	15,3
HT		
Yok	99	63,1
Var	58	36,9
Renal yetmezlik		
Yok	122	77,7
Var	35	22,3
Radyoterapi		
Yok	124	79,0
Var	33	21,0

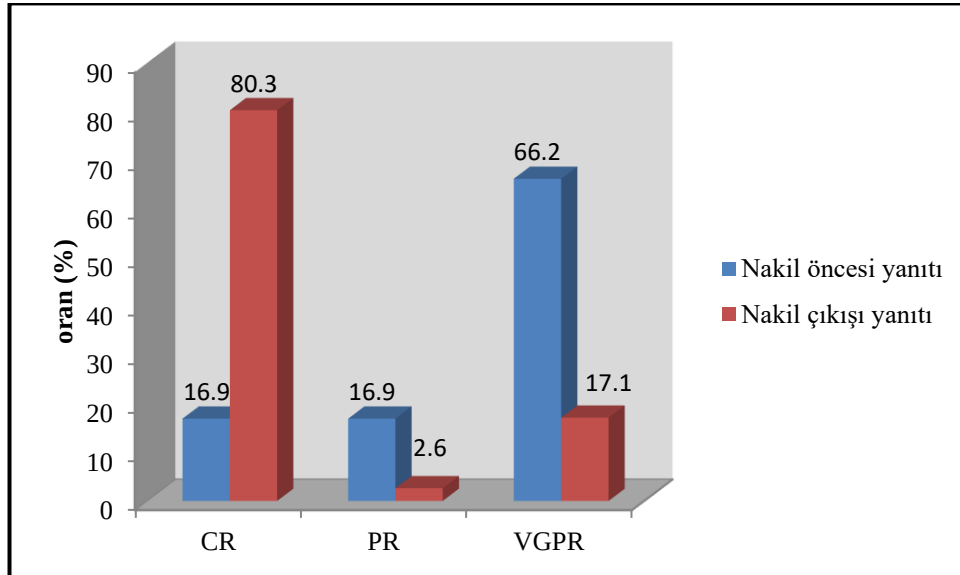
Olguların %49'u (n=77) OKİT nakil olmuştur.



Şekil 5: OKİT Olma Durumuna Göre Dağılım

Olguların %16,9'unun (n=13) nakil öncesi yanıtı CR iken, %16,9'unun (n=13) PR, %66,2'sinin (n=51) ise VGPR'dır.

Olguların %80,3'ünün (n=61) nakil sonrası yanıtı CR iken, %2,6'sının (n=2) PR, %17,1'inin (n=13) ise VGPR'dır.



Şekil 6: Nakil Öncesi ve Sonrası Dağılımlar

Olguların %15,3'ünde (n=24) DM, %36,9'unda (n=58) HT, %22,3'ünde (n=35) renal yetmezlik olduğu saptanmıştır.

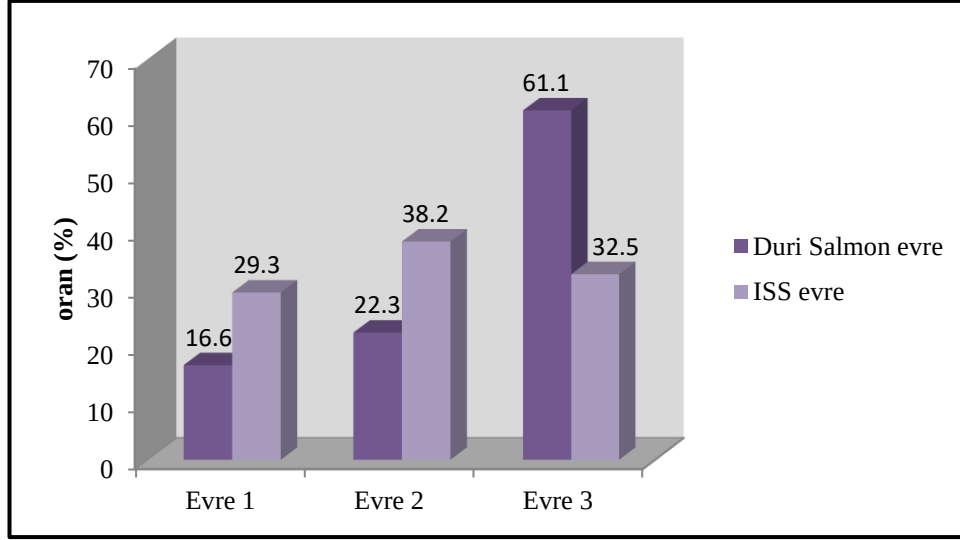
Olguların %21'i (n=33) radyoterapi almaktadır.

Tablo 10: Hastalık Evrelerine İlişkin Bilgiler

	N	%
Durie Salmon evre		
Evre 1	26	16,6
Evre 2	35	22,3
Evre 3	96	61,1
ISS evre		
Evre 1	46	29,3
Evre 2	60	38,2
Evre 3	51	32,5
Sitogenetik durumu evre		
High risk	1	0,6
Konvansiyonel	4	2,5
Low risk	2	1,3
Normal risk	2	1,3
Orta risk	1	0,6
Poor risk	2	1,3
Standart	145	92,4

Olguların %16,6'sının (n=26) Durie Salmon evresi 1 iken, %22,3'ünün (n=35) evre 2, %61,1'inin (n=96) evre 3 olduğu saptanmıştır.

Olguların %29,3'ünün (n=46) ISS evresi 1 iken, %38,2'sinin (n=60) evre 2, %32,5'inin (n=51) evre 3 olduğu saptanmıştır.



Şekil 7: Evrelere Göre Dağılımlar

Olguların %92,4'ünün (n=145) sitogenetik durumu standart iken, %0,6'sının (n=1) high risk iken, %2,5'inin (n=4) konvansiyonel, %1,3'ünün (n=2) low risk, %1,3'ünün (n=2) normal risk, %0,6'sının (n=1) orta risk, %1,3'ünün (n=2) poor risktir.

Tablo 11: Sağkalım Sürelerinin Dağılımı

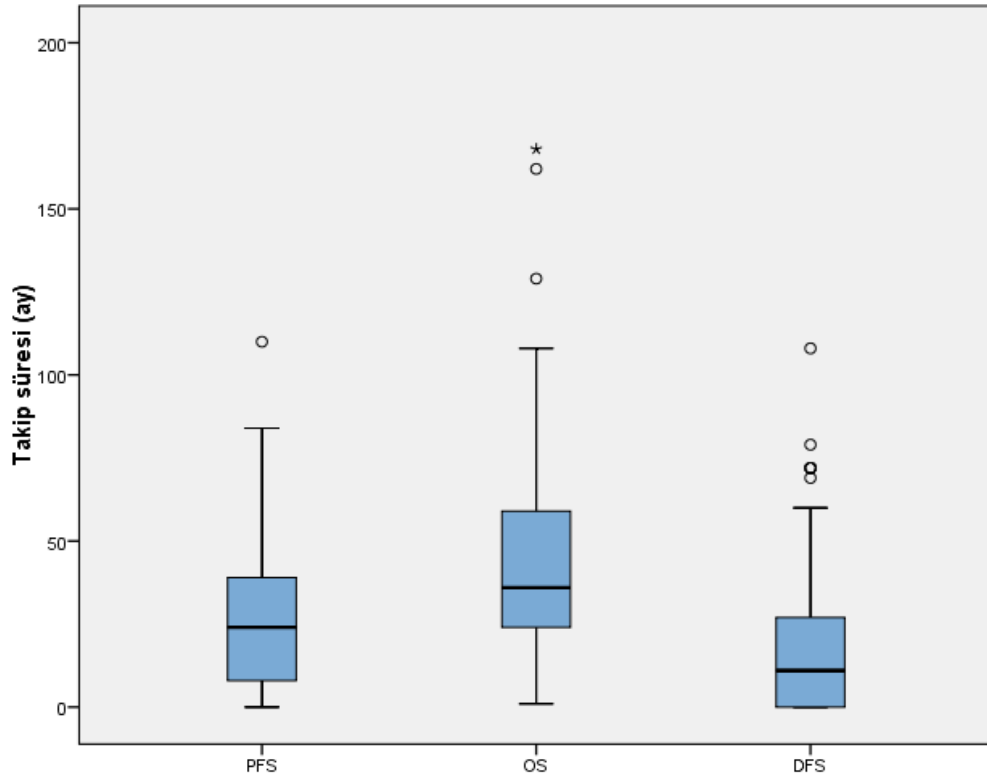
	PFS	OS	DFS
Ortalama	25,72	41,65	17,99
SD	22,30	28,18	21,12
Median	22,00	36,00	11,00
Min-Maks	0-110	1-168	0-108

PFS: progression free survival OS:overall survival DFS: Disease free survival

Progresyonsuz sağkalım süresi 0 ile 110 ay arasında değişmekte olup ortalaması 25,72±22,30 aydır.

Total sağkalım süreleri ise 1 ile 168 ay arasında değişmekte olup ortalaması 41,65±28,18 aydır.

Hastalıksız sağkalım süresleri ise 0 ile 108 ay arasında değişmekte olup ortalaması 17,99±21.12 aydır.



Şekil 8: Sağkalım Sürelerinin Dağılım Grafiği

Tablo 12: Lenfosit / Monosit Oranına Göre Gerçekleştirilen Kıyaslamalar

	LMO$\leq$4	LMO$>$4	P
	Ort$\pm$ss	Ort$\pm$ss	
Yaş	63,82 $\pm$ 11,21	62,30 $\pm$ 11,60	^a 0,434
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			^b 0,743
0	42 (39,3)	21 (42)	
1	65 (60,7)	29 (58)	
Tipi (n=154)			^b 0,515
Kappa	68 (65,4)	30 (60)	
Lambda	36 (34,6)	20 (40)	
OKİT olma			^b 0,387
Nakil yok	52 (48,6)	28 (56)	
Nakil var	55 (51,4)	22 (44)	

DM			0,262
Yok	93 (86,9)	40 (80)	
Var	14 (13,1)	10 (20)	
HT			^b 0,602
Yok	66 (61,7)	33 (66)	
Var	41 (38,3)	17 (34)	
Renal yetmezlik			^b 0,377
Yok	81 (75,7)	41 (82)	
Var	26 (24,3)	9 (18)	

^aBağımsız gruplar t testi

^bPearson ki-kare test

LMO $\leq$ 4 olan olgular ile LMO $>$ 4 olan olgular arasında yaş, cinsiyet, tip, okit olma, M, HT ve renal yetmezlik bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p $>$ 0,05).

Tablo 13: Lenfosit / Monosit Oranına Göre Gerçekleştirilen Kıyaslamalar

	LMO$\leq$4	LMO$>$4	P
	n (%)	n (%)	
Nakil öncesi yanıt			^c 0,656
(n=77)			
CR	8 (14,5)	5 (22,7)	
PR	9 (16,4)	4 (18,2)	
VGPR	38 (69,1)	13 (59,1)	
Nakil çıkışı yanıt			^c 0,754
(n=76)			
CR	44 (81,5)	17 (77,3)	
PR	1 (1,9)	1 (4,5)	
VGPR	9 (16,7)	4 (18,2)	
Radyoterapi			^b 0,291
Yok	82 (76,6)	42 (84)	
Var	25 (23,4)	8 (16)	

Durie Salmon evre			^b 0,987
Evre 1	18 (16,8)	8 (16)	
Evre 2	24 (22,4)	11 (22)	
Evre 3	65 (60,7)	31 (62)	
ISS evre			^b 0,675
Evre 1	29 (27,1)	17 (34)	
Evre 2	42 (39,3)	18 (36)	
Evre 3	36 (33,6)	15 (30)	
^b Pearson ki-kare test			^c Fisher-Freeman-Halton exact test

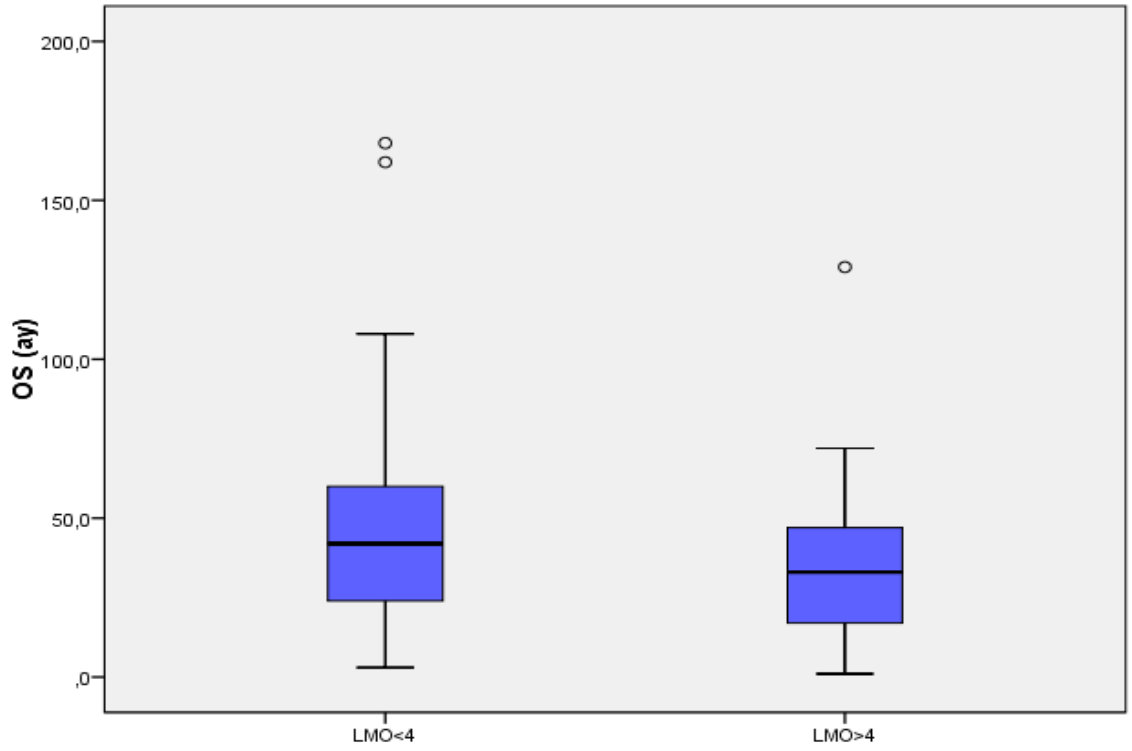
LMO $\leq$ 4 olan olgular ile LMO $>$ 4 olan olgular arasında nakil öncesi yanıt, nakil sonrası yanıt, radyoterapi, Durie Salmon evre ve ISS evresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 14 : LMO Sınıflamalarına Göre Sağkalım Sürelerinin Değerlendirmeleri

		LMO≤4	LMO>4	
		(n=105)	(n=49)	P
PFS (ay)	Ort±SD	27,47±23,20	21,93±20,19	0,180
	Min-Mak (medyan)	0-110 (24)	0-84 (18)	
OS (ay)	Ort±SD	44.76±29,47	35,08±24,53	0,039*
	Min-Mak (medyan)	3-168 (42)	1-129 (33)	
DFS (ay)	Ort±SD	18.89±22.01	15.95±19,40	0,590
	Min-Mak (medyan)	0-108 (12)	0-72 (8)	
Mann Whitney U test		*p<0,05		

LMO sınıflamasına göre progresyonsuz sağkalım ve DFS sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

LMO sınıflamasına göre genel sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$); LMO 4 ve altında olan grubun genel sağkalım medyan değeri 42 ay iken, dördün üzerinde olanlarda 33 ay olarak saptanmış olup daha uzundur.



Şekil 9: LMO Sınıflamasına Göre OS Sağkalım Süreleri Dağılımı

Tablo 15 : LMO Sınıflamalarına Göre Sağkalım Sürelerinin Değerlendirmeleri

		LMO≤2.6	LMO>2.6	P
		(n=46)	(n=108)	
PFS (ay)	<i>Ort±SD</i>	26,28±23.191	25.47±21.80	0,879
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	0-84 (18,5)	0-110 (24)	
OS (ay)	<i>Ort±SD</i>	44.86±32.76	40,32±26,19	0,609
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	3-168 (36)	1-162 (36)	
DFS (ay)	<i>Ort±SD</i>	18,00±21.18	17,92±21,29	0,908
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	0-72 (12)	0-108 (10)	

Mann Whitney U test

LMO 2,6 sınıflamasına göre PFS, OS ve DFS sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 16: LDH Değerine Göre Gerçekleştirilen Kıyaslamalar

	LDH≤240	LDH>240	P
	Ort±ss	Ort±ss	
Yaş	62,95±11,54	64,74±10,52	^a 0,418
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			^b 0,085
0	45 (36,6)	18 (52,9)	
1	78 (63,4)	16 (47,1)	
Tipi (n=154)			^b 0,072
Kappa	82 (67,2)	16 (50)	
Lambda	40 (32,8)	16 (50)	
Okit olma			^b 0,070
Nakil yok	58 (47,2)	22 (64,7)	
Nakil var	65 (52,8)	12 (35,3)	
DM			^b 0,519
Yok	103 (83,7)	30 (88,2)	
Var	20 (16,3)	4 (11,8)	
HT			^b 0,075
Yok	82 (66,7)	17 (50)	
Var	41 (33,3)	17 (50)	
Renal yetmezlik			^b 0,845
Yok	96 (78)	26 (76,5)	
Var	27 (22)	8 (23,5)	

^aBağımsız gruplar t testi^bPearson ki-kare test

LDH≤240 olan olgular ile LDH>240 olan olgular arasında yaş, cinsiyet, tip, okit olma, DM, HT ve renal yetmezlik bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 17: LDH Değerine Göre Gerçekleştirilen Kıyaslamalar

	LDH≤240	LDH>240	P
	n (%)	n (%)	
Nakil öncesi yanıt			^c 0,745
(n=77)			
CR	12 (18,8)	1 (7,7)	
PR	11 (17,2)	2 (15,4)	
VGPR	41 (64,1)	10 (76,9)	
Nakil çıkışı yanıt			^c 0,786
(n=76)			
CR	51 (81)	10 (76,9)	
PR	2 (3,2)	0 (0)	
VGPR	10 (15,9)	3 (23,1)	
Radyoterapi			^b 0,175
Yok	100 (81,3)	24 (70,6)	
Var	23 (18,7)	10 (29,4)	
Durie Salmon evre			^b 0,667
Evre 1	21 (17,1)	5 (14,7)	
Evre 2	29 (23,6)	6 (17,6)	
Evre 3	73 (59,3)	23 (67,6)	
ISS evre			^b 0,475
Evre 1	37 (30,1)	9 (26,5)	
Evre 2	44 (35,8)	16 (47,1)	
Evre 3	42 (34,1)	9 (26,5)	
^b Pearson ki-kare test	^c Fisher-Freeman-Halton exact test		

LDH≤240 olan olgular ile LDH>240 olan olgular arasında nakil öncesi yanıt, nakil sonrası yanıt, radyoterapi, Durie Salmon evre ve ISS evresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 18 : LDH Sınıflamalarına Göre Sağkalım Sürelerinin Değerlendirmeleri

		LDH≤240	LDH>240	P
PFS (ay)	<i>Ort±SD</i>	26,66±22,66	22,24±21,29	0,277
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	0-110 (24)	0-72 (19)	
OS (ay)	<i>Ort±SD</i>	41,78±28,65	41,33±27,27	0,946
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	1-168 (36)	3-108 (36)	
DFS (ay)	<i>Ort±SD</i>	18,83±21,89	14,63±18,21	0,419
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	0-108 (11,5)	0-72 (10)	

Mann Whitney U test ****p<0,05**

LDH sınıflamasına göre progresyonsuz sağkalım; genel sağkalım ve DFS süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Multipl myelomda, (MM) plazma hücreleri ile kemik iliği stroma hücreleri arasındaki etkileşim, myelom patogenezinin temelini oluşturur ve buradan hareketle değişik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Kemik iliği stromasının önemli bir unsuru olan tümörle ilişkili makrofajlar (TAM) bu patogenetik mekanizmada önemli bir yere sahiptir (77). TAM hem tümör büyümesi hem de tümör mikroçevresine olan etkileri sebebiyle burada kritik bir rol üstlenmektedir. Direkt tümör büyümesine olan etkisine ilaveten enflamatuvar sitokinler aracılığı ile dolaylı olarak da tümör büyümesini desteklediği bilinmektedir (78).

Dosani ve arkadaşları, yeni tanı MM tanısı almış, otolog kök hücre nakline uygun 372 vakalık kohort çalışmalarında ALS/AMS oranı olarak 3,6 ve 4,2 cut/off değerlerini kullanmışlar ve 3,6 cut/off değerinin daha anlamlı ve değerli bir eşik değer olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmadaki vakaların yaş ortalaması 67 olup çoğunluğu ISS evre 2(%76)'dir. Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması 63'tür. Ancak Dosani ve arkadaşlarından farklı olarak bizim çalışmamızda da vakaların çoğunluğu ISS Evre II olmasına karşın (%38) Dosani'nin çalışmasındaki orana (%76) bakıldığında bizim vakaların daha homojen dağılım gösterdiği açıktır. (ISS evre I %29, Evre II %38 ve evre III %32). Dosani'nin çalışmasında LMO için iki farklı cut/off değeri belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda cut/off değeri 4 olarak belirlendi. Bununla beraber 2,6 cut/off değeri de değerlendirdik. Çünkü diğer çalışmalarda değişik cut/off değeri kullanılmış ve bu konuda bir görüş birliği sağlanamamıştır. Literatürle beraber değerlendirdiğimiz de LMO için cut/off değerinin 4 olarak belirlenmesi daha anlamlı sonuçlarla birlikte olacağını düşündük. Sonuçlarımıza bakıldığında 2,6 cut/off değeri baz alındığında DFS, PFS ve OS açısından LMO>2,6 ve LMO<2,6 arasında farklılık olmadığını gördük. Ancak LMO için cut/off değeri 4 alındığında ise PFS ve DFS açısından anlamlı farklılık ortaya çıkmazken, OS açısından LMO<4 olan grubun LMO>4 olan gruptan anlamlı derecede daha uzun OS süresine sahip olduğunu belirledik. Bu bulgumuz Dosani'nin ve diğer bazı çalışmaların sonuçları ile tezatlık oluşturmaktadır. Bu beklenmedik bir bulgudur ve bu sonucun nedenleri incelediğinde ise; Dosani'nin çalışmasında vakaların %76'sı ISS evre II'dir. Bizim çalışmamızda ise bu oran sadece %38 olup Dosani'nin çalışmasındaki oranın yarısıdır. Bu nedenle Dosani'den farklı olarak R-ISS skrolama

sistemine göre vakaları değerlendirirsek bizim çalışmamızda vaka dağılımı R-ISS sistemine göre homojendir. Bunun yanında R-ISS sisteminde yer alan her üç grupta da (R-ISS evre I-II-III) bu anlamlılık devam etmekte ancak gruplar arasında bir farklılık bulunmamaktadır. Dosani'nin çalışmasında bu durum dikkate alınmamıştır. Öte yandan R-ISS skorumdaki parametrelerden birisi olan LDH yüksekliği ile prognoz arasındaki negatif korelasyon bizim çalışmamızda anlamlı çıkmamıştır. Şöyle ki LDH>normal değer ile LDH<normal değer olarak hastalarımızı iki gruba ayırdığımızda her iki grup arasında DFS, PFS ve OS bakımından anlamlı bir fark yoktur. Bu nedenle R-ISS merkezli değerlendirme, bizim çalışmamızda farklı sonuç çıkmasının bir nedeni olabilir. Bir diğer önemli noktada Dosani'nin çalışmasında, düşük ALS/AMS oranı olan hastaların aynı zamanda 17p ve t(4;14) gibi MM hastalarında kötü prognoz üzerine belirleyici olan mutasyonları taşıdığının saptanmasıdır. Bu günümüzde MM prognozundaki en önemli belirleyici faktördür. Bizim çalışmamızda ise bu 17p ve diğer olumsuz sitogenetik mutasyonların varlığı oldukça azdır. Bu sonuçta açıkça anlaşılabileceği gibi vakalar birçok açıdan dengeli bir şekilde dağılıma tabi tutulursa sonuçların değişeceği aşikardır. Bu sonuçlardan da anlaşılabileceği gibi MM vakalarında ALS/AMS oranı tek başına yeterli bir öngördürücü (prognostik) belirteç değildir. Ancak diğer parametrelerle birlikte kullanılabilir (79).

Romano ve arkadaşlarının 206 hasta üzerinde 7 yıllık verilerini değerlendirdiği çalışmalarında ALS/AMS oranını 3,6 olarak belirlediğinde oranın 3,6 'nın altında olan hastalarda hem PFS hem de OS'nin belirgin olarak daha kısa olduğunu belirtmişlerdir. Bunun yanında Absolut Nötrofil Sayısının (ANS) da belirleyici olduğu ve ANS/ALS oranının da prognoz üzerine benzer şekilde belirleyici olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada dikkat çeken bir durum ise ANS/ALS oranı arttıkça PFS ve OS kısalmakta iken, aksine ALS/AMS oranında oran arttıkça PFS ve OS uzamaktadır. Bu durum ise tümör mikroçevresinin MM patogenezinde oynadığı önemli rol ile açıklanmaktadır. Aynı çalışma grubu yazılarında ALS/AMS oranının ANS/ALS oranından daha iyi bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmacıların da belirttikleri üzere, bu çalışmanın yapıldığı yıllarda (2006-2013) yeni tedavi ajanlarının sıkça veya hiç kullanılmıyor olmasının PFS veya OS üzerine belirgin etki ettiği göz ardı edilmemelidir (80).

MM hastalarında prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisi ve belki de en önemlisi otolog kök hücre nakli (OKİT) uygulanmasıdır. Otolog kök hücre nakli uygulanmayan MM hastalarının gerek PFS gerekse OS sürelerinin belirgin azaldığı bilinmektedir. Buradan hareketle ALS/AMS oranının OKİT uygulanan hastalarda prognostik önemini koruyup korumadığı önemli bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Çok yeni bir çalışmada bu soruya cevap aranmış; Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında hem ALS'nin yüksek olmasının hem de AMS'nin düşük olmasının nakil sonrası ve takiplerinde daha iyi PFS ve OS ile ilişkili olduğunu açık bir şekilde belirtmişlerdir. Aynı şekilde ALS/AMS oranının da 2,4'ten düşük olan hastalarda 2,4'ten yüksek olan hastalara göre hem PFS hem de OS'lerinin belirgin olarak daha kısa olmasıdır. Bu kısa PFS ve OS'nin OKİT sonrası hastanın remisyon durumundan bağımsız olduğu özellikle önemlidir (81). Bizim çalışmamızda benzer şekilde MM prognozundaki en önemli parametre OKİT olma olarak karşımıza çıkmıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar olmasına rağmen, lenfosit monosit oranının (LMO) günümüzde MM hastalarında prognoz belirleyici bir belirteç kullanılması hakkında ülkemizde yapılan ilk veri çalışmasıdır. LMO için cut/off değerinin 4 olarak belirlenmesinin daha anlamlı sonuçlar vereceğini düşündük. Sonuçlarımıza bakıldığında 2,6 cut/off değeri baz alındığında DFS, PFS ve OS açısından LMO>2,6 ve LMO<2,6 arasında farklılık olmadığını gördük. Ancak LMO için cut/off değeri 4 alındığında ise PFS ve DFS açısından anlamlı farklılık ortaya çıkmazken, OS açısından LMO<4 olan grubun LMO>4 olan gruptan anlamlı derecede daha uzun OS süresine sahip olduğunu belirledik. Burada gruplar arasındaki vaka sayısı farklılığının sonucumuzu etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz (LMO<4 olan gruptaki vaka sayımız 100 iken LMO>4 olan gruptaki vaka sayımız 57'dir).

Sonuç olarak; lenfosit/monosit oranının (LMO) günümüzde MM hastalarında tek başına prognoz belirleyici bir belirteç kullanılması mümkün değildir. Çünkü LMO için net bir cut/off değerinin belirlenmemiş olması ve yapılan çalışmalar arasındaki farklı hatta çelişkili sonuçların varlığı bunun en büyük nedenidir. Çalışmamızın sonuçlarının da açıkça gösterdiği gibi bu konuda prospektif bir uzun dönem çalışmasının gerekliliği aşikardır.

6. SONUÇLAR

Multipl myelom tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturur. Hastalık insidansı 100.000'de 5 ile 7 arasında değişmektedir. Ortanca tanı yaşı 66-70 olup hastaların %37'si 65 yaş altında; yalnızca %2'si 40 yaş altında tanı almaktadır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ortanca yaş 63 olup erkek ağırlığı biraz daha fazladır (%40 kadın %60 erkek). Çalışmamıza alınan 157 vakanın tanı sırasında %16,6'sı Durie-Salmon evre 1 iken sırasıyla %22,3 evre 2 ve %61,1'i evre 3'tür. Bu bulgu ülkemizde MM hastalarının ileri evrede tanı aldığını düşündürmektedir. Ancak literatüre bakıldığında da MM vakalarının en az %50'sinin tanı anında evre 3 olduğu görülmektedir. Farklı olarak ISS evrelemesine göre vakalarımızın %32,5'i evre 3 iken evre 1 hastalarımız ise %29,3'tür. Aradaki farklılığın nedeni ise, Durie-Salmon evreleme sisteminin ISS evreleme sistemine göre daha eski ve içerdiği parametreler açısından farklı olmasıdır. Günümüzde sıklıkla ISS evreleme sistemi kullanılmaktadır. Çok daha yeni olarak kullanılmaya başlayan sitogenetik risk sınıflamasına göre ise tüm vakalarımızın %92,4'ü standart risk grubuna girmektedir. Bu rakam literatüre göre oldukça yüksektir. Bunun nedeni ise vakalarımızda bakılan genetik testlerin (özellikle FISH testi bakımından) yetersizliği olabilir. Ancak çalışmamızda bu şekilde olan vaka sayımız sadece 9'dur (%7). Bir diğer neden de bizim çalışmamızda geniş genetik test ve panelin bakılamamış olması olabilir (82).

MM hastalarında tanı sırasında böbrek yetmezliği sıkça görülen bir bulgudur. Literatüre bakıldığında MM hastalarında renal yetmezlik anemi ve kemik lezyonlarından sonra görülen en sık üçüncü klinik ve laboratuvar bulgusudur. Bizim çalışmamıza katılan vakaların tanı sırasında %22,3'ünde renal yetersizlik saptandı. Bu bulgu literatürle uyumlu olmasına rağmen tüm vakalarımızın %61'inin Durie-Salmon evre III olduğu göz önüne alındığında beklenenden düşük kalmıştır. Bunun nedeni ise çalışmamızda yer alan vakalarımızda Diabetes mellitus (DM) görülme sıklığı sadece %15'dir. DM varlığının renal yetersizlik tablosunun hem daha erken ortaya çıkmasına hem de daha ciddi seyredeceğine yol açması beklenen bir bulgudur. Bunun yanında HT vakalarının çalışma grubumuzda sıklığının %36 olması, başka bir deyişle çalışma grubumuzda yer alan vakaların üçte ikisinde HT olmaması da renal yetersizliğin daha az oranda görülmesinin nedenidir.

MM hastalarında gerek hastalıksız yaşam süresini (DFS) gerekse ortalama yaşam süresini (OS) uzatan en önemli faktör otolog kök hücre nakli (OKİT) olmaktadır. Bizim çalışmamızda toplam vakalarımızın %49'u OKİT olmuşken,%51'i OKİT olmamıştır. OKİT olma sayılarımız literatürle uyumlu olmasına rağmen çalışmadaki vakalarımızın yaş aralığı ve yoğunluğu dikkate alındığında literatürden biraz daha azdır. Bunun nedeni ise çalışma grubumuzda yer alan %10 kadar vakamız da OKİT için gerekli olan remisyona ulaşamamış olmasıdır. Bunun yanında (çok az oranda da olsa) ülkemizdeki sosyoekonomik koşullar nedeni ile bazı hastalarımızın OKİT olmayı istememeleri de etken olmuştur. OKİT öncesi ve sonraki yanıt oranlarına bakıldığında ise, hastalarımızın %66'sının çok iyi kısmi yanıt (VGPR) altında OKİT oldukları bunun yanında tam yanıt (CR) altında OKİT olan hastalarımız sadece %16 oranındadır. Bu sonuç literatürün belirgin olarak aşağısındadır. Bu durumun nedenleri ise; merkezimizde dönem dönem bazı testlerin yapılamamış olmasıdır (serum serbest kappa ve lambda, idrar elektroforezi, idrar serbest kappa ve lambda düzeyleri v.b.). Bu nedenle vakalarımızda CR yanıtı demek için gerekli olan parametrelerin olmaması nedeni ile bu vakalar VGPR olarak kabul edilmiştir. Bunun yanında bazı testlerin hastanemiz dışında yapılmış olması ve standart olmaması da sonucumuzu etkilemiştir. Ancak bütün bunlara rağmen OKİT sonrası vakalarımızın %80'i CR ve %17'si VGPR yanıtı ile nakilden çıkmış olup bu oranlar literatürle uyumludur.

MM tedavisinde önemli bir yeri olan radyoterapi (RT) halen günümüzde tanı sırasında ve takipte sıkça gelişen kemik lezyonları ve daha az oranda görülen doku plazmositomlarının tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. RT tedavisi genelde tek başına kullanılırken daha az sıklıkla sistemik tedavi ile eş zamanlıda kullanılabilmektedir. Çalışmamızda RT alan hastalarımızın oranı sadece %21'dir. Bu oran lenfosit/monosit oranını etkilemesi ve absolut monosit sayısını etkilemesi bakımından önemlidir. Çünkü RT tedavisinin monosit sayısını artırdığı bilinmektedir. RT alan hasta sayımızın azlığı LMO'nun prognostik önemini incelediğimiz çalışmamızın sonuçlarının çok daha az etkileyeceği aşıkardır.

PFS süresi MM hastalarında OS süresini ve hayat kalitesini etkileyen önemli bir parametredir. Çalışmamızda PFS ortalama 25.7 aydır. Bunun yanında PFS gibi önemli olan DFS süresi de 17,9 aydır. OS süresi ise ortalama 41 aydır (1-168 ay

arasında değişmektedir). Gerek DFS,PFS gerekse OS sürelerimiz literatürle uyumludur. Özellikle çalışma yaptığımız dönem itibari ile halen takipte olan hastalarımızın varlığı dikkate alındığında öncelikle OS süreleri olmak üzere PFS sürelerinde etkilenebileceği görülmektedir (Çalışma için tarih belirlediğimizde takip altında olan hastalarımızın sayısı 25'tir). Tüm çalışmaya katılan vaka toplam sayımız dikkate alındığında özellikle OS sürelerinin uzaması beklenmektedir. DFS ve PFS sürelerinde uzama olmasını öngörmedik (çalışmaya aldığımız vakalarımızın %90'dan fazlasında bu süre belirlenmişti).

LMO oranlarına bakıldığında; $LMO \leq 4$ olan olgular ile $LMO > 4$ olan olgular arasında yaş, cinsiyet, hastalık alt tipi, OKİT olma durumu, DM, HT ve renal yetmezlik bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). $LMO < 4$ olan vakalarımızın %65'i kapp MM iken %35'i lambda MM'dur. Benzer şekilde $LMO > 4$ olan vakalarımızın da %60'ı kapp iken %40'ı lambda'dır. Benzer şekilde OKİT olma oranlarında sırası ile %51 ve %44'tür. Renal yetmezlik bakımından da oranlar sırası ile %24 e %18 olup benzerdir. DM ve HT varlığında da oranlarımız benzer şekilde olup iki grup arasında farklılık mevcut değildir.

$LMO \leq 4$ olan olgular ile $LMO > 4$ olan olgular arasında nakil öncesi yanıt, nakil sonrası yanıt, radyoterapi, Durie Salmon evre ve ISS evresi bakımından incelendiğinde ise; $LMO > 4$ olan vakalarımızın OKİT sonrası yanıt durumuna bakılınca, CR yanıtı %22 iken $LMO < 4$ olan vakalarımızda bu oran %14,5'tir. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmasına rağmen oransal bir farklılık göze çarpmaktadır. Ancak CR yanıtı dikkate alındığında toplam vaka sayımızın sadece 13 olması ve 13 vakanın her iki gruba 8 ve 5 olarak ayrılmış olması nedeni ile oransal olarak ortaya çıkan farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmayacağı açıkça görülmektedir. OKİT öncesinde vakalarımızın büyük çoğunluğunun yer aldığı VGPR yanıtlu gruba bakıldığında ise; $LMO < 4$ olan grupta nakil öncesi VGPR yanıtı olan hastalarımız %69 iken $LMO > 4$ olan grubumuzda bu oran %59 olup benzerdir. OKİT sonrası CR yanıtları göz önüne alındığında ise her iki grupta da yanıt oranları benzerdir (%81 - %77).

RT uygulanma oranları incelendiğinde ise $LMO > 4$ olan grupta RT alma oranı %16 iken $LMO < 4$ olan grupta bu oran %23,4'tür. Burada ortaya çıkan sayısal farklılığın nedeni ise bu grupta vaka sayımızın azlığıdır. Toplam 33 vakaya RT

uygulanmıştır. RT uygulanan bu 33 vakanın 25'inde LMO<4 iken sadece 8 vakamızda LMO>4'tür.

MM hastalarında prognoz belirlemede günümüzde sıkça kullanılan ve revize ISS(R-ISS) skorlamasında yer alan LDH düzeyleride çalışmamızda bakılmıştır. LDH normal (<240) ve yüksek (>240) olarak vakalarımızı iki gruba ayırdığımızda LDH≤240 olan olgular ile LDH>240 olan olgular arasında yaş, cinsiyet, MM alt tipi, OKİT olma, DM, HT ve renal yetmezlik bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde LDH≤240 olan olgular ile LDH>240 olan olgular arasında nakil öncesi yanıt, nakil sonrası yanıt, radyoterapi almış olma, Durie Salmon evrelemesi ve ISS evresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. LDH yüksekliğinin DFS, PFS ve OS süreleri üzerine etkisine baktığımızda da benzer şekilde LDH normal olan grupta OS süresi 41 ay iken LDH yüksek olan grupta ise bu süre 43 aydır. PFS süreleri ise sırası ile 23 ay ve 26 ay, DFS süreleri ise 18 ay ve 17,5 aydır.

MM hastalarında sağkalım üzerine etkili bir diğer belirteçte renal yetmezliktir. Renal yetersizliğin varlığı ve tedavi ile düzelmesi MM hastalarında sağkalım süreleri üzerine belirleyici olabilmektedir. Bizim çalışmamızda ise renal yetersizliği olan ve olmayan gruplara baktığımızda PFS, DFS ve OS süreleri açısından bir farklılık olmadığını saptadık. Bu durum literatürle uyumsuz gibi görünse de çalışmamızda yer alan vakalarımızda renal yetersizliği olan vaka sayımızın azlığı bu durumun nedeni olarak görülmektedir. Burada ayrıca renal yetersizliği olan hastaların MM tanısını daha hızlı aldıkları ve tedavi ile renal yetersizlik durumunun düzeltilmiş olması da bu sonucun bir diğer nedenidir.

MM hastalarında günümüzde sık olarak kullanılan prognostik parametreler olan Durie-Salmon ve ISS skorlamaları açısından bakıldığında ise: LMO<4 olan vakalarımızın %60'ı Durie-Salmon evre III iken LMO>4 olan hasta grubumuzda %62'si evre III'tür. Benzer şekilde Evre I olan hasta oranımız LMO<4 olan grupta %16,8 iken LMO>4 olan grupta ise %16'dır. Evre II olan hasta oranlarımızda sırası ile %22,4'e karşın %22'dir.

ISS skorlamasına göre değerlendirme yapıldığında ise LMO<4 olan grubumuzun %33,6'sı evre III iken, LMO>4 olan vakalarımızda bu oran %30'dur. ISS evre I olan vakaların sıklığı ise LMO<4 olan grupta %27,1 iken LMO>4 olan

grupta %34'tür. ISS evre II olan vakalarımızda her iki grupta %39 ve %36'dır. Bu sonuçlardan da açık bir şekilde görüldüğü üzere; $LMO \leq 4$ olan olgular ile $LMO > 4$ olan olgular arasında nakil öncesi yanıt, nakil sonrası yanıt, radyoterapi alma durumu, Durie Salmon evreleme sistemi ve ISS evreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Sağ kalım verileri açısından bakıldığında ise; PFS ve DFS olarak bakıldığında anlamlı farklılık ortaya çıkmazken, OS süreleri olarak baktığımızda ise $LMO < 4$ ve $LMO > 4$ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür. $LMO < 4$ olan grupta PFS süresi ortalama 27,4 ay iken bu süre $LMO > 4$ olan grupta 21,9 aydır. Benzer şekilde DFS süresi $LMO < 4$ grubunda 18,8 ay iken $LMO > 4$ grubunda 15,9 aydır. Her iki grup arasında DFS ve PFS süreleri farklı görünmesine rağmen aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. OS süresi $LMO < 4$ grubunda 44,7 ay iken $LMO > 4$ grubunda 35 aydır. OS açısından bakıldığında $LMO < 4$ olan vakaların $LMO > 4$ olan vakalardan daha uzun bir sağ kalıma sahip oldukları ($p: 0,039$) görülmüştür. Ancak bu farklılık DFS ve PFS sürelerinde gözlenmemiştir.

Çalışmamızda dikkat çeken bir başka ve ilginç sonuç ise LMO için cut/off değerini bazı çalışmalarda belirtildiği gibi 2,6 olarak belirlediğimizde cut/off değeri 4 kabul edildiğindeki sonuçlarımız gibi PFS ve DFS açısından anlamlı bir fark görülmezken, OS süresi açısından cut/off değeri 4 iken ortaya çıkan anlamlı sonuçların ortadan kalkmasıdır. $LMO < 2,6$ ile $LMO > 2,6$ grupları arasında OS sürelerinin benzer olduğu (44,8 aya karşı 40,3 ay) görüldü. Burada dikkat çeken nokta ise $LMO < 4$ olan grupla $LMO < 2,6$ olan grubun OS süreleri benzerken (44,7 aya karşı 44,8 ay), $LMO > 4$ olan gruptaki OS süresinin 35 aydan $LMO > 2,6$ olan grupta 40 aya uzamasıdır. Bu sonuç oldukça dikkat çekici olmasına rağmen diğer bazı çalışmalarda belirtildiği gibi LMO 'nın artması iyi prognozla ilişkili hipotezi ile uyumludur. Ancak bu anlamlı sonucun bizim çalışmamızda ortaya çıktığı gibi $LMO > 4$ olan grupta anlamlılığını kaybetmesi de bir o kadar dikkat çekicidir.

7. KAYNAKLAR

1. Shaheen SP, Talwalkar SS, Medeiros LJ. Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update. *Advances in anatomic pathology*. 2008;15(4):196-210.
2. Legartova S, Harnicarova-Horakova A, Bartova E, Hajek R, Pour L, Kozubek S. Expression of RAN, ZHX-2, and CHC1L genes in multiple myeloma patients and in myeloma cell lines treated with HDAC and Dnmts inhibitors. *Neoplasma*. 2010;57(5):482.
3. Dmoszyńska A, Chocholska S. Molecular biology methods in the diagnosis of multiple myeloma. *Molecular Aspects of Hematologic Malignancies*: Springer; 2012. p. 443-9.
4. Liebisch P, Döhner H. Cytogenetics and molecular cytogenetics in multiple myeloma. *European journal of cancer*. 2006;42(11):1520-9.
5. Dhaval Shah, MD; Chief Editor: Emmanuel C Besa, MD at al, Multiple Myeloma. Updated: Jan 11, 2018.
6. Hemminki, K., X. Li, and K. Czene, Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *International journal of cancer*, 2004. 108(1): p. 109-114.
7. Stella Koutros, Dalsu Baris, Erin Bell, Tongzhang Zheng, Yawei Zhang, Theodore R. Holford, Brian P. Leaderer, Ola Landgren, and Shelia Hoar Zahm, Use of Hair Coloring Products and Risk of Multiple Myeloma among U.S. Women. *Occup Environ Med*. 2009 Jan; 66(1): 68–70. Published online 2008 Sep 19. doi: 10.1136/oem.2008.041053.
8. Cancer mortality and morbidity among workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels A.J. Douglas, R.Z. Omar & P.G. Smith Department of Epidemiology and Population Sciences, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT, UK.
9. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. SEER. National Cancer Institute.
10. Messori A, Maratea D, Nozzoli C, Bosi A. The Role of Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide in the Management of Multiple Myeloma. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(4):269-85.
11. G. David Roodman, Irene M. Ghobrial, Angelo Vacca, Karin Vanderkerken et al. Myeloma microenvironment. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009; 9(2):25-32.
12. Gupta M et al. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2013 Apr;2(2):103-121.
13. Terpos et al. *Blood Cancer Journal* (2018) 8:7.
14. Bergsagel, P.L. and W.M. Kuehl, Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(26): p. 6333-6338.
15. Kuehl W.M. and P.L. Bergsagel, Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nature Reviews Cancer*, 2002. 2(3): p. 175-187.
16. Ocqueteau, M., et al., Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *The American journal of pathology*, 1998. 152(6): p. 1655.
17. O, S., et al., Differentiation of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma using flow cytometric characteristics of plasma cells. *Haematologica*, 2001: p. 837-843.
18. Hallek, M., P.L. Bergsagel, and K.C. Anderson, Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood*, 1998. 91(1): p. 3-21.
19. Landgren, O., et al., Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 2009. 113(22): p. 5412- 5417.
20. Weiss, B.M., et al., A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*, 2009. 113(22): p. 5418-5422.
21. Terpos, E. and M.-A. Dimopoulos, Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Annals of oncology*, 2005. 16(8): p. 1223-1231.
22. Sezer, O., Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis, and treatment. *The Oncologist*, 2009. 14(3): p. 276-283.

23. Hsu, H., et al., Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999. 96(7): p. 3540-3545.
24. 50. Tian, E., et al., The role of theWnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2003. 349(26): p. 2483-2494.
25. Heath, D.J., et al., Inhibiting Dickkopf-1 (Dkk1) removes suppression of bone formation and prevents the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2009. 24(3): p. 425-436.
26. M A Dimopoulos, E Kastritis, L Rosinol, J Bladé & H Ludwig, Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Published: 05 June 2008, *Leukemia* volume22, pages1485– 1493 (2008)
27. Ying WZ, Sanders PW. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm-Horsfall protein. *Am J Pathol* 2001; 158: 1859–1866.
28. Sanders PW, Booker BB, Bishop JB, Cheung HC. Mechanisms of intranephronal proteinaceous cast formation by low molecular weight proteins. *J Clin Invest* 1990; 85: 570–576.
29. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Greipp PR et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004; 104: 40–42
30. Terpos, E. and M.-A. Dimopoulos, Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Annals of oncology*, 2005. 16(8): p. 1223-1231.
31. MacLennan, I., et al., Renal failure in myelomatosis. *European Journal of Haematology*, 1989. 43(S51): p. 60-65.
32. Fonseca, R., et al., International MyelomaWorking Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 2009. 23(12): p. 2210-222.
33. . Kyle, R.A., et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2003. Elsevier.
34. Multipl myelom tanı ve tedavi kılavuzu, sürüm 1.02, Ekim 2016,
35. Dimopoulos, M., et al., International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*, 2009. 23(9): p. 1545-1556.
36. Durie, B., et al., International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006. 20(9): p. 1467-1473.
37. Lackner, H. Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. in *Seminars in hematology*. 1973. 53.
38. Colwell, N.S., D.M. Tollefsen, and M.A. Blinder, Identification of a monoclonal thrombin inhibitor associated with multiple myeloma and a severe bleeding disorder. *British journal of haematology*, 1997. 97(1): p. 219-226.
39. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1693–1695.
40. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1889–1893.
41. Eleutherakis-Papaïakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 337–341.
42. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol* 2000; 65: 175–181.
43. Torra R, Blade J, Cases A, Lopez-Pedret J, Montserrat E, Rozman C et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol* 1995; 91: 854–859.

44. JD, C. and C. PI, Multiple Myeloma, in Multiple Myeloma Bone disease, R. PG and A. KC, Editors. 2004: London-Chicago. p. 121-146.
45. Ali R. Miyelomda kemik hastalığına ve ağrıya yaklaşım. Multipl MyelomAlt komitesi Myelom günleri, Konuşma özetleri, 24-25 Haziran 2006, İzmir; 23-25.
46. Delforge M. Treatment of disease complications and unusual forms of myeloma. Hematology education: The education programme for the annual congress of the European Hematology Association 2010;4:157-162.
47. Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy JD Jr, Epstein J, van Hemert R, Erdem E, Hoering A, Crowley J, Ferris E, Hollmig K, van Rhee F, Zangari M, Pineda-Roman M, Mohiuddin A, Yaccoby S, Sawyer J, Angtuaco EJ. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20; 25(9):1121-8. [PubMed]
48. Efstathios Kastiris, Eirini Katodritou, Anastasia Pouli et al, Frequency and Prognostic Significance of Hypercalcemia in Patients with Multiple Myeloma: An Analysis of the Database of the Greek Myeloma Study Group. *Blood* 2011 118:5083.
49. Oyajobi, B.O., Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis research and therapy*, 2007. 9: p. S4.
50. Savage, D.G., J Lindenbaum, and T. Garrett, Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Annals of Internal Medicine*, 1982. 96(1): p. 47-50.
51. Rajabally, Y., Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *European Journal of Neurology*, 2011. 18(11): p. 1291-1298.
52. Lackner, H. Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. in *Seminars in hematology*. 1973.
53. Colwell, N.S., D.M. Tollefsen, and M.A. Blinder, Identification of a monoclonal thrombin inhibitor associated with multiple myeloma and a severe bleeding disorder. *British journal of haematology*, 1997. 97(1): p. 219-226.
54. Rajkumar SV; Dimopoulos MA; Palumbo A; Blade J; Merlini G; Mateos MV; Kumar S; Hillengass J; Kastiris E; Richardson P; Landgren O; Paiva B; Dispenzieri A; Weiss B; LeLeu X; Zweegman S; Lonial S; Rosinol L; Zamagni E; Jagannath S; Sezer O; Kristinsson SY; Caers J; Usmani SZ; Lahuerta JJ; Johnsen HE; Beksac M; Cavo M; Goldschmidt H; Terpos E; Kyle RA; Anderson KC; Durie BG; Miguel JF. International 54 Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12):e538-48 (ISSN: 1474-5488).
55. Philippe Moreau, Michel Attal and Thierry Facon, Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015: blood-2014-09-568915; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-568915>.
56. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, Petrucci MT. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia*. 2013 Oct;27(10):1959-69. doi: 10.1038/leu.2013.185. Epub 2013 Jun 20.
57. Ludwig, H., et al., Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *The Oncologist*, 2011. 16(4): p. 388-403. 87.
58. Cavo, M., et al. Bortezomib (Velcade (R))-thalidomide-dexamethasone (VTD) vs thalidomide dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem-cell (SC) transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM). in *Blood*. 2007.
59. Gösta Gahrton, M.D., Sante Tura, M.D., Per Ljungman, M.D., Coralie Belanger, M.D., Lena Brandt, B.Sc., Michele Cavo, M.D., Thierry Facon, M.D., Alberto Granena, M.D., Martin Gore, M.D., Alois Gratwohl, M.D., Bob Löwenberg, M.D., Jukka Nikoskelainen, M.D., et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Multiple Myeloma.
60. Antonio Palumbo, M.D., Roman Hajek, M.D., Ph.D., Michel Delforge, M.D., Ph.D., Martin Kropff, M.D., Maria Teresa Petrucci, M.D., John Catalano, M.B., B.S., Heinz Gisslinger, M.D., Wiesław Wiktor-Jędrzejczak, M.D., Ph.D., Mamia Zodelava, M.D., Ph.D., Katja Weisel, M.D., Nicola Cascavilla, M.D., Genadi Iosava, M.D., et al., Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma.

61. P. Sonneveld (Pieter), I.G.H. Schmidt-Wolf, B. van der Holt (Bronno), L. el Jarari (Laila), U. Bertsch (Uta), H. Salwender, S. Zweegman (Sonja), E. Vellenga (Edo), A. Broyl (Annemiek), I.W. Blau, et al. 2012-08-20. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON65/ GMMG-HD4 trial. *Journal of Clinical Oncology*, Volume 30 - Issue 24 p. 2946- 2955.
62. Michel Attal, M.D., Valerie Lauwers-Cances, M.D., Gerald Marit, M.D., Denis Caillot, M.D., Philippe Moreau, M.D., Thierry Facon, M.D., Anne Marie Stoppa, M.D., Cyrille Hulin, M.D., Lofti Benboubker, M.D., Laurent Garderet, M.D., Olivier Decaux, M.D., Serge Leyvraz, M.D., et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma.
63. Philip L. McCarthy, M.D., Kouros Owzar, Ph.D., Craig C. Hofmeister, M.D., David D. Hurd, M.D., Hani Hassoun, M.D., Paul G. Richardson, M.D., Sergio Giralt, M.D., Edward A. Stadtmauer, M.D., Daniel J. Weisdorf, M.D., Ravi Vij, M.D., Jan S. Moreb, M.D., Natalie Scott Callander, M.D., Et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma.
64. Donna E. Reece. Carfilzomib in multiple myeloma: gold, silver, or bronze? *Blood* 2012 120:2776-2777; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-446534>.
65. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillemin G, Chateix C, Dab M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007; 370(9594):1209-18 (ISSN: 1474-547X).
66. Palumbo A; Falco P; Falcone A; Benevolo G; Canepa L; Gay F; Larocca A; Magarotto V; Gozzetti A; Luraschi A; Morabito F; Nozza A; Knight RD; Zeldis JB; Boccadoro M; Petrucci MT. Melphalan, prednisone, and lenalidomide for newly diagnosed myeloma: kinetics of neutropenia and thrombocytopenia and time-to-event results. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9(2):145-50 (ISSN: 1557-9190).
67. Owen, R., et al., A546 MRC Myeloma IX: Preliminary Results from The Intensive Pathway Study. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 2009. 9: p. S84-S85. 55.
68. Mateos, M.-V., et al., Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica*, 2008. 93(4): p. 560-565.
69. Kumar, S.K., et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2009. Elsevier.
70. Reeder, C., et al., Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*, 2009. 23(7): p.1337-1341.
71. Stockerl-Goldstein, K., et al., NCCN Guidelines™ Version 1.2011 Multiple Myeloma-Panel Members.
72. Rajkumar, S.V., et al., Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *The lancet oncology*, 2010. 11(1): p. 29-37.
73. Palumbo, A., et al., Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(34): p.5101-5109.
74. Mikhael, J.R., et al. Second Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) as Salvage Therapy in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. in *Blood*. 2009.

75. Fenk R, Liese V, Bruns I, Kondakci M, Balleisen S, Saure C, et al. Reapplication of high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation as salvage treatment for patients with relapsed or refractory multiple myeloma -a single center experience. ASH Annu Meeting Abstr 2009;114(22):3418.
76. <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi:20 Mart 2020.]
77. Elif Suyanı, Gülsan Türköz Sucak, Nalân Akyürek, Sevinç Şahin, Nuran Ahu Baysal, Münici Yağcı & Rauf Haznedar. Tumor-associated macrophages as a prognostic parameter in multiple myeloma. *Annals of Hematology* volume 92, pages669–677(2013).
78. J.W.Pollard, "tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis" *Nature Reviews Cancer* ,Vol 4,no;1,pp.71-78 ,2004).
79. T Dosani, F, Covut, R, Beck, J, J Driscoll, M de Lima E Malek". Significance of the absolute lymphocyte/monocyte ratio as a prognostic immune biomarker in newly diagnosed multiple myeloma." *Blood Cancer Journal* volume 7, pagee579(2017).
80. Alessandra Romano, Nunziatina Laura Parrinello, Claudio Cerchione, Maria Letizia Consoli, Marina Parisi, Valeria Calafiore, Enrica Martino, Concetta Conticello, Francesco Di Raimondo ,Giuseppe Alberto Palumbo ." The NLR and LMR ratio in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents". *Blood Cancer Journal* volume 7, Article number: 649 (2017).
81. K. Sweiss, J. Lee, Gregory C., D.Mahmud , N. Mahmud , D.Rondelli, P. Patel. A New Prognostic Score Using Lymphocyte to Monocyte Ratio and Immunoglobulin Levels to Predict Progression in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Transplant". *Abstracts /Biol Blood Marrow Transplant* 25 (2019) S290.S442.no;582.
82. S.Vincent Rajkumar"Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management" *Am J Hematol*. 2018;93:1091–1110.)