



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA SİTOGENETİK
FAKTÖRLERİN GÖRÜLME SIKLIĞI VE PROGNOZA
ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba YILDIRIM

KAYSERİ-2022



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA SİTOGENETİK
FAKTÖRLERİN GÖRÜLME SIKLIĞI VE PROGNOZA
ETKİLERİ

Dr. Tuğba YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Ali ÜNAL

KAYSERİ-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıŐtıđım, tecrübelerinden faydalandığım ve mesleki gelişimime katkısı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine ve asistan arkadaşlarıma,

Tez çalıŐmamın belirlenmesi, yazılması ve sonuçlanması süresince desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Ali Ünal hocama,

Tezin sonuçlanması, istatiksels analizlerin kullanımını, teze ilgili verdiği fikir ve desteklerinden dolayı hematoloji yandal uzmanı Dr. Serhat elik'e

Çalışmada kullandığım genetik verilerin kullanım iznini vermesinden ve temininde yardımlarından dolayı genetik anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Munis Dündar hocaya ve asistanı Dr. Kübra Uslu'ya,

Ve hayatım boyunca her daim yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, beni ben yapan ve bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğba YILDIRIM

Kayseri, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Multiple Miyelom	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulgular	5
2.1.5. Tanı.....	10
2.1.6. Evreleme, Genetik ve Risk Değerlendirmesi	14
2.1.6.1. Evreleme	14
2.1.6.2. Genetik.....	16
2.1.6.3. Multipl Miyelom'da Yüksek Riski Belirleyen Diğer Faktörler	20
2.1.7. Tedavi.....	20
2.1.7.1. Ototolog Kök Hücre Nakline Uygun Hastalarda Tedavi.....	21
2.1.7.2. Ototolog Kök Hücre Nakli.....	23
2.1.7.3. Konsolidasyon Tedavisi	24
2.1.7.4. İdame Tedavi	24
2.1.7.5. Transplantasyona Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi	24
2.1.7.6. Nüks veya Dirençli Hastalarda Tedavi	25

2.1.7.7. Destek Tedavileri.....	26
2.1.8. Tedaviye Yanıt Değerlendirme	27
3. MATERYAL METOD	30
3.1. Araştırmanın Tipi	30
3.2. Araştırmanın Evreni ve Zamanı	30
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	30
3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	31
3.5. Araştırmanın Yöntemi.....	31
3.6. İstatiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIşMA.....	48
6. SONUÇ	57
KAYNAKLAR	59
TEZ ONAY SAYFASI.....	65

KISALTMALAR

CRP	: C Reaktif Protein
DARA	: Daratumumab
DIC	: Dissemine İnvasküler Koagülopati
DPD	: Daratumumab, Pomalidomid, Deksametazon
DRD	: Daratumumab, Lenalidomid, Deksametazon
DSS	: Durie ve Salmon Evreleme Sistemi
ELO-RD	: Elotuzumab, Lenalidomid, Deksametazon
FDG PET/BT	: F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon/Bilgisayarlı Tomografi
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
FLC	: Serbest Hafif Zincir
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimülan Faktör
IMWG	: Uluslararası Multipl Miyelom Çalışma Grubu (İnternational Myleom Working Group)
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi (İnternational Staging System)
İRD	: İksazomib, Lenalidomid, Deksametazon
KD	: Karfilzomib, Deksametazon
KRD	: Karfilzomib, Lenalidomid, Deksametazon
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
M	: Monoklonal
MDE	: Miyelom Tanımlayıcı Olaylar
MGUS	: Sebabi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati
MM	: Multipl Miyelom
MRD	: Minimal Rezidüel Hastalık
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OKHN	: Otolog Kök Hücre Nakli
OS	: Toplam Sağkalım (Overall Survive)
PAD	: Bortezomib, Doksorubisin, Deksametazon

PD	: Pomalidomid, Deksametazon
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım (Progresyon Free Survival)
RD	: Lenalidomid, Deksametazon
R-ISS	: Revize Edilmiş ISS
RT	: Radyoterapi
SMM	: Smoldering Multipl Miyelom
TVDD-BT	: Tüm Vücut Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi
VAD	: Vinkristin, Adriamisin, Deksametazon
VCD	: Bortezomib, Siklofosfomid, Deksametazon
VD	: Bortezomib, Deksametazon
VMP	: Bortezomib, Melfalan, Prednizolon
VRD	: Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon
VTD	: Bortezomib, Talidomid, Deksametazon

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Başvuru sırasında Multipl Miyelomda klinik ve laboratuvar bulgular.....	6
Tablo 2. Miyelom ilişkili ve miyelom öncülü durumların tanı kriterleri.....	11
Tablo 3. Miyelom Tanımlayıcı Olaylar (MDE).....	13
Tablo 4. Soliter Plazmasitom ve Plazma Hücreli Lösemi tanı kriterleri.....	14
Tablo 5. Durie ve Salmon evreleme sistemi	15
Tablo 6. Güncel risk belirleme sistemleri	16
Tablo 7. Multipl Myelom'un Primer Moleküler Sitogenetik Sınıflandırması	17
Tablo 8. Multipl Miyelom'da Mayo Klinik Risk Sınıflandırması	18
Tablo 9. Sitogenetik anormalliklerin Multipl Myelom'da prognoza etkileri.....	19
Tablo 10. Hastaların Genel Özellikleri	33
Tablo 11. Hastaların Diğer Özellikleri.....	34
Tablo 12. Hasta Ölçümlerinin İncelenmesi.....	34
Tablo 13. Toplam Sağkalım (OS) ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 14. Toplam Sağkalım (OS) ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 15. Evrelere Göre PFS ve OS Ölçümlerinin İncelenmesi.....	37
Tablo 16. Hasta Özelliklerine Göre PFS'nin Karşılaştırılması	38
Tablo 17. Hasta Özelliklerine Göre PFS'nin Karşılaştırılması	39
Tablo 18. OS ve PFS Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	40
Tablo 19. Sağkalım Düzeyine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	41
Tablo 20. Sağkalım Düzeyine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	42
Tablo 21. İlk 24 Ayda Sağkalım Düzeyine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	42
Tablo 22. İlk 36 Ayda Sağkalım Düzeyine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	43
Tablo 23. İlk 48 Ayda Sağkalım Düzeyine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	44

Tablo 24. İlk 60 Ayda Sağkalım Düzeyine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	45
Tablo 25. Evre ve genetik faktörlere göre PFS'nin karşılaştırılması	45
Tablo 26. Evre ve genetik faktörlere göre OS'nin karşılaştırılması.....	47



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların R-ISS evresi dağılımı	33
Şekil 2. Toplam Sağkalım (OS) ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması	35
Şekil 3. Toplam Sağkalım (OS) ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması	36
Şekil 4. Evrelere Göre PFS ve OS Ölçümlerinin İncelenmesi	37
Şekil 5. Hasta Özelliklerine Göre PFS'nin Karşılaştırılması	39
Şekil 6. Hasta Özelliklerine Göre PFS'nin Karşılaştırılması	40

MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA SİTOGENETİK FAKTÖRLERİNİN GÖRÜLME SIKLIĞI VE PROGNOZA ETKİLERİ

ÖZET

Amaç: Multipl Miyelom (MM) hematolojik maligniteler arasında en sık görülen 2. malignitedir. Prognozda yaş, ekstramedüller tutulum, plazma hücre sayısı, komorbid hastalıklarının varlığı, hastanın performansı gibi birçok faktörün etkili olmasının yanı sıra en fazla etkili olan faktörlerin başında sitogenetik anomaliler yer almaktadır. Prognozda önemli yeri olan sitogenetik anomaliler Uluslararası Evreleme Sistemine (ISS) dahil edilerek revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) oluşturulmuştur. Bizde çalışmamızda kliniğimizde takip edilen hastalarda ki sitogenetik anomalilerin görülme sıklığının ve prognoza olan etkilerinin literatürle uyumlu olup olmadığı incelemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2010 ve Ocak 2020 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Şahinur Dedeman Kök Hücre Nakli ve Tedavi Merkezi'nde takip edilen MM tanılı 90 hastanın verileri retrospektif olarak hastane arşivinden ve hastane veri tabanından taranmıştır. Hastaların verilerine göre tanı anındaki R-ISS evreleri, sitogenetik anomali olup olmaması, toplam yaşam süreleri ve progresyonsuz yaşam süreleri belirlenmiştir. İstatiksel analizler ile sitogenetik anomali olup olmamasına göre progresyonsuz yaşam süreleri ve toplam yaşam süreleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastalarımızın %13,3'ünde herhangi bir sitogenetik anomalinin pozitif olduğu görülmüştür. Herhangi bir sitogenetik anomalisi pozitif olanlarda ortalama yaşam süresinin (OS) ve progresyonsuz yaşam süresinin (PFS) daha kısa olduğu görülmüştür. Tek tek bakıldığında da del(17p) sitogenetik anomalisinin literatürle uyumlu olarak daha düşük PFS, OS ve kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür.

Bunun yanı sıra extramedüller tutulum varlığı literatürün aksine %40 oranında görülmüştür. Ayrıca extramedüller tutulum pozitif olanlarda OS'nin ve PFS'nin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç: Bulgularımıza göre sitogenetik anomalilerin varlığı literatürle uyumlu olarak hastalık risk belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Bu yüzden her hastada tedavi öncesinde sitogenetik anomali taraması yapılması gerekmektedir. Bu tarama hastalığın prognozu, evresi ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Miyelom, Sitogenetik Anomali, Toplam Sağkalım, Progresyonsuz Sağkalım



INCIDENCE OF CYTOGENETIC FACTORS AND THEIR EFFECTS ON PROGNOSIS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

ABSTRACT

Objective: Multiple Myeloma (MM) is the second most common hematological malignancy. In addition to the fact that many factors such as age, extramedullary involvement, plasma cell count, presence of comorbid diseases and patient performance are effective in the prognosis, cytogenetic anomalies are the most influential factors. Cytogenetic anomalies, which have an important place in prognosis, were included in the International Staging System (ISS) and the revised International Staging System (R-ISS) was created. In our study, we aimed to examine whether the incidence of cytogenetic anomalies in patients followed in our clinic and their effects on prognosis are compatible with the literature.

Patients and Methods: The data of 90 patients with MM who were followed up at Erciyes University Şahinur Dedeman Stem Cell Transplantation and Treatment Center between January 2010 and January 2020 were retrospectively scanned from the hospital archive and hospital database. According to the data of the patients, R-ISS stages at the time of diagnosis, presence of cytogenetic anomalies, overall survival and progression-free survival were determined. Progression-free survival times and total survival times were compared according to the presence of cytogenetic anomalies with statistical analyzes.

Results: It was observed that any cytogenetic anomaly was positive in 13.3% of our patients. It was observed that the mean overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were shorter in those with positive cytogenetic anomalies. When examined individually, del(17p) cytogenetic anomaly was found to be associated with lower PFS, OS and poor prognosis, consistent with the literature.

In addition, the presence of extramedullary involvement was observed at a rate of 40%, contrary to the literature. In addition, OS and PFS were found to be higher in patients with positive extramedullary involvement.

Conclusion: According to our findings, the presence of cytogenetic anomalies has an important place in the determination of disease risk in accordance with the literature. Therefore, cytogenetic anomaly screening should be performed in every patient before treatment. This screening is important in terms of determining the prognosis, stage and treatment options of the disease.

Keywords: Multiple Myeloma, Cytogenetic Anomaly, Overall Survive, Progresyon Free Survival



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM) kemik iliğinde plazma hücrelerin aşırı çoğalması ve bunlara bağlı hiperviskozite ile karakterize bir plazma hücre diskrazisidir. Klinik olarak başlıca renal yetmezlik, anemi, hiperkalsemi ve kemik patolojileri ile karakterizedir. Bunun yanı sıra asemptomatik veya nonspesifik klinikleri olan vakalarda mevcuttur[1].

Multipl miyelom tüm kanserler içinde %1 oranında, hematolojik kanserler içinde ise %10 oranında görülmektedir. Lenfomadan sonra en sık görülen hematolojik malignitedir[2]. Sık görülmesi nedeniyle önemlidir. Daha çok 65 yaş üstünde yani ileri yaşta görülmektedir. Buna karşın erken tanı oranlarının artması ile daha erken yaşlarda da tanı almaktadır.

MM da ortalama yaşam süresi yaklaşık 7 yıldır. Sık görülmesi, önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olması nedeniyle sürekli yeni tedavi seçenekleri geliştirilmektedir. Yeni tedavi seçeneklerinin artması ile toplam sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) artmaktadır. Buna karşın erken tanı imkanlarının artması, yeni ilaçların kullanıma girmesi, otolog kök hücre naklinin (OKHN) yaygınlaşmasına rağmen maalesef halen kür sağlanabilen bir hastalık değildir[3].

MM'da etyopatogenezi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Kesin bir etiyolojik neden gösterilememiştir. Ancak sitogenetik faktörlerin hastalığın etyopatogenezinde önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Sitogenetik faktörlerin premalign olarak bilinen sebebi

bilinmeyen monoklonal gammopatiden (MGUS) multipl miyeloma ilerleme de etkili olduğu bilinen bir gerçektir[2]

MM hastalığının prognozunda hastalıkla ilgili ve hastayla ilgili olmak üzere birçok faktör etkilidir. Prognozda etkili olan faktörlerin başında; tanı anındaki yaş, komorbid hastalıklar, hastanın performans durumu, hastalığın evresi, extramedüller tutulum olup olmaması, laktat dehidrogenaz (LDH), β 2 mikroglobülin, albümin düzeyleri ve sitogenetik anomaliler bulunmaktadır[4].

Hem prognozda hem de etyopatogeneizde önemli yer tutan bu sitogenetik faktörler yeni tanı almış multipl miyelomlu hastaların hepsinde tedavi öncesinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) analiz yöntemi ile kemik iliğinden taranması gerekmektedir.

En sık görülen sitogenetik anomaliler olarak trizomiler görülmektedir. Sonrasında bunu translokasyonlar takip etmektedir. Translokasyon içinde en sık görülen t(11;14) iken ikinci olarak en sık t(4;14) görülür[4].

Sitogenetik faktörler risk grubuna göre yüksek ve standart risk olarak sınıflandırılmaktadır. Mayo klinik risk sınıflandırmasına göre t(4;14), t(14;16), t(14;20), amp(1q) ve del(17p) yüksek riskli grupta, trizomiler, t(11;14), t(6;14) ise standart riskli grupta yer almaktadır. Sitogenetik anomalilerin çeşidine göre hastalığın prognozu değişmektedir. Standart riskli grupta ortalama yaşam süresi yaklaşık 7 yıl iken yüksek riskli grupta ortalama yaşam süresi 3 yıla kadar düşmektedir[5].

Multipl miyelomda evreleme sistemi olarak yıllarca Durie ve Salmon Evreleme (DSS) sistemi kullanılmıştır. Tümör yüküne dayanan bu evreleme sisteminin prognozu göstermede eksikleri mevcuttu. Bu yüzden Uluslararası Multipl Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) oluşturulmuştur. ISS de hastalıkta prognostik öneme sahip olan β 2 mikroglobülin ve albümin düzeyleri kullanılmıştır. Albümin düzeyinin hastalık dışı etkenlerden de etkilenmesi nedeniyle prognozu göstermede eksikleri mevcuttur[1]

Sitogenetik anomaliler prognozda önemli bir yer tutması nedeni ile uluslararası evreleme sistemine (ISS) dahil edilmiştir ve revize uluslararası evreleme sistemi (R-ISS) oluşturulmuştur. Yeni R-ISS ile hem sitogenetik anomaliler hem de LDH (laktat

dehidrogenaz) düzeyi evrelemeye dahil edilmiştir. Bu sayede prognozu tahmin etmede daha etkili ve güvenilir bir sistem oluşturulmuştur[1].

Bizde çalışmamızda Ocak 2010 ve Ocak 2020 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Şahinur Dedeman Kök Hücre Nakli ve Tedavi Merkezi'nde takip edilen ve takip verileri tam olan hastalarda prognozda önemli bir yer tutan bu sitogenetik anomalilerin ne sıklıkla görülmekte olduğunu ve prognoza etkilerinin literatürle uyumlu olup olmadığı değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Miyelom

2.1.1. Tanım

Multipl Miyelom (MM) kemik iliğindeki plazma hücrelerinin anormal aşırı çoğalması ve bu plazma hücrelerinin artışına bağlı hiperviskoziteye sebep olan hematolojik bir malignitedir. Bu anormal plazma hücreleri ekstramedüller bölgelerde ve/veya periferik kan da görülebilmekte olup MM; anemi, osteolitik kemik lezyonları, bu lezyonlara bağlı hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, serum ve/veya idrarda monoklonal (M) protein artışı ile karakterize plazma hücre diskrazisidir[6, 7].

2.1.2. Epidemiyoloji

MM tüm kanserler içinde %1 oranında görülmekte olup hematolojik kanserlerde en sık görülen lenfomadan sonra %10 oranı ile ikinci malignitedir. Amerika'daki verilere göre her yıl yaklaşık 30.000 kişiye MM tanısı konulmakta ve 12.000 kişi MM nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Yaşa göre standardize edilmiş hastalık insidansı 100.000 de 5 ile 7 olarak görülmektedir. Hastalar ortalama 66-70 yaş arasından tanı almakta olup hastalarının yaklaşık %37 si 65 yaş altında; yalnızca %2 si 40 yaş altında tanı almaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla daha az oranda görülmektedir. Diğer ırklara oranla siyah ırkta daha fazla görülmektedir. Yeni tedavi seçeneklerinin artması, otolog kök hücre naklinin (OKHN) yaygınlaşması ve bu tedavilerinin geleneksel tedavi

yöntemlerinin önüne geçmesi ile genel sağ kalım oranları 7 yıla kadar artmaktadır. Tedavi seçeneklerinin, yeni tedavi yöntemlerinin artmasına karşın MM maalesef halen kür sağlanabilen bir malignite değildir[6, 8].

2.1.3. Etiyoloji

MM ile ilgili yapılan çalışmalarda kesin bir etiyolojik neden gösterilememiştir[9]. Diğer kanserlerde görülen etiyolojik nedenler ile ilgili; radyasyon, hayat tarzı ve mesleki maruziyet gibi faktörlerin incelendiği çeşitli çalışmalar yapılmış ama yapılan çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. MM'a inflamasyon, geçirilmiş enfeksiyon, otoimmün ve alerjik hastalıkların neden olabileceği düşünülmekle beraber en önemli etiyolojik sebebin; sebebi bilinmeyen monoklonal gammopati (monoclonal gammopathy undetermined significans-MGUS) olduğu kuşkusuzdur[10]. MM hastalarının %90'ında sitogenetik anormallikler görülmekte olup bu genetik değişiklikler MGUS'tan MM'a ilerlemesine sebep olmaktadır[11].

2.1.4. Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulgular

MM'da plazma hücreleri tarafından üretilen anormal bir immunglobülin olan monoklonal protein artışı mevcuttur. MM'a neden olan anormal protein artışı hiperviskoziteye neden olur ve buda son organ hasarına neden olur.

MM'da görülen semptomlar bu son organ hasarına bağlı gelişen böbrek yetmezliği, anemi, kemik patolojilerine bağlı hiperkalsemi, kemik iliği yetmezliğine bağlı gelişen trombositopeni, hipogamaglobulinemiye bağlı ortaya çıkar[11, 12]. (Tablo 1). Tablo 1'de de görüldüğü gibi hastalar en sık klinik bulgu olarak kemik ağrıları ile hastaneye başvururlar. Bunun yanı sıra bulantı, kusma, halsizlik, kilo kaybı, yorgunluk, tekrarlayan enfeksiyonlar, ateş, nörolojik semptomlar gibi nonspesifik semptomlar ile hastaneye başvurabileceği gibi asemptomatik hastalarda mevcuttur. Asemptomatik hastalarda tesadüfen yapılan tetkikler de hiperkalsemi, anemi, proteinüri gibi bulguların görülmesi ile de hastalık tanısına gidilebilir.

Ayrıca bu semptomlara ek olarak kemik tutulumuna bağlı kırık, ağrı, omurilik kompresyonu ve buna bağlı parastezi, periferik nöropati, hiperviskozitiye bağlı dispne, geçici iskemik atak, retinal kanama, derin ven trombozu gibi nonspesifik bulgularda

görülebilmektedir. Bu bulgular, klinik ve laboratuvar değerler görüldüğünde semptomlara odaklanan geniş kapsamlı öykü alınmalıdır[11].

Tablo 1. Başvuru sırasında Multipl Miyelomda klinik ve laboratuvar bulgular[12]

Belirti veya bulgu	Hastalar %
Spontan kemik ağrısı	66
Yorgunluk	32
Kilo kaybı	12
Enfeksiyon ve kanama	<15
Parastezi	5
Tümör ateşi	<1
Serum veya idrarda M proteini	97
Röntgende litik lezyonlar, osteoporoz veya kırık	79
Hemoglobin <12	73
Kreatinin >2 mg/dL	19
Kalsiyum >11 mg/dL	13
Viskozite >4cp	<7

Ekstramedüller tutulum plazma hücrelerinin kemik iliği dışında birikmesidir ve kötü prognozla ilişkilidir. İlk tanı anında hastaların %1-2 sinde görülürken, hastalığın ileriki yıllarında bu oran artar[13].

Anemi

Anemi MM hastalığında en sık görülen klinik bulgu olup hastaneye başvuru esnasında hastaların yarısından fazlasında hemoglobin konsantrasyonu 12 g/dL'nin altındadır. MM'lu hastalarının büyük bir kısmında anemi normokrom ve normositik karakterde olmakla beraber makrositoz da görülebilmektedir.

MM'da anemi etyopatogenezinde en önemli etken; plazma hücreleri tarafından salgılanan sitokinlerin sebep olduğu kronik hastalık anemisi. Tümör nekroz faktör- α ve Interlökin-1 gibi sitokinlerin salınımına bağlı olarak kemik iliğinde eritropoez baskılanır ve demir hemostazı bozulur. Bunun yanı sıra fas ligand aracılı eritroid serinin apoptozu, malign plazma hücreleri ile eritroid serinin yer değiştirmesi, MM'un neden olduğu böbrek yetmezliğine bağlı eritropoetin eksikliği, eritrosit ömrünün kısalması ve ferrik demir tedavisinin yetersizliği aneminin diğer nedenleridir[12, 14].

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği MM hastalığında prognostik öneme sahip olup yeni tanı almış hastaların %20-40'ında böbrek yetmezliği mevcuttur ve %25 inde serum kreatin değeri 2mg/dL'nin üzerindedir[15]. Böbrek yetmezliğinde hastalarda genellikle asemptomatik kreatin artışı görülmekle birlikte nadir olarak da üremi veya oligüri ile de hastaneye başvurabilirler[16].

MM'lu hastalarda böbrek yetmezliğinin asıl nedeni monoklonal hafif zincirlerin renal tübüllere ve daha az sıklıkla glomerullere toksik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Böbrek yetmezliğine neden olan diğer faktörlerin başında hiperkalsemi yer alıp bunun yanı sıra dehidratasyon, enfeksiyon, nefrotoksik ilaçlar, kontrast madde kullanımı da renal yetmezliği şiddetlendirir[17].

Kemik hastalığı

Hastaların yaklaşık üçte ikisi ilk tanı esnasında açıklanmayan sırt ve kemik ağrısı ile hastaneye başvururlar. MM'da kemik hastalığı özellikle yaşlı hastalarda uykudan uyandıran ağrı kesicilere dirençli ağrılara sebep olması nedeniyle önemli bir morbidite kaynağıdır ve daha çok kafatası, omurlar, kaburgalar, uzun kemikler, bel, pelvis tutulum olur. Kemik ağrıları gezici ya da kalıcı tarzda olabilir. Ve çoğu hastada çoklu litik iskelet lezyonları vardır. Hastaların yaklaşık 3'te 1'inde patolojik kırık görülebilir ve bu da kendinin ani başlangıçlı ağrı ile gösterir. Daha az sıklıkla da vertebral kompresyon kırıkları, spinal kanala plazmasitom veya kemik parçalarının retpulsiyonu ile spinal kord hasarı meydana gelebilir ve bu da alt ekstremitelerde güçsüzlük ve parestezi gibi nörolojik defisitlere neden olabilir[12, 18, 19].

Hiperkalsemi

Hiperkalsemi tanı esnasında daha az sıklıkla görülen bir bulgu olup hastaların yaklaşık %13'ünde görülmektedir. Albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyum değerinin üst sınırın 1 mg/dL'nin üzerinde olması ya da 11 mg/dL'den yüksek olması ile tanımlanır.

MM'da hiperkalsemi etyopatogenezinde kemik tutulumuna bağlı kemik rezorpsiyonu ve osteolizis ile ekstrasellüler sıvıya kalsiyum geçişi vardır. Hiperkalsemi

gastrointestinal sistemi, renal sistemi ve santral sinir sistemini etkilemesine bağlı olarak letarji konfüzyon, kas zayıflığı, karın ağrısı, kabızlık, anoreksi, poliüri, polidipsi, bulantı, kusma, komaya ve kardiak aritmiye neden olabilir.

Hiperkalsemiye neden olacak diğer sebepler paratiroid hormon düzeyi ve D vitamini düzeyine bakılarak dışlanmalıdır[16, 20].

Enfeksiyonlar

MM hastalarında enfeksiyon sık görülen bir durumdur ve yüksek oranda mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. En sık pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonları görülür. En sık etken olarak streptokokus pnömonia, hemofilus influenza görülürken hastalığın ilerleyen dönemlerinde gram negatif basiller ve stafilakokus aureus da sıklıkla görülür[21].

MM'da enfeksiyona neden olan durumlar; hipogamaglobulinemi, dentrik hücre ve natural killer hücresi anormallikleri, böbrek yetmezliğine bağlı immün sistemin baskılanması, yaşlılığa bağlı immün sistemin baskılanması, komorbidite, katater varlığı, tedaviye bağlı nötropeni ve steroid kullanımınıdır[22].

Hemostatik bulgular

MM'da hastalıkla ilgili veya tedaviyle alakalı olarak kanama veya tromboz riskinde artış görülmektedir. Venöz tromboemboli kanamaya oranla daha sık görülür. Trombositopeni, üremi, monoklonal proteinlerin koagülasyon sistemin etkilenmesi, hastalığın son döneminde DIC (dissemine intravasküler koagülopati) tablosu gibi nedenler kanamaya veya tromboza neden olabilmektedir. Venöz trombozların yanı sıra arteriyal tromboz (anjina, miyokart enfarktüsü, geçici iskemik atak, iskemik inme) riskinde de artış mevcuttur[23].

Laboratuvar

MM'da tanı için ilk yapılması gerekenler tüm hastalıklarda da olduğu gibi iyi bir öykü almak ve ayrıntılı fizik muayene yapmaktır. Bunların yanı sıra kan ve idrar biyokimyası, sitogenetik analiz, kesin tanı için kemik iliği biyopsisi ve kemik bulgularını saptamak için radyolojik görüntülemeler yapılmalıdır[24].

MM'dan şüphelenilen hastalarda bakılması gereken tetkiklerin en başında laboratuvar tetkikleri yer alır.

Serumdaki ve idrardaki laboratuvar parametreleri;

- Tam kan sayımı, periferik yayma ilk yapılması gereken testlerdir.
- Karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, magnezyum dahil elektrolitlere son organ hasarını saptamak için mutlaka bakılmalıdır.
- LDH, albümin, β 2 mikroglobülin, α 2 globülin ve CRP'nin prognostik önemi olması nedeni ile mutlaka bakılmalıdır
- Serum ve idrar protein elektroforezi ile hem idrarda hem kanda M proteininin tayini yapılmalıdır.
- Immunglobülinlerin kantitatif tayini yapılmalıdır (IgG, IgA, IgM, IgD).
- İmmunfiksasyon elektroforezi ile serbest kappa ve lambda hafif zincirleri ve oranları belirlenmelidir.
- 24 saatlik idrar toplanması ile total protein düzeyi ve total hafif zincirler belirlenmelidir.

Kemik iliğinde biyopsi

- Kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsisi ile plazma hücrelerinin ve miktarının gösterilmesi ve sitogenetik anormalliklerin tespit edilmesi gerekir
- Ayrıca plazmositom saptanan hastalardan plazmositom tanısı için biyopsi yapılması gerekir.

Radyolojik görüntüleme

- Hastalığın başlangıcında litik kemik lezyonların gösterilmesi ve hastalığın iler ki döneminde tedavi yanıtın belirlenmesi için iskelet incelemesi yapılması gerekmektedir. İlk olarak tercih edilmesi gereken yöntem duyarlılığının direkt grafiden daha fazla olması nedeniyle tüm vücut düşük doz bilgisayarlı

tomografisidir (TVDD-BT). Yapılan çalışmalarda TVDD-BT'nin ve manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) direkt grafiye oranla duyarlılığının daha fazla olduğunu gösterilmiştir.

- Bunun yanı sıra tüm vücut röntgeni (pelvis, kafatası, femur ve vertebra grafisi) duyarlılığı düşük olması nedeni ile artık çok tercih edilmemekle birlikte maliyeti düşük olması ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle yapılabilir.
- Ek olarak ileri inceleme ve destekleme amaçlı fokal lezyonların gösterilmesi veya spinal kord basısı gibi komplikasyonları tespiti için MRG yapılabilir.
- Özellikle ekstramedüller hastalık araştırılmasında ve plazmasitom tespitinde F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon/Bilgisayarlı Tomografisi (FDG PET/BT) güvenilir bir yöntem olarak bazı olgularda kullanılmaktadır[16, 23, 24].

2.1.5. Tanı

MM'lu hastaların çoğu asemptomatik premalign aşama olarak bilinen önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS)'den geliştiği bilinen bir gerçektir[25]. MGUS 50 yaş üzerindeki bireylerdeki oranı %3'den fazladır. MGUS asemptomatik seyirli olması nedeniyle çok uzun yıllar hastalar tanısız bir şekilde hayatlarına devam eder ve her yıl yaklaşık %1 oranında MM'a ilerler. MM ile MGUS arasında ara bir klinik fenotipe sahip smoldering multipl miyelom (SMM) olarak adlandırılan asemptomatik daha ileri premalign evre mevcuttur. SMM'nin MGUS'tan en önemli farkı MM'a ilerleme riskinin daha yüksek olmasıdır[24].

Tablo 2. Miyelom ilişkili ve miyelom öncülü durumların tanı kriterleri [23]

MGUS (önemi bilinmeyen monoklonal gammopati)	SMM (smoldering multipl miyelom)	Multipl Miyelom
IgM dışı MGUS (IgG& IgA) (bütün kriterler karşılanmalıdır) <ul style="list-style-type: none">• Serum M(monoklonal) proteini<3g/dL• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı<%10• İdrar M proteini <500 mg/24 saat	Serum M proteini <ul style="list-style-type: none">• ≥ 3g/dL veya• İdrar M proteini≥ 500 mg/24 saat ve/ veya• Kemik iliği klonla plazma hücre oranı %10-60 ve• Amiloidozun eşlik etmesi ve Hiçbir miyelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması	<ul style="list-style-type: none">• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı≥ 10 veya• Biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom ve Miyelom tanımlayıcı olay varlığı: En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması
IgM MGUS (bütün kriterler karşılanmalı) <ul style="list-style-type: none">• Serum M proteini IgM<3g/dL• Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu<%10• Lenfoplazmatik sürece bağlı B semptomları, anemi, hiperviskosite, organomegali, lenfadenopati olmaması		
Hafif zincir MGUS (bütün kriterler karşılanmalı) <ul style="list-style-type: none">• Anormal serum flc oranı (<0,26 veya >1,65): tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise flc oranı >1,65, artmış olan lambda ise flc oranı <0,26) (son dönem böbrek yetmezliğinde referans değerleri 0,37-3,1)• İmmüfiksasyonda immünglobülin ağır zincir karşılığının bulunmaması (IgD ve IgE tipinin de ayırt edilmesi uygundur.)• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı<%10• İdrar M ptoteini<500mg/24 saat ve hiçbir myelom tanımlayıcı olayın bulunmaması ve amiloidozun eşlik etmemesi		

MM tanı kriterleri uluslararası multipl miyelom çalışma grubu (IMWG) kılavuzlarına göre belirlenmektedir[16]. MGUS ve SMM asemptomatik olup hastalar tesadüfen laboratuvar tetkiklerinde M proteini tespit edilmesi ile tanı alırlar. Belli özellikle sahip SMM hastalarının iki yıllık izlemde yüksek oranda tedavi gerektiren MM ilerlemektedir. 2014 öncesinde tedaviye başlamak için CRAB kriterleri kullanılırken asemptomatik yüksek riskli hastaların erken teşhisi ve tedavisi amacıyla 2014 yılında

IMWG tarafından kriterler revize edilmiştir. SMM'dan MM'a ilerlemesine neden olan özellikler multipl miyelom tanımlayıcı (MDE) özellikler olarak belirlenmiştir ve CRAB kriterlerine eklenmiştir. Bu sayede asemptomatik SMM'dan MM'a ilerleme riski yüksek olan hastalar tespit edilmiş oldular. Yüksek riskli bu hastaların son organ hasarı ilerlemeden tedavi edilmesine karar verildi[23, 24]. Bunun yanında yeni eklenen kriterler ile kemik hastalığının teşhisi için modern görüntüleme yöntemlerinin de hastalık tanısında kullanılmasına olanak verildi[25].

Miyelom tanımlayıcı olaylar (MDE)

MM tanısı koyabilmek için kemik iliği biyopsisinde plazma hücre sayısının %10 veya üzerinde olması veya biyopsi ile ispatlanmış plazmasitom olması ve buna ilaveten MDE olması gerekmektedir. MDE, CRAB kriterlerine ek olarak 3 tane olmak üzere malignite biyobelirteçleridir (SLiM kriterleri). Tanı kriterlerine eklenen bu yeni biyobelirteçlerin yapılan çalışmalarda hastaların son organ hasarına ilerlemesi ile yüksek oranda ilişkili olduğu görülmüştür[25].

SLiM kriterleri;

- (S) Kemik iliği biyopsisinde bakılan plazma hücre sayısı oranı \geq %60 olması yapılan birçok çalışmada kemik iliği tutulumunun artması ve hızlı bir şekilde semptomatik MM'a ilerlemesi ile ilgili olduğu görülmüştür[23, 25].
- (Li) SMM'de etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır ve etkilenen ve etkilenmeyen hafif zincir oranının 100 mg/dL veya üzerinde olması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda bu oran arttıkça MM'a ilerleme riskinin arttığını göstermektedir. Ayrıca MDE olarak sadece bu kriter mevcutsa idrarda hafif zincir atılımının da gösterilmesi gerekmektedir[23, 25].
- (M) Tüm vücut omurga/pelvis MRG'ında 5 mm üzerindeki birden fazla lezyonun varlığı SLiM kriteri olarak kabul edilmiştir ve SMM'den MM'a ilerleme riskinde artış ile ilgili olup bu hastaları erken teşhisi için MRG yapılması gerekmektedir. Ayrıca tek odakta lezyon varlığında veya yaygın infiltrasyonu olan hastalar 3 ila 6 ayda bir görüntüleme yöntemleri ile takip edilmesi gerekmektedir[23, 25].

CRABbelirti ve bulguları;

- (C) Hiperkalsemi; albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyum miktarının laboratuvar üst sınırından 1mg/dL'den fazla olması ya da 11 mg/dL'den fazla olması gerekmektedir.
- (R) Renal tutulum; glomeruler filtrasyon hızının 40 ml/dk dan az olması ya da serum kreatinin 2 mg/dL'den fazla olması gerekmektedir.
- (A) Anemi; serum hemoglobin miktarının normalin alt sınırının 2 g/dL'den az olması ya da hemoglobin <10g/dL olması gerekmektedir.
- (B) Kemik tutulumu; direkt grafi, FDG PET/BT, MRG veya TVDD-BT'de bir veya birden çok osteolitik kemik hasarlarının varlığı[23].

Tablo 3. Miyelom Tanımlayıcı Olaylar (MDE)[23]

SLiM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
<ul style="list-style-type: none">• (S) (Sixty % BM plasmacytosis) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı \geq%60,• (Li) (Light chains I/U>100) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı \geq100,• (M) (MRI >1 fokal lesions) Tüm vücut MRG'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.	<ul style="list-style-type: none">• (C) Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması,• (R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması,• (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması,• (B) Kemik Lezyonları: TVDD-BT veya FDG PET/BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (TVDD-BT veya FDG PET/BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon. FDG PET/BT'de artmış FDG tutulumu olması gerekmez

Soliter plazmasitom

Soliter plazmasitom intraosseöz veya ekstramedüller tek bir alanda meydana gelen MGUS/SMM ve MM arasında yer alan nadir olarak görülen erken evre plazma hücre malignitesidir. Plazmasitom diyebilmek için tek bir bölgede biyopsi ile kanıtlanmış odak olmalıdır ve başka lezyonların olmadığı FDG PET/BT veya MRG ile kanıtlanması gerekmektedir. Buna ek olarak kemik iliği biyopsisinin de normal olması gerekir.

Bazı sınırlı sayıda hastada kemik iliği biyopsisinde <%10 altında klonal plazma hücreleri olduğu görülmüştür. Bu hastalara minimal kemik iliği tutulumu olan soliter plazmositoma olarak adlandırılmıştır. Yapılan çalışmalarda minimal kemik tutulumu olan hastaların aşikar MM ilerleme veya nüks riskinin kemik iliği tutulumu olmayanlara oranla daha fazla olduğu görülmektedir[25, 26].

Tablo 4. Soliter Plazmasitom ve Plazma Hücreli Lösemi tanı kriterleri[23]

Soliter Plazmasitom Tanı Kriterleri (Bütün kriterler karşılanmalı)

- Kemik veya yumuşak doku kökenli biyopsi ile kanıtlanmış tek plazmasitom ve
- Kemik taramalarında ve görüntüleme tetkiklerinde birincil lezyon dışında ek tutulumun olmaması (TVDD-BT, vertebral kuşak ve pelvik MRG veya FDG PET/BT) ve
- Uç organ hasarının olmaması ve
- Kemik iliğinde klonal plazma hücre artışının olmaması
- Eğer kemik iliğinde klonal plazma hücre artışı mevcutsa ve bu oran %10'un altında ise: Minimal ilik tutulumu ile seyreden Soliter Plazmasitom tanımını kullanmak gerekmektedir.

Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri

- Periferik kanda dolaşan plazma hücre oranının %5 veya üzerinde olması veya
- Periferik kanda dolaşan plazma hücre sayısının 500/mikroL'nin üzerinde olması

2.1.6. Evreleme, Genetik ve Risk Değerlendirmesi

2.1.6.1. Evreleme

MM hastalığında en sık kullanılan ve en eski sınıflandırma sistemi 1975 yılında Durie ve Salmon (DSS) tarafından geliştirilmiş ve yıllarca da kullanılmıştır. Bu sınıflandırma hastalığın evresini klinik semptomlar, hemoglobün, kalsiyum, M proteinin düzeyi ve

tümör kütlesi ile belirlemiştir. Sonrasında 2005 yılında MM'da β 2-mikroglobulin ve albümin düzeyinin prognoz göstergeleri olarak tanımlandığı yeni, uygulanması kolay, ekonomik bir evreleme sistemi oluşturuldu. Uluslararası evreleme sistemi (ISS) olarak adlandırıldı ve üç alt grup belirlendi[24].

Bu kullanılan evreleme sistemlerinin ikisinde de eksiklerin olduğu bilinen bir gerçektir. DSS hastaları klinik özelliklerine ve tümör yüküne göre sınıflandırmış olup kemik tutulumunun tanımlanması ve hastalık prognozu hakkında eksikleri mevcuttur. ISS kullanımı daha kolay bir yöntem olmasına rağmen albüminin hastalık dışı başka faktörlerden etkilenmesi nedeni ile sonuçlar yanlış çıkabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı her iki evreleme sistemi de hastalık prognozunu göstermede net bir bilgi vermemektedir[25].

Tablo 5. Durie ve Salmon evreleme sistemi[27]

Evre I: aşağıdaki kriterlerin hepsi olmalıdır

- Genelleşmiş litik kemik lezyonu olmaması
- İdrar M protein atılımının günde 4 gr'dan az olması
- Hücre kütesinin $0,6 \times 10^{12}$ hücre/ m^2 'den az olması
- Hemoglobin 10g/dL'den fazla olması
- Serum IgG'nin 5 g/dL'den az olması
- Serum IgA'nın 3 g/dL'den az olması
- Serum kalsiyum değerinin normal aralıkta olması

Evre II: Evre I'e ve evre III'deki kriterleri karşılamayan hastalar

Evre III: Hücre kütesinin 1.2×10^{12} hücre/ m^2 'den fazla olmasına ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin eşlik etmesi

- Yaygın litik kemik lezyonlarının olması
- İdrarda M protein atılımının günde 12g den fazla olması
- Hemoglobinin 8,5g/dL'nin altında olması
- Serum IgG düzeyinin 7 g/dL'nin üzerinde olması
- Serum IgA düzeyinin 5 g/dL'nin üzerinde olması
- Serum kalsiyum düzeyinin 12 mg/dL'nin üzerinde olması

Evre IIIA: Serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin altında

Evre IIIB: Serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin üzerinde

MM'da hastalığın prognozunu belirlemede önemli olan belirteçler; hastaya ait faktörler, tümör yükü (evre), sitogenetik anormalliklerin varlığı ve tedaviye verilen yanıttır[25].

MM'da sitogenetik faktörlerin olması ya da olmaması hastalığın seyrini, tedaviye yanıtı, hastalığın prognozunu etkilemektedir. Hastalığı prognozunu belirleyen bu faktörler ile revize uluslararası evreleme sistemi (R-ISS) oluşturulmuştur. Bu yeni oluşturulan sistemle tümör yükünü esas alan ISS evreleme sistemi ile yüksek riskli sitogenetik anormalliklerin varlığı veya yüksek laktat dehidrojenaz seviyesi varlığı gibi etkenler bir araya getirilmiştir. R-ISS çok merkezli ve 4000'den fazla hasta ile yapılan bir çalışma ile ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmadaki verilere göre evre I, II ve III R-ISS'li hastaların 5 yıllık sağkalım oranların sırasıyla %82, %62 ve %40 olduğu görülmüştür[25, 28].

Tablo 6. Güncel risk belirleme sistemleri [23]

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)1	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)2
I. Serum β 2 Mikroglobulin Düzeyi <3,5 mg/L ve Serum Albümin Düzeyi \geq 3,5 g/dL	ISS evre gruplarına ek olarak İnterfaz FISH ile kromozomal anomaliler Yüksek risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı
II. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması	Standart risk: yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu
III. Serum β 2 Mikroglobulin Düzeyi \geq 5,5 mg/L	LDH; Normal, Yüksek
	Yeni risk modellemesi (R-ISS) R-ISS evresi
ISS'ye göre ortanca genel sağkalım ISS evre I: 62 ay ISS evre II: 44 ay ISS evre III: 29 ay	I. ISS evre I ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması III. ISS evre III'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalım R-ISS evre I: ortanca sağkalıma erişilememiş R-ISS evre II: 83 ay R-ISS evre III: 43 ay

2.1.6.2. Genetik

MM'la ilgili yapılan çalışmalarda hastalıkta tek bir faktörün etkili olmadığı çeşitli sitogenetik faktörlerinin etyopatogenezinde rol oynadığı bilinen bir gerçektir. Kemik

iliği biyopsisinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) çalışmalarından elde edilen verilere göre malign plazma hücrelerinde %40 oranında trizomi görülürken trizomi görülmeyen hastaların büyük bir kısmında da translokasyonlar görülmektedir. Çok az bir hasta grubunda da hem trizomi hem de translokasyon bir arada görülmektedir. Bu sitogenetik anormallikler primer sitogenetik anormallikler olarak adlandırılmaktadır. Ve bazı MGUS olgularında da mevcuttur. Buna ilaveten 1q kazanımı [amp(1q)], del(1p), del(17p), del(13q) RAS mutasyonları ve MYC translokasyonları gibi sitogenetik değişiklikler primer anormalliklere eşlik edebilirler ve sekonder veya tersiyer sitogenetik anormallikler olarak adlandırılırlar. Bu anormalliklerin hepsinin hastalığın gidişatında, tedaviye verilen cevapta, toplam yaşam süresinde ve prognoz da önemli etkisi olduğu bilinmektedir[13]. MM'un oluşumunda etkili olduğu bilinen sitogenetik anormallikler tablo 7'de gösterilmiştir[13, 29].

Tablo 7. Multipl Myelom'un Primer Moleküler Sitogenetik Sınıflandırması[5]

Subtip	Etkilenen gen/ kromozom	Görülme sıklığı
Hiperdiploidi gösteren MM	Tek kromozomları ilgilendiren (1,13 ve 21 hariç) tekrarlayan trizomiler	%42
Non-hiperdiploid (IgH transloke) MM		%30
- t(11,14) (q13;q32)	- CCN D1 geni	%15
- t(4,14) (p16;q32)	- FGFR3 VE MMSET	%6
- t(14,16) (q32;q23)	- c-MAF	%4
- t(14,20) (q32;q11)	- MAFB	<%1
- diğer IgH translokasyonları	- CCN D3, t(6,14)	%5
Kombine IgH translokasyonları ve trizomiler	Aynı vakada hem IgH translokasyonu hem de trizomi varlığında	%15
İzole monozomi 14	14q32 kromozomunda monozomi	%4,5
IgH transloke, trizomi ve izole monozomi 14 olmayanlar		%5,5
Normal		%3

MM'da görülen TP53 dahil 17p delesyonunun kötü prognozla ilişkili olup del(17p) plazma hücreli lösemiler ve ekstremitaller hastalığıyla ilişkili olduğu görülmüştür[30].

MM'da görülen sitogenetik değişikliklerin hepsi yüksek riskle ilgili değildir. Sitogenetik anormallikler yüksek ve standart risk olarak mayo clinic sınıflandırma ile sınıflandırılmıştır (Tablo 8). Bunun yanında sitogenetik anormalliklerin çeşidine göre ortalama yaşam süresi, hastalığın prognozu değişmektedir (Tablo 9). MM'da ortalama yaşam süresi standart risk olanlarda 7 yıldan fazlayken, yüksek riskli olanlarda yeni tedavi seçeneklerine, olog kök hücre nakline rağmen ortalama yaşam süresi yaklaşık olarak 5 yıldır[5].

Tablo 8. Multipl Miyelom'da Mayo Klinik Risk Sınıflandırması[5]

Risk grubu	Yeni tanı alanlardaki oranı
Standart risk	
- trizomiler	
- t(11;14)	%75
- t(6;14)	
Yüksek risk	
- t(4;14)	
- amp(1q)	
- t(14;16)	
- t(14;20)	%25
- del(17p)	
Çift vuruş; herhangi yüksek iki risk faktörü	
Üçlü vuruş; herhangi yüksek üç veya daha fazla risk faktörü	

*Del(13q) daha önceki kaynaklarda orta risk grubunda yer almasına rağmen yeni sınıflandırmada birçok MM hastasında görülmesi nedeniyle risk sınıflandırılmasından çıkarılmıştır[23].

Tablo 9. Sitogenetik anormalliklerin Multipl Myelom’da prognoza etkileri[5]

Sitogenetik anormallikler	Smoldering multipl myelom	Multipl myelom
Trizomiler	Orta dereceli ilerleme riski, Ortalama 3 yılda MM’a ilerleme	İyi prognoz, standart risk MM, ortalama yaşam süresi 7-10 yıl Çoğunda tanı anında miyelom kemik hastalığı var Lenalidomid bazlı tedaviye mükemmel yanıt
t(11;14)(q13;q32)	Standart ilerleme riski, ortalama 5 yılda MM’a ilerleme	İyi prognoz, standart riskli MM, ortalama yaşam süresi 7-10 yıl
t(6;14)(p21;q32)	Standart ilerleme riski, ortalama 5 yılda MM’a ilerleme	İyi prognoz, standart riskli MM, ortalama yaşam süresi 7-10 yıl
t(4;14)(p16;q32)	Yüksek ilerleme riski, ortalama 2 yılda MM’a ilerleme	Yüksek riskli MM, ortalama yaşam süresi 5 yıl Bortezomib bazlı başlangıç tedavisi, erken OKHN(uygunsa) ve ardından bortezomib bazlı konsolidasyon ihtiyacı
t(14;16)(q32;q23)	Standart ilerleme riski, ortalama 5 yılda MM’a ilerleme	Yüksek riskli MM, ortalama yaşam süresi 5 yıl Yüksek FLC seviyeleri ile ilişkili ve ilk tanıda %25 akut böbrek yetmezliği mevcut
t(14;20)(q32;q11)	Standart ilerleme riski, Ortalama 5 yılda MM’a ilerleme	Yüksek riskli MM, ortalama yaşam süresi 5 yıl Uygunsa erken OKHN gerekir devamında bortezomib bazlı konsolidasyon
Amp(1q21)	Yüksek ilerleme riski, ortalama 2 yılda MM’a ilerleme	Yüksek riskli MM, ortalama yaşam süresi 5 yıl Uygunsa erken OKHN gerekir devamında bortezomib bazlı konsolidasyon
Del(17p)	Yüksek ilerleme riski, ortalama 2 yılda MM’a ilerleme	Yüksek riskli MM, ortalama yaşam süresi 5 yıl Uygunsa erken OKHN ve ardından bortezomib bazlı konsolidasyon gerekir
Trizomiye ek olarak IgH translokasyonlarından herhangi biri	Standart ilerleme riski, ortalama 5 yılda MM’a ilerleme	Yüksek riskli IgH translokasyonlarının sağladığı olumsuz prognozu iyileştirebilir ve del17p
İzole monozomi 13 veya izole monozomi 14	Standart ilerleme riski, ortalama 5 yılda MM’a ilerleme	Prognoz üzerindeki etkisi net değil
Normal	Düşük progresyon riski, ortalama 7-10 yılda MM’a ilerleme	Muhtemelen düşük tümör yükünü yansıtan iyi prognoz, ortalama yaşam süresi >7-10 yıl

2.1.6.3. Multipl Miyelom'da Yüksek Riski Belirleyen Diğer Faktörler

MM hastalığında ortalama yaşam süresi yaklaşık 7 yıldır. OKHN yapılan hastalarda 4 yıllık sağkalım oranı %80 den fazladır. Bunların yanı sıra hastaya ve hastalığa özgül faktörlere bağlı olarak hastalığın prognozu değişmektedir[13, 23].

Hastaya ait olan faktörlerin başında yaş gelmektedir. Hastanın yaşının fazla olması kötü prognoz açısından önemli bir kriterdir[31]. Bunun yanında hastada olan diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi komorbid hastalıkların bulunması, performans durumun düşük olması ve böbrek yetmezliğinin olması prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdendir[23].

Hastalığa ait faktörlerin başında da ISS III ve R-ISS III ve sitogenetik faktörlerin varlığı yer alır. Sitogenetik faktörlerin sıklığı ve etkileri ayrıntılı bir şekilde yukarıda anlatılmıştır. Bunların yanı sıra; yüksek LDH düzeyi, ekstramedüller hastalık olması, plazma hücreli lösemi varlığı, tedaviye cevap olmaması, kanda yüksek miktarda plazma hücre olması, atipik plazma hücre morfolojisi, serum β 2 mikroglobülin düzeyinin yüksek olması, albümin düzeyini düşük olması, CRP ve IL-6 düzeyinin yüksek olması prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdendir[13, 23, 31].

2.1.7. Tedavi

MM daha çok yaşlı hastaları etkileyen yeni tedavi seçenekleri ve OKHN ile yaşam süresi uzatılan ama halen tam olarak kür sağlanamayan bir hastalıktır. MM'un tedavi süreci son 15 yılda büyük oranda yeni ilaçların kullanıma girmesi, bu ilaçlar ile eski ilaçların kombine edilmesi ve OKHN yaygınlaşması ile değişmiştir[32].

Eskiden beri mevcut olan tedavi seçenekleri olarak alkilleyici ajanlar (melpalan, siklofosomid) ve korkitosterodiler (deksemetazon, prednizolon) halen kullanılmaktadır. MM'da antrasiklinler (doksorubisin ve lipozomal doksorubisin) tekli tedavide nadiren kullanılan tedavi seçeneklerindedir. Ama bazı kötü seyirli ve tedaviye dirençli vakalarda doksorubisin kombine tedavilerde kullanılmaktadır[33].

Yeni tedavi seçenekleri olarak immünmodülatör ilaçlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), proteazom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), histon

deasetilaz inhibitörleri (panobinostat) ve monoklonol antikolarlar [elotuzumab (SLAMF7), daratumumab, isatuksimab (CD38)], exportin-1 inhibitörü (selinexor) geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen bu ilaçlardan elotuzumab, panobinostat ve selinexor un tek başına etkinliğinin sınırlı olmasına karşın aktif diğer ilaçlarla beraber kullanımında etkinliklerinin artmakta olduğu görülmüştür [32, 33].

MM'da tedavi rejiminin belirlenmesinde önemli olan etkenlerin başında hastanın yaşı, komorbid hastalıkları ve performans durumu gelmektedir. 70 yaş altında ve performans durumu iyi olan hastalar OKHN açısından değerlendirilir. Bunun yanında yeni tanı almış olması, OKHN'ne uygunluğuna, tedaviye dirençli MM olması, yüksek riskli olup olmamasına (evreleme ve sitogenetik sınıflama ile) göre tedavi rejimleri belirlenir[32, 34].

2.1.7.1. Ototog Kök Hücre Nakline Uygun Hastalarda Tedavi

MM olan hastalarda OKHN ile toplam yaşam süresi ve hastalısız sağ kalım oranları artmaktadır. Bu yüzden tanıdan hemen sonra OKHN'ne uygun hastaların belirlenmesi gerekmektedir. Nakil uygunluğu için bakılması gereken parametrelerin başında yaş gelir. Bunun yanında performans skoru ve organ fonksiyonlarının da yeterli olması gerekmektedir[33].

Hastanın 70 yaşın altında, karnofsky performans skoru \geq %90 ve renal, kardiyak, pulmoner ve hepatik fonksiyonların yeterli düzeyde olması gerekmektedir[35].

İndüksiyon tedavisi

OKHN öncesinde hastalara indüksiyon tedavisi verilmektedir. İndüksiyon tedavisi ile nakil öncesi tümör yükünü en aza indirmeyi ve engrafmanı artırmayı amaçlanmaktadır. Ayrıca indüksiyon tedavisinin kemik iliğine minimum toksik etkisi olmalıdır. Bu sayede nakile cevabı artırılmış olur. İndüksiyon tedavisi ile minimal rezidü hastalık (MRD) oranı ne kadar az olur ise prognozun o kadar iyi olduğu gösterilmiştir. MRD'nin negatif olması nakil sonrasındaki yaşam süresinde olumlu yönde etkisi olduğu gösterilmiştir [33, 36]

OKHN öncesi indüksiyon tedavisinde kemik iliğine zarar verecek alkilleyici ajanlar kullanılmaz çünkü bu ilaçlar kemik iliği mobilizasyonunu baskırlarlar[37].

İndüksiyon tedavisi olarak kullanılan rejimler;

VRD (bortezomib, lenalidomid, deksematazon)

VTD (bortezomib, talidomid, deksematazon)

VCD (bortezomib, siklofosfomid, deksematazon)

PAD (bortezomib, doksorubisin, deksematazon)

VD (bortezomib, deksematazon)

RD (lenalidomid, deksematazon)

VAD (vinkristin, adriamisin, deksematazon)

KRD (karfizomib, lenalidomid, deksematazon)

DRD (daratumumab, lenalidomid, deksematazon)

VAD (vinkristin, adriamisin, deksematazon)

Çok uzun yıllar MM'da indüksiyon tedavisi olarak VAD protokolü kullanılmış olup proteozom inhibitörlerin (bortezomib, karfilzomib) kullanıma girmesi ile bortezomib içeren rejimler geliştirilmiş. Yapılan çalışmalarda yanıt oranının proteozom içeren rejimde VAD'a göre daha yüksek olduğu görülmüş. Yeni ilaçların daha etkin olması nedeniyle VAD protokolü artık kullanılmamaktadır[38].

Bortezomib içeren rejimler

İndüksiyon tedavisi olarak VRD (bortezomib, lenalidomid, deksematazon) günümüzde ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir. Böbrek yetmezliği olanlarda lenalidomidin nefrotoksik etkisinden dolayı VRD yerine VTD veya VCD rejimleri kullanılabilir[39]. Yapılan çalışmalarda immünmodülatör ilaçlar, proteozom inhibitörleri ve deksematazonlu üçlü rejimin proteozom inhibitörü, siklofosfomid ve deksematazon rejimine oranla etkinliğinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu yüzden siklofosfomidli rejimler daha az tercih edilmektedir[23]. 3-4 kür indüksiyon tedavisi

sonrasında mobilizasyon yapılır. Mobilizasyondan sonra OKHN yapılabileceği gibi indüksiyon tedavisini 6 kürede tamamlanabilir. Yapılan çalışmalarda 6 kür indüksiyon tedavisinin 3-4 kür indüksiyon tedavisine göre yanıtın daha yüksek olduğu görülmüştür. Buna karşın bortezomibe bağlı nörotoksite yan etkisinde de maalesef artış olmaktadır[36]. Yapılan çalışmalarda ilaçların toksik etkilerinin azaltılması amacıyla tüm rejimlerde haftada bir deksematazon 40 mg verilmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında bortezomibin yan etkisinin azaltmak amacıyla haftada 2 yerine 1 kez ve intravenöz uygulama yerine subkutan uygulanabilir[39].

RD (Lenalidomid deksematazon)

İkili ilaç rejimlerinin üçlü ilaç rejimlerine göre etkinliği daha az olmakla birlikte ikili ilaç rejimi daha az toksik etkisi nedeniyle ileri yaşta, performans durumu düşük olanlarda ve üçlü tedaviyi tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilmektedir. RD ve VRD rejimlerini karşılaştırılan çalışma ile VRD'de progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve toplam yaşam süresinin (OS) daha fazla olduğu görülmüştür[36, 40].

KRD (Karfilzomib, lenalidomid, deksematazon)

Genç hastalarda tedavi seçeneklerinden biri olup ama VRD ile karşılaştırmalı çalışmaları yetersizdir. Yapılan bir çalışmada KRD rejimi uygulanan yüksek riskli ve standart riskli hastalarda yüksek MRD negatifliği görülmüş ve progresyonsuz sağ kalım ve toplam yaşam süresinin yüksek olduğu görülmüştür. Ama halen daha fazla çalışma verilerine ihtiyaç vardır[39, 41].

Çoklu ilaç rejimleri

Yapılan çalışmalarda VTD,VRD, VCD veya KRD rejimlerine bir antiCD38 monoklonal antikoru olan daratumumab(dara) eklenmesinin progresyonsuz sağ kalım ve ortalama yaşam süresini artırdığı görülmüş ve dörtlü ilaç tedavisinin kök hücre üzerinde negatif bir etkisi görülmemiştir[23, 36].

2.1.7.2. Otolog Kök Hücre Nakli

OKHN hastanın periferdeki kök hücrelerinin siklofosamid veya granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) ile toplanması ve elde edilen hücrelerin hastaya tekrar

verilmesidir. Bu hücre toplama işlemine mobilizasyon denmektedir. Yeni ortaya çıkan ilaçlara rağmen progresyonsuz sağ kalımı en fazla artıran tedavi olması nedeniyle halen standart tedavi olarak uygun hastalarda ilk tercih edilen tedavidir[35, 36].

2.1.7.3. Konsolidasyon Tedavisi

OKHN sonrasında düşük toksik etki ile konsolidasyon tedavisinin verilmesindeki neden hastalık cevabını artırmaktır. Yapılan çalışmalarda konsolidasyon tedavisinde dara-VTD, VRD ve VTD rejimlerinin progresyonsuz sağ kalım üzerinde daha etkili olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmaların bir kısmında konsolidasyon tedavisinin progresyonsuz sağ kalımı artırdığı görülürken bazı çalışmalarda da idame lenolidomid tedavisine üstün olmadığı görülmüştür. Bu yüzden konsolidasyon tedavisi hakkında kesin bir öneri yoktur[36, 42].

2.1.7.4. İdame Tedavi

MM'da yeni tedavi seçeneklerine rağmen tam olarak kür sağlanan bir hastalık olmadığından OKHN sonrasında nüksü geciktirmek, progresyonsuz sağ kalımı ve ortalama yaşam süresini artırmak amacıyla idame tedavi başlanır. Lenalidomidin yapılan çalışmalarda progresyonsuz sağ kalımı ve ortalama yaşam süresini artırdığı görülmüştür. Lenalidomid hastalık progresyonuna kadar idame tedavide standart tedavi olarak kullanılmaktadır[42]. Bunu yanında lenalidomidin ikinci bir maligniteye sebep olduğu bilindiğinden hastalar yakın takip edilmelidirler ve bilgilendirilmelidirler. Lenalidomide alternatif olarak yüksek sitogenetik riskli hastalarda bortezomib de kullanılmaktadır[43].

2.1.7.5. Transplantasyona Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi

Yaş, performans skoru ve organ fonksiyonlarının yeterli olmaması sebebiyle OKHN uygun olmayan MM'lu hastalarda ilk tercih edilen tedavi rejimi VRD rejimidir. Bunun yanında böbrek yetmezliği olanlarda VCD ve VTD de tercih edilebilmektedir. VRD rejimi 8-12 kür verildikten sonra idame tedavi olarak lenalidomid ile devam edilir[39].

Bunun yanı sıra OKHN yapılamayan hastalarda diğer bir tedavi seçeneği olarak bortezomib melfalan prednizolon VMP, dara-VMP veya dara-VR de

kullanılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda daratumumab eklenen rejimin ölüm riskini azalttığı ve progresyonsuz sağ kalım arttırdığı gösterilmiştir. İdame tedavi olarak da daratumumab ile devam edilebilmektedir[23]

Ek olarak 75 yaş üstü komorbid hastalığı olanlarda veya performans skoru düşük olan hastalarda üçlü tedavi yerine dozu azaltılmış ikili tedavi de uygulanabilir. İkili tedavi olarak lenalidomid deksematazon (RD) veya bortezomid deksematazon (VD) rejimlerinden biri tercih edilebilir. İdame tedavi olarak lenalidomid ile devam edilir[23].

2.1.7.6. Nüks veya Dirençli Hastalarda Tedavi

MM'da sürekli yeni tedaviler geliştirilmesine rağmen tamamen kür sağlanamayan er ya da geç nüks olan bir hastalıktır. Laboratuvar, klinik ve radyolojik bulgulara göre nüks kriterleri belirlenir[44].

Nüks/ reflakter hastalarda tedavi seçimleri hastalığın risk durumuna, daha önceden ilacı kullanıp kullanmamasına, ilacın yan etkilerine, hastanın yaşına, performans durumuna, renal fonksiyonlara ve klinisyenin tecrübelerine göre belirlenir[44, 45].

Nüks/reflakter hastalık tedavisinde önceki tedavinin verilmesi tedaviye direncin artmasına neden olmaktadır ve bu nedenle tedavide üçlü ya da dörtlü tedavi şeklinde en az bir etken ilacın değiştirilmesi ile yeni rejim verilmesi önerilmektedir[23, 46].

Daha önce bortezomib kullanılmayan nüks olan hastalarda Bortezomib içeren rejimler VRD, VTD, VCD kullanılabilir. Bortezomib sonrası nüks olan hastalarda aynı gruptan başka ilaçlar (karfilzomib veya iksaxomib) çapraz direnç olmaması nedeniyle tercih edilebilir. Aynı şekilde lenalidomid yerine de aynı gruptan pomalidomid veya monoklonal antikor olan daratumumab da tercih edilebilir[42].

Daratumumab, Pomalidomid, deksematazon (DPD), Pomalidomid deksematazon (PD), karfilzomid lenalidomid deksematazon (KRD), karfilzomib deksematazon (KD), daratumumab bortezomib deksematazon (Dara VD), Daratumumab lenalidomid deksematazon (Dara RD), İksazomib lenalidomid deksematazon (İRD), elotuzumab lenalidomid deksematazon (Elo RD), selinexor deksematazon tedavi rejimleri etkinliği çeşitli faz 2 ve faz3 çalışmalar ile kanıtlanmıştır ve hastanın önceki ilaçlara direnç

durumuna, hastanın performansına, ilaç yan etkilerine göre tercih edilebilmektedir[47, 48].

2.1.7.7. Destek Tedavileri

Multipl miyelomda hastalığın komplikasyonlarına ve kullanılan ilaçların yan etkilerine yönelik destek tedavi antitümöral tedavi kadar önem arz eder[27].

Destek tedavisinin başında iskelet lezyonlarına yönelik kalsitonin ve bifosfonat yer alır. Bu tedaviler sayesinde osteoklastik kemik rezorpsiyonu azaltılır, hiperkalsemi azalır, hasta performansı artırılır, kemik ile ilgili komplikasyonların azalması ile kemik ağrıları da azalır. Ayrıca iskelet sistemine destek amaçlı etkinliği ispatlanmamış olmasına rağmen D vitamini, kalsiyum, florid de kullanılabilir[24, 27].

Hiperkalseminin azaltılması amacıyla bifosfonatlar, kalsitonin, glukortikoid tedavi, hidrasyon, natriürezis ve dirençli ve çok yüksek değerlerde hemodiyaliz kullanılabilir[49].

Ağrı tedavisinde basamaklı ağrı tedavisi uygulanır. Analjeziklere ve kemoterapi kemik lezyonlarına bağlı ağrıda etkilidirler ve nonstreoid antiinflamatuvar ilaç seçiminde renal fonksiyonlar yakından takip edilmelidir. Ayrıca kemik ağrılarında lokalize lezyonlara radyoterapide (RT) uygulanabilir[50].

Nöropati hastalığa ve M proteinine bağlı ortaya çıkabileceği gibi bortezomib ve talidomid gibi ilaçlara bağlıda gelişebilir. Nörolojik semptomlar gelişen hastalarda acil MRG çekilir ve palyasyon amacıyla RT uygulanabilir. İlaça bağlı nöropatide yeni tedaviye geçilebileceği gibi doz azaltılması da yapılabilir. Destek tedavisi olarak fizik tedavi, trisiklik antidepresanlar ve gabapentin, pregabalin gibi antikonvülsanlar kullanılabilir[24, 50].

MM'da mortalitenin en önemli sebebi enfeksiyonlardır. Enfeksiyonları önlenmesi amacıyla bazı hastalarda antibiyotik profilaksisi, G-CSF, intravenöz immünglobülin, bortezomib kullanan hastalarda zona profilaksisi amacıyla asiklovir, pnömosistit pnömonisi önlemek amacıyla kotrimaksazol kullanılabilir. Ve tanı anında bir kez pnömokok aşısı ve her yıl grip aşısı önerilmektedir[49].

MM'da tromboemboli riski monoklonal gammopatiye, immobiliteye, kullanılan kemoteraplere ve ilaçlara bağı olarak artar. Profilaksi olarak risk durumuna göre asetilsalisik asit, düşük moleküler heparin veya warfarin kullanılmaktadır[51].

Anemi MM'da en sık görülen laboratuvar bulgularından biri olup eritrosit süspansiyonu destek amaçlı kullanılabilir. Bunun yanında anemi etiyojisine yönelik demir, folat, b12 ile desteklenmelidir[27].

MM'da renal yetmezliği iatrejonik olarak progrese olmasını önlemek amacıyla hidrasyon yapılmalıdır ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır[27]. Serbest hafif zincirleri azaltmak amacıyla plazmaferez kullanılabilir. Bunun yanında bortezomib bazlı kemoterapilerle serbest hafif zincirlerin azaltarak renal tübülde daha fazla hasar olması önlenmiş olur[49].

2.1.8. Tedaviye Yanıt Değerlendirme

Uluslararası miyelom çalışma grubu (IMWG) tarafından MM'da tedaviye yanıt kriterleri belirlenmiştir[23].

Mükemmel tam yanıt;

- Tam yanıt kriterleriyle beraber aşağıdaki maddelerin olması
- Hafif zincir oranının normal olması
- Kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin immün histokimyasal yöntemlerle olmadığının ispatlanması

Tam yanıt;

- İdrar ve serumda İmmünfiksasyon elektroforezin negatif olduğunun ispatlanması
- Kemik iliğinde monoklonal plazma hücre oranının %5 den az olması
- Plazmasitomun tedaviyle tamamen ortadan kalkması

Çok iyi kısmi yanıt;

- M proteinin idrar ve serum elektroforezi ile saptanmamasına rağmen immünfiksasyon elektroforezi ile gösterilmesi veya

- Serum M proteininde %90 veya üzerinde azalma olmasına ilaveten 24 saatlik idrarda M proteinin 100 mg'ın altında olması

Kısmi yanıt;

- Serum M proteininde azalmanın \geq %50 olması ve 24 saatlik idrarda M proteinindeki azalmanın \geq %90 olması veya 200 mg dan az olması veya
- M proteinin ölçülememesi durumunda serbest ve çözülmemiş hafif zincir arasındaki farkın %50 ve üzerinde azalması veya
- Hem serbest hafif zincir hem de M proteini ölçülemiyorsa kemik iliğindeki klonal plazma hücre sayısının %30 üzerinde olması şartıyla plazma hücre oranındaki azalmanın \geq %50 olması ve
- Bu kriterlere ilaveten tedavi öncesinde plazmositom olanlarda plazmasitomdaki küçülmenin \geq %50 olması

Durağan stabil hastalık;

- Mükemmel tam yanıt, tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerini olmaması

Progresif hastalık; Daha önce tedaviye verilen en iyi cevaba oranla aşağıdaki kriterlerden herhangi birindeki artışın \geq %25 olması

- Serum M proteinindeki artışın \geq 0,5 g/dL olması veya
- 24 saatlik idrar M proteinindeki artışın \geq 200 mg olması veya
- M proteini ölçülememesi durumunda serbest hafif zincirleri arasındaki fark artışının \geq 10 mg/dl olması veya
- Kemik iliğindeki klonal plazma hücre sayısındaki artışın \geq %10 olması veya
- Yeni kemik lezyonları veya plazmasitomlarının ortaya çıkması veya var olan kemik lezyonlarının ve plazmasitomların büyümesi
- Yeni gelişen hiperkalsemi olması (albümüne göre düzeltilmiş serum kalsiyumu \geq 11,5 mg/dl)

Klinik nüks; pratikte isteğe bağlı olarak kullanılır ve progresyon veya progresyonsuz sağ kalım hakkında bilgi vermez. Bir veya birden fazla kriterin olması gerekir;

- Osteoporotik kırıklar haricinde yeni kemik lezyonları veya yeni plazmasitomların olması
- Mevcut olan plazmasitom veya kemik lezyonlarının büyümesi
- Albümine gör düzeltilmiş serum kalsiyumun >11,5 mg/dl olması
- Diğer sebepler ekarte edilmek şartıyla anemi olması
- Serum kreatininde tedavi öncesindeki değere göre artması

Tam yanıtlı hastada nüks; kriterlerden herhangi birinin olması

- Serum veya idrarda M proteinin tekrardan saptanması
- Kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin \geq %5 olması
- Klinik relaps kriterlerinden herhangi birinin saptanması



3. MATERYAL METOD

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma MM tanısı ile takip edilmiş olan hastalarda sitogenetik faktörlerin sıklığını ve bu sitogenetik faktörlerin ortalama yaşam süresi ve progresyonsuz yaşam süresi üzerindeki etkilerini inceleyen tek merkezli, müdahalesiz, retrospektif, gözlemsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Zamanı

Bu araştırma Ocak 2010 ve Ocak 2020 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Şahinur Dedeman Kök Hücre Nakli ve Tedavi Merkezi'nde takip edilen OKHN yapılmış erişkin MM'lu hastalar ile yapıldı. Araştırma verileri hastanenin arşivinden ve veri tabanından toplandı.

3.3. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşın üzerinde ve 80 yaşın altında olması
- Multipl miyelom tanısı almış olması
- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde takip edilmesi, takiplerine devam etmesi ve takip bilgilerinin tam olması
- Multipl miyelom hastası olup hastalığa yönelik sitogenetik testlerinin yapılmış olmasıdır.

3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Onay Tarihi: 24/03/2021, Karar No: 2021/228).

3.5. Araştırmanın Yöntemi

Hastane veri tabanındaki ve arşivdeki dosyalardan kriterlere uyan hastaların tanı tarihleri, demografik verileri, extramedüller tutulum olup olmaması, ilk tanıdaki sitogenetik test sonuçları, laboratuvar değerleri (β 2 mikroglobülin, albümin, LDH) ve radyolojik veriler incelenmiştir. Hastaların tanı anında bakılan β 2 mikroglobülin, albümin, LDH ve sitogenetik faktörlere göre R-ISS evreleri belirlendi. Bunun yanında hastaların OKHN bilgileri, nakil öncesi ve sonrasında aldığı KT'ler, nakil sonrasındaki progresyon durumları, sağ olup olmaması bilgileri de toplandı ve bütün veriler araştırma veritabanına kaydedildi.

3.6. İstatiksel Analiz

Olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, II, USA) 22.0 Windows paket programı kullanıldı. Betimsel istatistikler ortalama, sapma, frekans ve yüzde değerleri ile verilmiştir. Sağkalım düzeylerine göre hasta özelliklerinin incelenmesi amacı ile ki-kare analizi yapılmıştır. Hastaların PFS ve OS ölçümlerinin hasta özelliklerine göre ilişkilerinin incelenmesi için Mann Whitney U testi ve Kruskall Wallis testi uygulanmıştır. Hastaların PFS ve OS sürelerinin kendi arasındaki ilişkilerinin belirlenmesi amacı ile Spearman korelasyon testi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların %41,1'nin kadın ve %58,9'nun erkek olduğu görülmüştür. Hastaların %20'si R-ISS evre 1, %55,6'sı evre 2 ve %24,4 ise evre 3 olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %40'da extramedüller tutulumun olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %45,6'nın sağ ve %54,4'nün exitus olduğu görülmüştür.

Hastaların %2,2'sinde t(11,14) (2 hasta), %5,6'sında t(4,14) (5 hasta), %4,4'ünde del(13q) (4 hasta), %4,4'ünde del(17p) (4 hasta) sitogenetik anomalisi olduğu tespit edilmiştir.

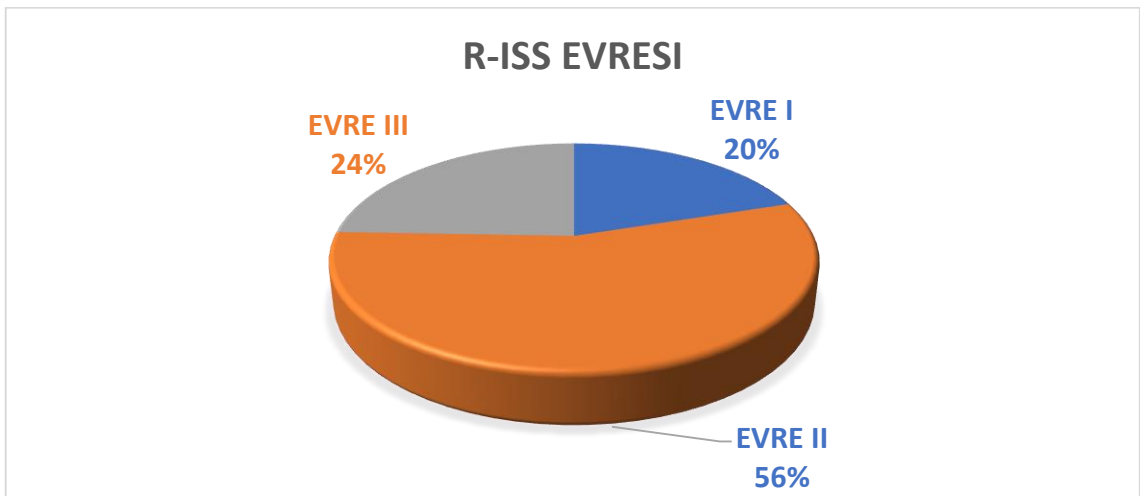
1 hastada t(11;14) ve t(4;14), 1 hastada t(4;14) ve del(17p), 1 hastada del(17p) ve del (13q) sitogenetik anomalisi aynı anda görülmüştür.

Tablo 10. Hastaların Genel Özellikleri

		N	%
Hastanın cinsiyeti	Kadın	37	41,1%
	Erkek	53	58,9%
R-ISS evre	I	18	20,0%
	II	50	55,6%
	III	22	24,4%
Extramedüller tutulum varlığı	Var	36	40,0%
	Yok	54	60,0%
Hastanın sağ olup olmaması	Sağ	41	45,6%
	Ölü	49	54,4%
t(11,14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	2	2,2%
	Negatif	88	97,8%
t(4,14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	5	5,6%
	Negatif	85	94,4%
Del(13q) sitogenetik anomalisi	Pozitif	4	4,4%
	Negatif	86	95,6%
Del(17p) sitogenetik anomalisi	Pozitif	4	4,4%
	Negatif	86	95,6%

Hastaların sağkalım süreleri incelendiğinde ilk 24 ayda sağkalım oranının %85,6, ilk 36 ayda %71,1, ilk 48 ayda %52,2 ve ilk 60 ayda %35,6 olduğu belirlenmiştir.

Hastaların %13,3'ünde (12 hasta) herhangi bir sitogenetik anomalisi pozitif olduğu görülmüştür. Hastaların %8,9'da t(4,14) veya del(17p) anomalilerinden herhangi birinin pozitif olduğu görülmüştür. Hastaların %6,7'de t(11,14) veya del(13q) anomaliklerinden herhangi birinin pozitif olduğu görülmüştür.



Şekil 1. Hastaların R-ISS evresi dağılımı

Tablo 11. Hastaların Diğer Özellikleri

		N	%
ilk 24 ay sağkalım	var	77	85,6%
	yok	13	14,4%
ilk 36 ay sağkalım	var	64	71,1%
	yok	26	28,9%
ilk 48 ay sağkalım	var	47	52,2%
	yok	43	47,8%
ilk 60 ay sağkalım	var	32	35,6%
	yok	58	64,4%
Herhangi bir sitogenetik anomali	yok	78	86,7%
	var	12	13,3%
t(4,14) veya del(17p) herhangi biri	yok	82	91,1%
	var	8	8,9%
t(11,14) veya del(13q) herhangi biri	yok	84	93,3%
	var	6	6,7%

Hastaların tanı yaşlarının ortalama $57,28 \pm 8,45$ olduğu görülmüştür. Hastalarda PFS'nin ortalama $29,28 \pm 23,88$ ay olduğu ve OS'nin de ortalama $50,89 \pm 25,56$ ay olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 12. Hasta Ölçümlerinin İncelenmesi

Ölçüm	X±s.s.
Hastanın Tanı Anındaki Yaşı	$57,28 \pm 8,45$
Progresyonsuz Sağkalım(ay)	$29,28 \pm 23,88$
Toplam Sağkalım (ay)	$50,89 \pm 25,56$

Tablo 13. Toplam Sağkalım (OS) ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hasta Özellikleri		Toplam Sağkalım X±s.s.(ay)	p
Extramedüller tutulum varlığı	Var	$55,53 \pm 23,44$	0,01*
	Yok	$47,80 \pm 26,63$	
t(11,14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	$45,00 \pm 29,70$	0,12
	Negatif	$51,02 \pm 25,64$	
t(4,14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	$45,80 \pm 20,56$	0,11
	Negatif	$51,19 \pm 25,89$	
Del(13q) sitogenetik anomalisi	Pozitif	$36,25 \pm 19,87$	0,02*
	Negatif	$51,57 \pm 25,68$	
Del(17p) sitogenetik anomalisi	Pozitif	$30,25 \pm 26,6$	0,01*
	Negatif	$51,85 \pm 25,26$	

**Mann Wihtney U testi yapılmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

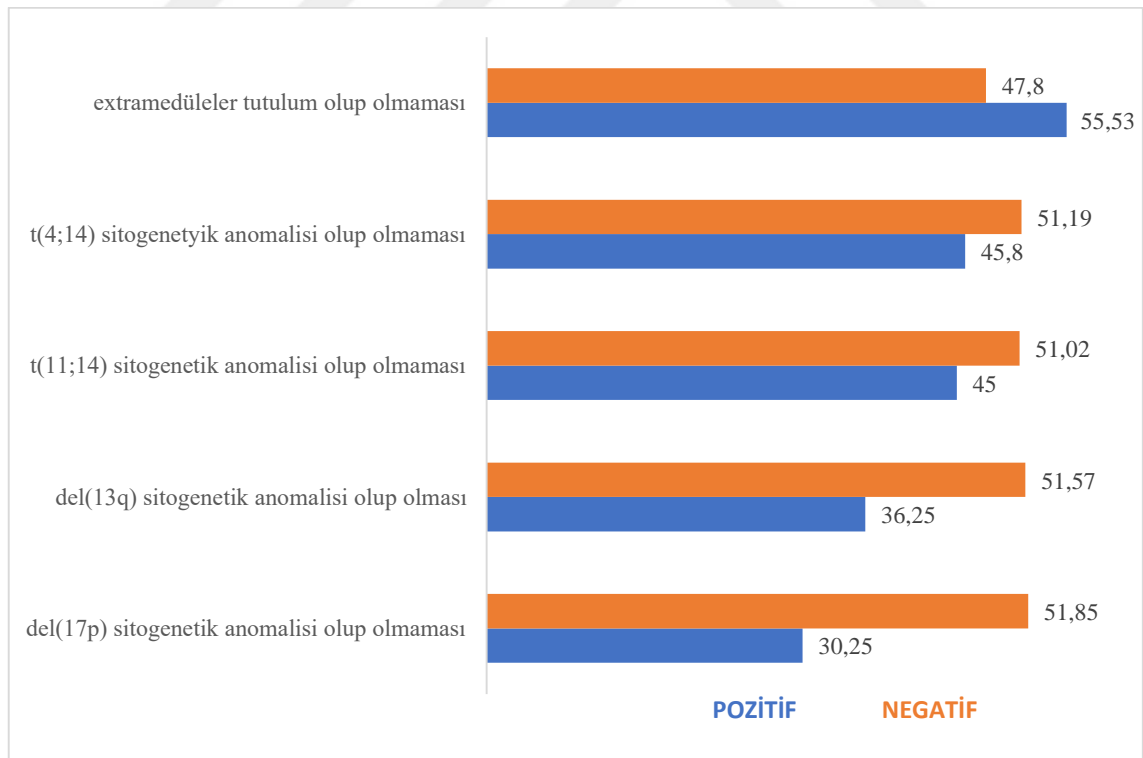
Hastalarda extramedüller tutulum varlığının OS'yi anlamlı şekilde etkilediği tespit edilmiştir. OS'nin extramedüller tutulum varlığı olan hastalarda daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür (p=0,01)

Hastalarda t(11,14) sitogenetik anomalisinin olup olmaması durumunun OS'yi anlamlı şekilde etkilemediği tespit edilmiştir(p=0,12).

Hastalarda t(4,14) sitogenetik anomalisinin olup olmaması durumunun OS'yi anlamlı şekilde etkilemediği tespit edilmiştir(p=0,11).

Hastalarda del(13q) sitogenetik anomalisinin olup olmaması durumunun OS'yi anlamlı düzeyde etkilediği, del(13q) sitogenetik anomalisi olan hastalarda OS'nin daha kısa olduğu görülmüştür (p=0,02).

Hastalarda del(17p) sitogenetik anomalisinin olup olmaması durumunun OS'yi anlamlı düzeyde etkilediği, del(17p) sitogenetik anomalisi olan hastalarda OS'nin daha kısa olduğu görülmüştür (p=0,01).



Şekil 2. Toplam Sağkalım (OS) ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 14. Toplam Sağkalım (OS) ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

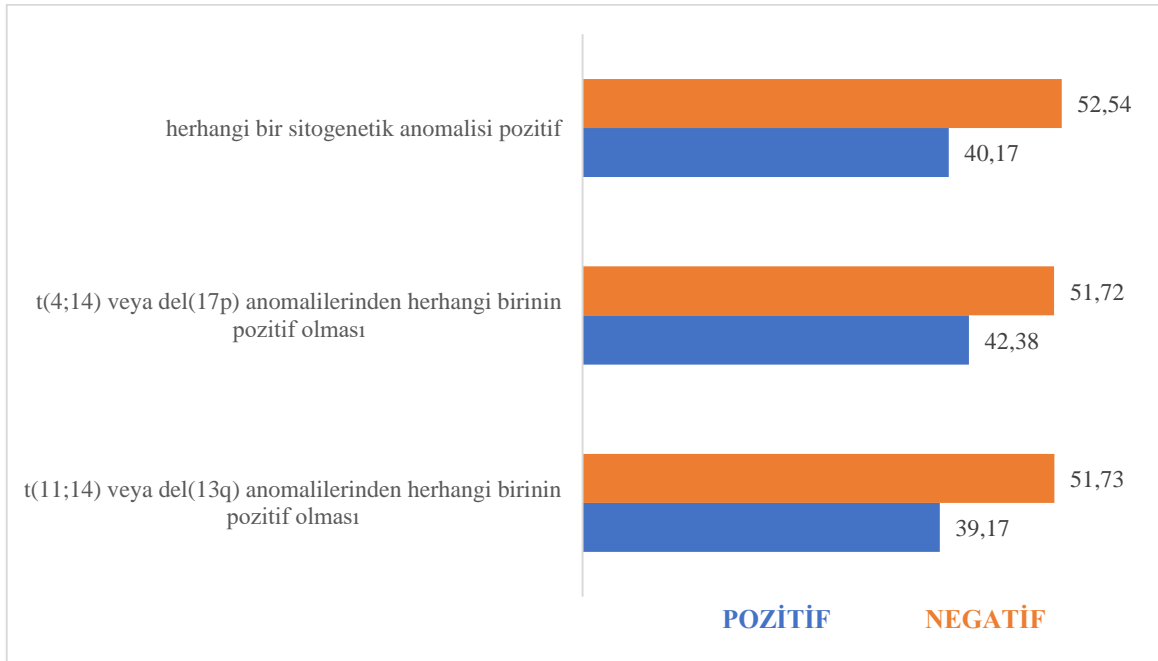
Hasta Özellikleri		OS	p
		x±s.s.(ay)	
Herhangi bir sitogenetik anomali	Yok	52,54±25,92	0,04*
	Var	40,17±20,94	
t(4,14) veya del(17p) herhangi biri	yok	51,72±25,82	0,03*
	var	42,38±22,28	
t(11,14) veya del(13q) herhangi biri	yok	51,73±25,76	0,01*
	var	39,17±20,83	

**Mann Wihtney U testi yapılmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Herhangi bir sitogenetik anomali pozitif olmasının OS'yi anlamlı düzeyde etkilediği, herhangi bir sitogenetik anomali pozitif olan hastalarda OS'nin daha kısa olduğu görülmüştür (p=0,04).

Çalışmada t(4,14) veya del(17p) sitogenetik anomalilerinden herhangi birinin pozitif olmasının OS'yi anlamlı düzeyde etkilediği, t(4,14) veya del(17p) anomalilerinden herhangi biri pozitif olan hastalarda OS'nin daha kısa olduğu görülmüştür (p=0,03).

Çalışmada t(11,14) veya del(13q) anomalilerinden herhangi birinin pozitif olmasının OS'yi anlamlı düzeyde etkilediği, t(11,14) veya del(13q) anomalilerinden herhangi biri pozitif olan hastalarda OS'nin daha kısa olduğu görülmüştür (p=0,01).



Şekil 3. Toplam Sağkalım (OS) ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

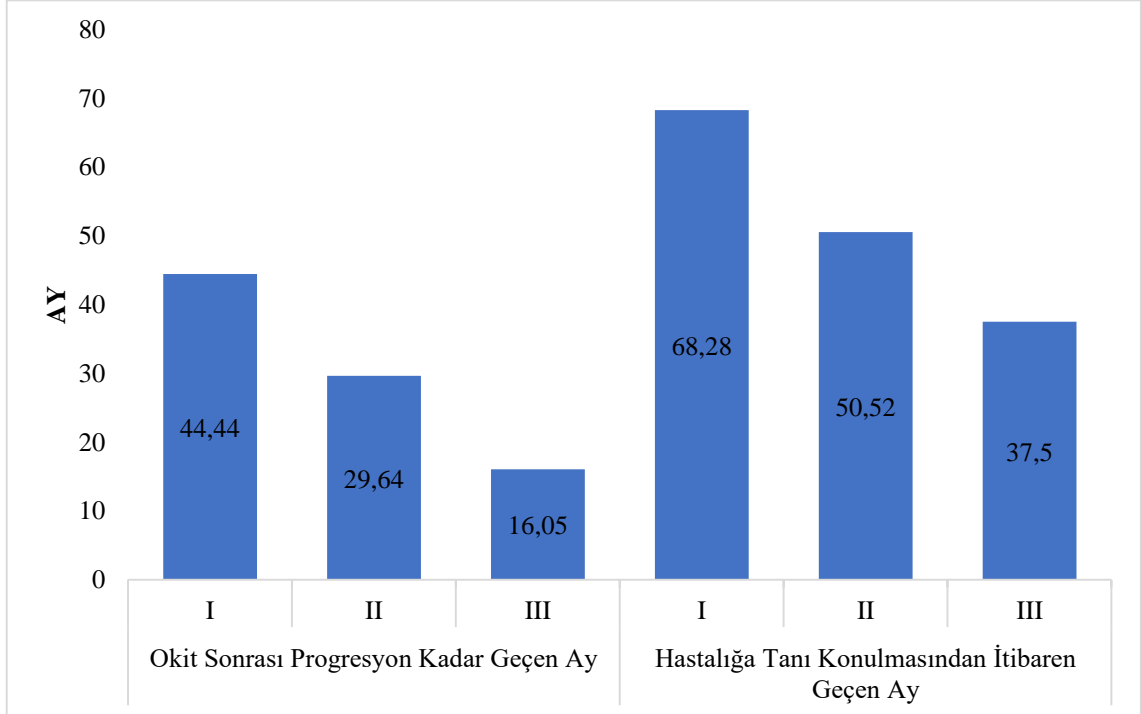
Tablo 15. Evrelere Göre PFS ve OS Ölçümlerinin İncelenmesi

Ölçüm	R-ISS	n	X±s.s.(ay)	p	fark
PFS	I	18	44,44±21,50	0,01*	I>II, III (p=0,01)
	II	50	29,64±25,00		
	III	22	16,05±14,27		
OS	I	18	68,28±16,51	0,01*	I, II>III (p=0,01)
	II	50	50,52±26,18		
	III	22	37,50±22,81		

**Kruskall Wallis testi yapılmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Çalışmada hastalığın evrelerine göre PFS'nin farklı olduğu farkın nedenin evre 1 hastalarında belirlenen PFS'nin evre 2 ve 3 hastalarına göre daha uzun olduğu görülmüştür (p=0,01)

Çalışmada hastalığın evrelerine göre OS'nin farklı olduğu farkın nedenin evre 1 ve 2 hastalarında belirlenen OS'nin evre 3 hastalarına göre daha uzun olduğu görülmüştür (p=0,01)



Şekil 4. Evrelere Göre PFS ve OS Ölçümlerinin İncelenmesi

Tablo 16. Hasta Özelliklerine Göre PFS'nin Karşılaştırılması

Hasta özelliği	PFS		p
		X±s.s.(ay)	
Extramedüller tutulum varlığı	Var	34,83±23,31	0,03*
	Yok	25,57±23,75	
t(11,14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	26,00±32,53	0,26
	Negatif	29,35±23,90	
t(4,14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	30,80±19,19	0,59
	Negatif	29,19±24,22	
Del(13q) sitogenetik anomalisi	Pozitif	11,25±6,4,	0,01*
	Negatif	30,12±24,08	
Del(17p) sitogenetik anomalisi	Pozitif	18,25±21,67	0,04*
	Negatif	29,79±23,97	

**Mann Wihtney U testi yapılmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

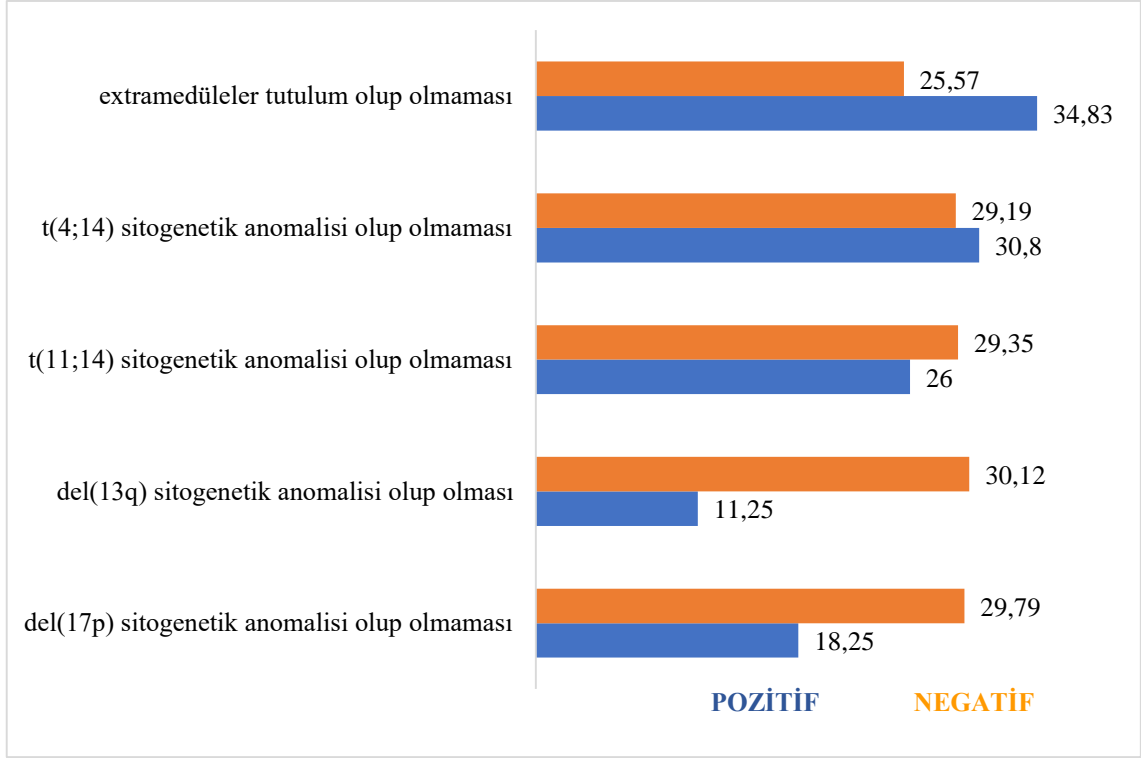
Hastalarda extramedüller tutulum varlığının PFS'yi anlamlı şekilde etkilediği tespit edilmiştir. PFS'nin extramedüller tutulum varlığı olan hastalarda daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür (p=0,0)

Hastalarda t(11;14) sitogenetik anomalisinin olup olmaması durumunun PFS'ye anlamlı şekilde etkilemediği tespit edilmiştir(p=0,26).

Hastalarda t(4;14) sitogenetik anomalisinin olup olmaması durumunun PFS'ye anlamlı şekilde etkilemediği tespit edilmiştir(p=0,59).

Hastalarda del(13q) sitogenetik anomalisinin olup olmaması durumunun PFS'yi anlamlı düzeyde etkilediği, del(13q) sitogenetik anomalisi olan hastalarda PFS'nin daha kısa olduğu görülmüştür (p=0,01).

Hastalarda del(17p) sitogenetik anomalisinin olup olmaması durumunun PFS'yi anlamlı düzeyde etkilediği, del(17p) sitogenetik anomalisi olan hastalarda PFS'nin daha kısa olduğu görülmüştür (p=0,04).



Şekil 5. Hasta Özelliklerine Göre PFS'nin Karşılaştırılması

Tablo 17. Hasta Özelliklerine Göre PFS'nin Karşılaştırılması

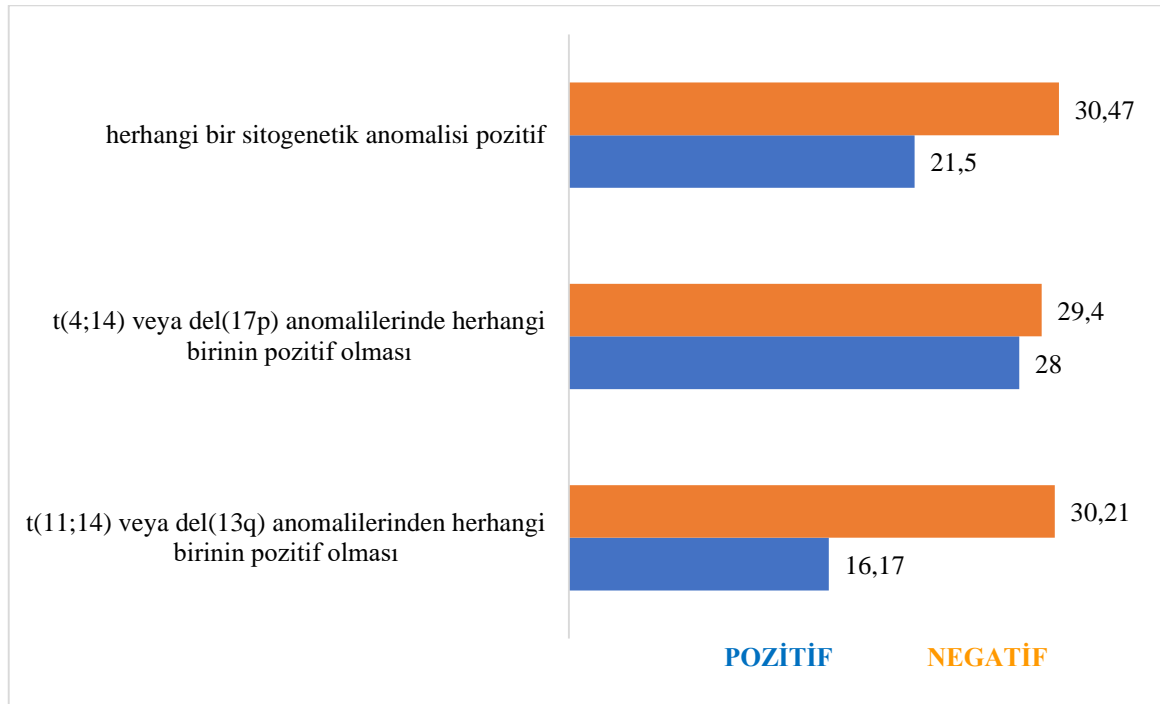
Hasta Özellikleri		PFS x±s.s.(ay)	p
Herhangi bir sitogenetik anomali	Yok	30,47±24,46	0,02*
	Var	21,5±18,69	
t(4,14) veya del(17p) anomalilerinde herhangi biri	Yok	29,4±24,36	0,53
	Var	28,00±19,55	
t(11,14) veya del(13q) anomalilerinden herhangi biri	Yok	30,21±24,09	0,01*
	Var	16,17±17,15	

**Mann Wihtney U testi yapılmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Herhangi bir sitogenetik anomalisi pozitif olma durumunun PFS'yi anlamlı düzeyde etkilediği, herhangi bir sitogenetik anomalisi pozitif olan hastalarda PFS'nin daha kısa olduğu görülmüştür (p=0,02).

Çalışmada t(4;14) veya del(17p) anomalilerinden herhangi birinin pozitif olma durumunun PFS'ye anlamlı düzeyde etki etmediği tespit edilmiştir (p=0,53).

Çalışmada t(11;14) veya del(13q) anomalilerinden herhangi birinin pozitif olma durumunun PFS'ye anlamlı düzeyde etkilediği, Çalışmada t(11;14) veya del(13q) anomalilerinden herhangi biri pozitif olan hastalarda PFS'nin daha kısa olduğu görülmüştür (p=0,01).



Şekil 6. Hasta Özelliklerine Göre PFS'nin Karşılaştırılması

Tablo 18. OS ve PFS Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Ölçüm		PFS
OS	r	0,85*
	p	0,01
	n	90

**Spearman Korelasyon testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

Çalışmada OS ve PFS arasında pozitif düzeyde ve çok yüksek düzeyde anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. OS yüksek olan hastalarda PFS'nin de yüksek olacağı görülmüştür (r=0,85, p=0,01)

Tablo 19. Sağkalım Düzeyine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Faktörler		Hastanın sağ olup olmaması				p
		Sağ		Ölü		
		n	%	n	%	
Extramedüller tutulum varlığı	Var	20	48,8%	16	32,7%	0,04*
	Yok	21	51,2%	33	67,3%	
t(11;14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	0	0,0%	2	4,1%	0,16
	Negatif	41	100,0%	47	95,9%	
t(4;14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	2	4,9%	3	6,1%	0,35
	Negatif	39	95,1%	46	93,9%	
Del(13q) sitogenetik anomalisi	Pozitif	0	0,0%	4	8,2%	0,11
	Negatif	41	100,0%	45	91,8%	
Del(17p) sitogenetik anomalisi	Pozitif	1	2,4%	3	6,1%	0,23
	Negatif	40	97,6%	46	93,9%	

**Kikare testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Extramedüller tutulum varlığının sağkalım üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Sağ kalan hastalarda Extramedüller tutulum varlığı görülme oranının daha yüksek olduğu (%48,8) tespit edilmiştir(p=0,04).

Hastada t(11;14) sitogenetik anomalisinin olup olmaması durumunun sağ kalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir(p=0,16).

Hastada t(4;14) sitogenetik anomalisinin olup olmaması durumunun sağ kalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir(p=0,35).

Hastada del(13q) sitogenetik anomalisinin olup olmaması durumunun sağ kalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir(p=0,11).

Hastada del(17p) sitogenetik anomalisinin olup olmaması durumunun sağ kalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir(p=0,23).

Tüm anomaliler için anomali görülen hasta sayının az olması bu farksızlığa neden olmuş olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 20. Sağkalım Düzeyine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Anomali		Hastanın Sağ Olup Olmaması				P
		Sağ		Ölü		
		n	%	n	%	
Herhangi bir sitogenetik anomali pozitif olması	Yok	38	92,7%	40	81,6%	0,03*
	Var	3	7,3%	9	18,4%	
t(4,14) veya del(17p) herhangi birini pozitif olması	Yok	38	92,7%	44	89,8%	0,25
	Var	3	7,3%	5	10,2%	
t(11,14) veya del(13q) herhangi birinin pozitif olması	Yok	41	100,0%	43	87,8%	0,04*
	Var	0	0,0%	6	12,2%	

**Kikare testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Herhangi bir sitogenetik anomali pozitif olma durumunun sağkalım üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Herhangi bir sitogenetik anomalisi pozitif olanlarda exitus görülme oranının daha yüksek olduğu (%18,4) tespit edilmiştir(p=0,03).

Hastada t(4;14) veya del(17p) sitogenetik anomalisinin herhangi birinin olup olmaması durumunun sağ kalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir(p=0,25).

Hastalarda t(11;14) veya del(13q) sitogenetik anomalilerinden herhangi birinin varlığının sağ kalım üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Çalışmada t(11;14) veya del(13q) anomalilerinde herhangi birinin pozitif olduğu hastalarda exitus görülme oranının daha yüksek olduğu (%12,2) tespit edilmiştir(p=0,04).

Tablo 21. İlk 24 Ayda Sağkalım Düzeyine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Anomali		ilk 24 ay sağ kalım				P
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
t(11,14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	2	2,6%	0	0,0%	0,42
	Negatif	75	97,4%	13	100,0%	
t(4,14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	4	5,2%	1	7,7%	0,38
	Negatif	73	94,8%	12	92,3%	
Del(13q) sitogenetik anomalisi	Pozitif	4	5,2%	0	0,0%	0,18
	Negatif	73	94,8%	13	100,0%	
Del(17p) sitogenetik anomalisi	Pozitif	2	2,6%	2	15,4%	0,04*
	Negatif	75	97,4%	11	84,6%	
Herhangi bir sitogenetik anomali	Yok	67	87,0%	11	84,6%	0,43
	Var	10	13,0%	2	15,4%	
t(4,14) veya del(17p) herhangi biri	Yok	71	92,2%	11	84,6%	0,23
	Var	6	7,8%	2	15,4%	
t(11,14) veya del(13q) herhangi biri	Yok	71	92,2%	13	100,0%	0,11
	Var	6	7,8%	0	0,0%	

**Kikare testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Hastalarda t(11,14), t(4,14), del(13q), Tüm anomalilerden herhangi biri, t(4,14) veya del(17p)'den herhangi biri ve t(11,14) veya del(13q)' den herhangi birinin olma durumlarının ilk 24 ayda sağ kalım düzeyine anlamlı şekilde etki etmediği tespit edilmiştir(p>0,05).

Hastalarda del(17p) sitogenetik anomalisinin olma durumunun ilk 24 ayda sağ kalım düzeyine etki ettiği ve del(17p) sitogenetik anomalisi olan hastaların ilk 24 ayda sağ kalım düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür(p=0,04).

Tablo 22. İlk 36 Ayda Sağkalım Düzeyine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Anomali		İlk 36 Ay Sağ Kalım				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
t(11,14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	1	1,6%	1	3,8%	0,58
	Negatif	63	98,4%	25	96,2%	
t(4,14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	4	6,3%	1	3,8%	0,33
	Negatif	60	93,8%	25	96,2%	
Del(13q) sitogenetik anomalisi	Pozitif	1	1,6%	3	11,5%	0,04*
	Negatif	63	98,4%	23	88,5%	
Del(17p) sitogenetik anomalisi	Pozitif	1	1,6%	3	11,5%	0,04*
	Negatif	63	98,4%	23	88,5%	
Herhangi bir sitogenetik anomali	Yok	58	90,6%	20	76,9%	0,02*
	Var	6	9,4%	6	23,1%	
t(4,14) veya del(17p) herhangi biri	Yok	59	92,2%	23	88,5%	0,36
	Var	5	7,8%	3	11,5%	
t(11,14) veya del(13q) herhangi biri	Yok	62	96,9%	22	84,6%	0,06
	Var	2	3,1%	4	15,4%	

**Kikare testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Hastalarda t(11,14), t(4,14), t(4,14) veya del(17p) en az biri ve t(11,14) veya del(13q) en az birinin olma durumlarının ilk 36 ayda sağ kalım düzeyine anlamlı şekilde etki etmediği tespit edilmiştir(p>0,05).

Hastalarda del(13q) sitogenetik anomalisinin olma durumunun ilk 36 ayda sağ kalım düzeyine etki ettiği ve del(13q) sitogenetik anomalisi olan hastaların ilk 36 ayda sağ kalım düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür(p=0,04).

Hastada del(17p) sitogenetik anomalisinin olma durumunun ilk 36 ayda sağ kalım düzeyine etki ettiği ve del(17p) sitogenetik anomalisi olan hastaların ilk 36 ayda sağ kalım düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür(p=0,04).

Hastalarda herhangi bir sitogenetik anomalinin olması durumunun ilk 36 ayda sağ kalım düzeyine etki ettiği ve herhangi bir sitogenetik anomalisi olan hastaların ilk 36 ayda sağ kalım düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür(p=0,02).

Tablo 23. İlk 48 Ayda Sağkalım Düzeyine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Anomali		ilk 48 ay sağ kalım				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
t(11;14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	1	2,1%	1	2,3%	0,78
	Negatif	46	97,9%	42	97,7%	
t(4;14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	4	8,5%	1	2,3%	0,09
	Negatif	43	91,5%	42	97,7%	
Del(13q) sitogenetik anomalisi	Pozitif	1	2,1%	3	7,0%	0,11
	Negatif	46	97,9%	40	93,0%	
Del(17p) sitogenetik anomalisi	Pozitif	1	2,1%	3	7,0%	0,13
	Negatif	46	97,9%	40	93,0%	
Herhangi bir sitogenetik anomali	Yok	41	87,2%	37	86,0%	0,32
	Var	6	12,8%	6	14,0%	
t(4;14) veya del(17p) herhangi biri	Yok	42	89,4%	40	93,0%	0,34
	Var	5	10,6%	3	7,0%	
t(11;14) veya del(13q) herhangi biri	Yok	45	95,7%	39	90,7%	0,21
	Var	2	4,3%	4	9,3%	

**Kikare testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Hastalarda t(11;14), t(4;14), del(13q), del(17p), Tüm anomalilerden en az biri, t(4;14) veya del(17q) en az biri ve t(11;14) veya del(13q) en az birinin olma durumlarının ilk 48 ayda sağ kalım düzeyine anlamlı şekilde etki etmediği tespit edilmiştir(p>0,05).

Tablo 24. İlk 60 Ayda Sağkalım Düzeyine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Anomali		İlk 60 Ay Sağ Kalım				P
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
t(11;14) sitogenetik anomalisi	Pozitif	1	3,1%	1	1,7%	0,63
	Negatif	31	96,9%	57	98,3%	
t(4;4) sitogenetik anomalisi	Pozitif	1	3,1%	4	6,9%	0,44
	Negatif	31	96,9%	54	93,1%	
Del(13q) sitogenetik anomalisi	Pozitif	1	3,1%	3	5,2%	0,77
	Negatif	31	96,9%	55	94,8%	
Del(17p) sitogenetik anomalisi	Pozitif	1	3,1%	3	5,2%	0,77
	Negatif	31	96,9%	55	94,8%	
Herhangi bir sitogenetik anomali	Yok	29	90,6%	49	84,5%	0,22
	Var	3	9,4%	9	15,5%	
t(4;14) veya del(17p) herhangi biri	Yok	30	93,8%	52	89,7%	0,39
	Var	2	6,3%	6	10,3%	
t(11;14) veya del(13q) herhangi biri	Yok	30	93,8%	54	93,1%	0,81
	Var	2	6,3%	4	6,9%	

**Kikare testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Hastalarda t(11;14), t(4;14), del(13q), del(17p), Tüm anomalilerden en az biri, t(4;14) veya del(17p) en az biri ve t(11;14) veya del(13q) en az birinin olma durumlarının ilk 60 ayda sağ kalım düzeyine anlamlı şekilde etki etmediği tespit edilmiştir(p>0,05).

Tablo 25. Evre ve genetik faktörlere göre PFS'nin karşılaştırılması

		Progresyonsuz sağkalım					
		R-ISS I		R-ISS II		R-ISS III	
		X±s.s.	P	X±s.s.	P	X±s.s.	P
t(11;14)	Pozitif	-	-	26,00±32,53	0,29	-	-
	Negatif	44,44±21,5	-	29,79±25,07		16,05±14,27	
t(4;14)	Pozitif	-	-	39±15,62	0,04*	18,5±21,92	0,39
	Negatif	44,44±21,5	-	29,04±25,48		15,8±14,11	
Del(13q)	Pozitif	-	-	6,50±4,950	0,01*	16±2,83	0,55
	Negatif	44,44±21,5	-	30,6±25,05		16,05±14,99	
Del(17p)	Pozitif	-	-	-	-	18,25±21,67	0,34
	Negatif	44,44±21,5	-	29,64±25,00		15,56±12,93	

**Mann Wihtney U testi yapılmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Çalışmamızda sitogenetik anomalisi pozitif olan hastaların hiçbirinin R-ISS I olmadığı görülmüştür. Bu yüzden R-ISS I olan hastalar içinde bir kıyaslama yapılamamıştır.

T(11;14) sitogenetik anomalisi pozitif olan iki hasta olup ikisinin de R-ISS II olduğu görülmüştür. R-ISS II hastaları içinde t(11;14) sitogenetik anomalisi pozitif ya da negatif olma durumunda progresyonsuz sağ kalım üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür(p=0,29). R-ISS I ve III hastaları içinde t(11;14) sitogenetik anomalisi pozitif olan hasta olmaması nedeniyle evreye göre sitogenetik faktörün progresyonsuz yaşam süresi üzerindeki etkisine bakılamamıştır.

Çalışmamızda t(4;14) sitogenetik anomalisi pozitif olan 5 hasta mevcuttur. Bu hastaların ikisinin R-ISS III, üçünün R-ISS II olduğu görülmüştür. Evreden bağımsız bakıldığında t(4;14) sitogenetik anomalisi pozitif olan hastalarda progresyonsuz yaşam süresinde anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Evrelere göre bakıldığında ise R-ISS II hastalarının içinde t(4;14) pozitif olanlarda negatif olanlara göre progresyonsuz yaşam süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (p=0,04, p<0,05). R-ISS III olan hastalarda ise t(4;14) pozitif ya da negatif olmasının progresyonsuz yaşam süresi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (p=0,39, p>0,05).

Çalışmamızda del(13q) sitogenetik anomalisi pozitif olan 4 hasta mevcuttur. Bunların ikisi R-ISS II olup, ikisi de R-ISS III' dür. Del (13q) pozitif olan hastalar da evreden bağımsız olarak progresyonsuz yaşam süresinin daha kısa olduğu görülmüştür. Evrelere göre bakıldığında ise R-ISS II olan hastaların içinde del(13q) pozitif olanların negatif olanlara kıyasla progresyonsuz yaşam süresinin daha kısa olduğu görülmüştür (p=0,01, p<0,05). R-ISS III hastalarında ise del (13q) pozitif ya da negatif olma durumunun da progresyonsuz yaşam süreleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0,55, p>0,05).

Çalışmamızda del(17p) pozitif olan 4 hasta olup bunların hepsi R-ISS III olduğu görülmüştür. R-ISS I ve II hasta olmadığı için bu evrelerde kıyaslama yapılamamıştır. Evreden bağımsız olarak del(17p) sitogenetik anomalisi pozitif olan hastalarda PFS'nin daha kısa olduğu görülmüştür. R-ISS III hastaları içinde ise del(17p) pozitif olması durumunun progresyonsuz yaşam süresi üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür (p=0,34, p>0,05).

Tablo 26. Evre ve genetik faktörlere göre OS'nin karşılaştırılması

		toplam sağkalım					
		R-ISS I		R-ISS II		R-ISS III	
		X±s.s.	p	X±s.s.	p	X±s.s.	p
t(11;14)	Pozitif		-	45,00±29,7	0,27		-
	Negatif	68,28±16,51		50,75±26,35		37,5±22,38	
t(4;14)	Pozitif		-	55,67±8,96	0,24	31±28,28	0,29
	Negatif	68,28±16,51		50,19±26,92		38,15±22,51	
Del(13q)	Pozitif		-	26,50±2,12	0,01	46,00±28,28	0,13
	Negatif	68,28±16,51		51,52±26,24		36,65±22,43	
Del(17p)	Pozitif		-		-	30,25±26,6	0,28
	Negatif	68,28±16,51		50,52±26,18		39,11±21,88	

**Mann Wihtney U testi yapılmıştır.

R-ISS I olan hastalarda hiçbir sitogenetik faktörün pozitif olmaması nedeniyle bu evrede toplam sağkalım (OS) ile ilgili kıyaslama yapılamamıştır.

T(11;14) sitogenetik anomalisi pozitif olan iki hasta olup ikiside R-ISS II'dir. R-ISS II hastaları içinde t(11;14) sitogenetik anomalisinin olup olmamasının OS üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür(p=0,27). R-ISS I ve III hastaları içinde t(11;14) sitogenetik anomalisi pozitif olan hasta olmaması nedeniyle evreye göre sitogenetik faktörün OS'ye olan etkisine bakılamamıştır.

Çalışmamızda t(4;14) sitogenetik anomalisi pozitif olan 5 hasta mevcut olup ikisi R-ISS III, üçü de R-ISS II'dir. R-ISS II ve R-ISS III hastaları içinde t(4;14) sitogenetik anomalisi olup olmaması durumunun OS'yi anlamlı bir şekilde etkilemediği görülmüştür (p=0,24, p=0,29).

Çalışmamızda del(13q) sitogenetik anomalisi pozitif olan 4 hasta mevcuttur. Bunların ikisi R-ISS II olup, ikiside R-ISS III'dür. R-ISS II hastalarında del(13q) pozitif olanlarda OS'nin daha kısa olduğu görülmüştür (p=0,01, p<0,05). R-ISS III hastalarında ise del(13q) olup olmamasının OS'yi etkilemediği görülmüştür (p=0,13).

Çalışmamızda del(17p) sitogenetik anomalisi pozitif olan 4 hasta olup bunların hepsi R-ISS III'dür. R-ISS I ve II hasta olmadığı için bu evrelerde kıyaslama yapılamamıştır. Evreden bağımsız olarak del(17p) pozitif olan hastalarda OS'nin daha kısa olduğu görülmüştür. R-ISS III hastalar içinde ise del(17p) sitogenetik anomalisi olup olmaması durumunun OS'ye anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (p=0,28).

5. TARTIŞMA

Multipl miyelom hematolojik kanserler içinde en sık görülen 2. kanser olması nedeniyle önemli bir yer tutmaktadır. Genellikle ileri yaşta görülmektedir. Ortalama tanı yaşı 60 yaşın üstündedir ve erkeklerde daha sık görülmektedir[52]. Bizim çalışmamızda da 90 hasta incelenmiştir ve hastalarımızın %41,1 kadın %58,9 u erkek olduğu ve literatür ile uyumlu olarak erkeklerde daha sık olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ortalama tanı yaşı $57,28 \pm 8,45$ ay olup %21,1 'inde 65 yaş üzerinde, %3,3 ise 40 yaş altında tanı almıştır. Tanı yaşının bizim çalışmamızda daha erken olmasının sebebi; sağlık kuruluşlarına ulaşım artması, görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ile hastaların daha erken tanı alması olabilir.

MM'da ortalama yaşam süresi (OS) yeni tip ilaçların kullanıma girmesiyle 7 yılı geçmektedir. Yine aynı şekilde yeni terapötiklerin kullanımının artmasına bağlı olarak PFS ortalama 3-4 yıla kadar uzamaktadır[53]. Bizim çalışmamızda ise PFS ortalama 29,28 ay, OS ise 50,89 ay olarak hesaplanmıştır. OS ve PFS'nin daha düşük olmasının nedeni çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmının hala hayatta olması olabilir.

MM'da 5 yıllık genel sağkalım %48,5'dir[54]. Bizim çalışmamızda ise 2 yıllık genel sağkalım %85,6, 3 yıllık genel sağkalım %71,1, 4 yıllık genel sağkalım %52,2 ve 5 yıllık genel sağkalım %35,6 olarak belirlenmiştir. Literatüre göre 5 yıllık genel sağkalım oranları daha düşük olup buda takip edilen hastaların daha çok R-ISS II ve III olmasından kaynaklı olabilir.

MM hastalığının gidişatında birçok faktörün etkili olduğu bilinen bir gerçektir. Tanı anındaki hastalığın evresi, extramedüller tutulum olup olmaması ve tanı da bakılan sitogenetik anomaliler bu etkenler arasındadır. Sitogenetik anomaliler prognozda önemli bir yer tutmaktadır ve R-ISS evreleme sisteminde de kullanılmaktadır. Bizde çalışmamızda prognozda önemli bir yer tutan bu sitogenetik anomalilerin hastalarımızda ne sıklıkla görülmekte olduğunu ve prognoza etkilerinin literatürle uyumlu olup olmadığı değerlendirmeyi amaçladık. Hastanemizde takip edilen takip verileri tam olan ve ilk tanı anında bakılan sitogenetik anomali sonuçları mevcut olan 90 hasta çalışmaya dahil edildi.

FISH analiz sonucunda 90 hastanın 12'sinde sitogenetik anomali tespit edilmiştir. Bunlardan %2,2'sinde t(11,14) (2 hasta), %5,6'sında t(4,14) (5 hasta), %4,4'ünde del(13q)(4 hasta) ve %4,4'ünde del(17p) (4 hasta) sitogenetik anomalisi olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %13,3'ünde herhangi bir sitogenetik anomali görülmüştür. Hastaların %8,9'unda t(4,14) veya del(17p) sitogenetik anomalilerinden herhangi biri görülmüştür. %6,7'sinde ise t(11,14) veya del(13q) sitogenetik anomalilerinden herhangi biri görülmüştür.

MM'da sitogenetik anomaliler olarak en sık trizomiler görülmektedir. Bunu translokasyonlar takip eder. MM' lu hastalarda en sık görülen translokasyon ise %15 oranı ile t(11;14)'dür. İkinci en sık ise %6 oranı t(4;14) sitogenetik anomalisidir[55]. MM'lu hastaların %45-50'sinde del(13q), %10'unda del(17p) sitogenetik anomalisi görülmektedir[56]. Bizim çalışmamızda ise en az görülen translokasyon t(11;14)' dür. En sık ise t(4;14) görülmüştür. Bizim çalışmamızda hasta sayısının az olmasından dolayı sitogenetik anomali görülme sıklıklarının daha az çıkmış olduğu düşünüldü.

Literatürde MM'da del(17p), t(4;14), amp(1q), t(14;20) veya t(14;16) sitogenetik anomalilerinden herhangi birinin olması yüksek riskli hastalık, bunların olmaması ise standart riskli hastalık olarak değerlendirilmektedir. Standart risk grubunda ise trizomiler, t(11;14) ve t(6;14) sitogenetik anomalileri yer almaktadır. Del(13q) sitogenetik anomalisi birçok MM'lu hastada olmasından dolayı risk gruplandırılmasında yer almamaktadır. Standart riskli hastalarda OS 50,5 ay iken yüksek riskli hastalarda OS ortalama 24,5 aydır[57].

Çalışmamızda sitogenetik anomali pozitif olan hasta sayılarının az olmasından dolayı tek tek değerlendirme yapılmasının yanında yüksek riskli olanlar [t(4;14) ve del(17p)] ve standart riskli olan t(11;14) ile risk sınıflandırılmasından çıkarılan del(13q) birlikte de değerlendirilmiştir. Hastalarının sitogenetik anomalisi olup olmamasına göre OS, PFS süreleri ve sağkalım oranları karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda del(17p) pozitif olanlarda OS 30,25 ay negatif olanlarda 51,85 ay, del(13q) pozitif olanlarda ise OS 36,25 ay negatif olanlarda 51,57 ay olarak hesaplanmıştır. Del(17p) ve del(13q) sitogenetik anomalisi pozitif olanlarda OS'nin belirgin şekilde daha kısa olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda t(11;14) pozitif olanlarda OS'nin 45 ay negatif olanlarda 51 ay olduğu, t(4;14) pozitif olanlarda OS'nin 45 ay negatif olanlarda 51 ay olduğu görülmüştür. Negatif olanlara kıyasla pozitifler de OS sürelerinin daha kısa olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu da hasta sayısının az olmasından kaynaklanmakta olabilir. t(11;14) standart risk grubunda olup pozitif olanlarda OS'nin 45 ay olması literatüre benzerdir.

Çalışmamızda herhangi bir sitogenetik anomalisi olanlar ile olmayanlarda karşılaştırılmış olup herhangi bir anomalisi olanlarda OS'nin 40,1 ay olmayanlarda 52,5 ay olarak hesaplanmış ve herhangi bir anomalisi olanlarda OS'nin daha kısa olduğu görülmüştür.

Del(17p) ve/veya t(4;14) anomalileri pozitif olanlarda OS'nin 42,3 ay negatiflerde 51,7 ay olduğu görülmüştür. Yüksek riskli sitogenetik anomalisi pozitif olanlarda OS'nin daha kısa olduğu istatistiksel olarak anlamlıdır. Yani literatür verilerine benzer şekilde yüksek riskli hasta grubunda OS sürelerinin belirgin şekilde daha kısa olduğu görülmüştür.

Yine aynı şekilde del(13q) ve/veya t(11;14) anomalilerinin pozitif olanlarda OS'nin 39,1 ay negatif olanlarda 51,7 ay olduğu görülmüştür. Sitogenetik anomalisi pozitif olanlarda OS'nin negatif olanlara göre daha kısa olduğu istatistiksel olarak anlamlıdır. Standart risk grubunda olan bu hastalarda OS süreleri literatüre göre daha az olarak

hesaplanmıştır. OS sürelerinin daha az olmasının sebebi çalışmaya yaşayan hastalarının da dahil edilmesinden kaynaklı olabilir.

Del(17p) sitogenetik anomalisi kötü prognozla, nüks ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile ilişkili olup daha kısa OS ve PFS ile ilişkilidir[58].

Çalışmamızda da del(17p) sitogenetik anomalisi literatürle uyumlu olarak hem daha kısa PFS hem de daha kısa OS ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızda del(17p) sitogenetik anomalisine pozitif olanlarda PFS'nin 18,2 ay negatif olanlarda 29,7 ay olduğu görülmüştür. Del(17p)'nin çok bariz olarak daha kısa PFS ile ilişkili olduğu istatikselsel olarak ispatlanmıştır.

Çalışmamızda t(11;14) ve t(4;14) sitogenetik anomalilerinin olup olmasının PFS ile istatikselsel olarak anlamlı ilişkisi olmadığı görülmüştür. Bu da hasta sayısının az olmasından kaynaklanmakta olabilir.

Eski mayo clinic sınıflandırmasına göre del(13q) orta riskli hastalık ile uyumlu olduğu belirtilmiştir[59]. Yeni sınıflandırmada ise del(13q) sık görülmesi nedeniyle risk sınıflandırılmasından çıkarılmıştır[23].

Sınıflandırmadan çıkarılmış olmasına karşın çalışmamızda del(13q) sitogenetik anomalisi de değerlendirilmiş. Del(13q) pozitif olanlarda PFS'nin 11,2 ay negatif olanlarda 30,1 ay olduğu görülmüştür. Del(13q) pozitifliği istatikselsel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa PFS ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Görüldüğü üzere del(13q) hem daha kısa OS hem de daha kısa PFS ile ilişkilendirilmiştir. Bunun sebebine bakıldığında del(13q) pozitif olan hastaların 1 tanesinin del(17p) ile aynı anda görülmesinden kaynaklı olabilir. Ayrıca del(13q) pozitif olanların evrelerine bakıldığında ikisinin R-ISS II, ikisinin ise R-ISS III olduğu görülmüştür. Del (13q) pozitif olanlarda daha kısa OS ve daha kısa PFS olmasının nedeni ileri evre ve del(17p) ile birlikteliği olabilir.

Yüksek riskli ya da standart riskli sitogenetik anomali fark etmeksizin herhangi bir sitogenetik anomalisi pozitif olanlarda istatikselsel olarak anlamlı düzeyde PFS'nin daha

kısa olduğu görülmüştür. Bu da risk fark etmeksizin herhangi bir sitogenetik anomali varlığının kötü prognozla ilgisi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda yüksek riskli gruptaki t(4;14) ve/veya del(17p) sitogenetik anomali pozitif olanlarda PFS'nin anlamlı düzeyde etkilenmediği görülmüştür. Pozitif ve negatif olanlarda PFS'nin benzer olduğu görülmüştür. Bunun sebebi ise çalışmamızda t(4;14) pozitifliğinin PFS'yi anlamlı bir şekilde etki etmemesinden dolayıdır. Zaten çalışmamızda tek başına del(17p) pozitifliğinin PFS üzerine etkisi olduğu ispatlanmıştır.

Çalışmamızda standart riskli ve orta riskli gruptaki t(11;14) ve del(13q) sitogenetik anomalileri beraber de değerlendirilmiştir. Bu anomalilerden herhangi birinin pozitifliği durumunun PFS'yi anlamlı düzeyde etkilediği ve pozitif olması durumunda PFS'nin anlamlı bir şekilde daha kısa olduğu görülmüştür.

Sitogenetik anomalilerin sağkalım ve prognoz üzerinde etkili olduğu bilinen bir gerçektir. Yüksek riskli hasta grubunda yer alan del (17p) pozitif olanlarda sağ kalım üzerinde olumsuz etkisi mevcuttur.

Çalışmamızda t(11;14), t(4;14), del(13q) ve del (17p) sitogenetik anomali pozitif olanlarda tek tek bakıldığında sağ kalım üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Bu da pozitif hasta sayısının az olmasından kaynaklanmakta olabilir. Bizde pozitif hasta sayısının az olmasından dolayı sitogenetik anomalileri birlikte değerlendirdik. Tüm anomalilerden herhangi birinin pozitif olması durumunda negatif olanlara göre exitus görülme oranının daha yüksek olduğu görülmüştür ve buda istatikselsel olarak anlamlıdır.

Yine aynı şekilde t(4;14) ve/veya del(17p) pozitif olan yüksek riskli hasta grubunu da beraber değerlendirdik. Bu yüksek riskli grubun sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. Bunun sebebi çalışmamızda takip edilen t(4;14) sitogenetik anomali pozitif olan hastaların literatürün aksine kötü prognozlu seyretmemesinden kaynaklanmaktadır.

Yine aynı şekilde t(11;14) ve/veya del(13q) sitogenetik anomali pozitif olanlarda beraber değerlendirdik ve herhangi birinin pozitif olması durumunda exitus görülme oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda sitogenetik anomali olup olmasına göre ilk 24, 36, 48, 60 aylardaki sağ kalım oranları incelenmiştir.

Del(17p) pozitif olan hastalardaki negatif olanlara kıyasla İlk 24 ayda sağ kalım düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer bakılan sitogenetik anomalilerin ilk 24 ayda sağkalım üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Del (17p) de görülen bu kötü prognostik veriler literatürde de benzerdir.

İlk 36 aydaki sağkalım oranlarının del(17p) ve del(13q) sitogenetik anomalilerinin pozitif olanlarda daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı şekilde herhangi bir sitogenetik anomalisi pozitif olanlarda da ilk 36 aydaki sağkalım oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür.

Bu veriler altında Del (17p) sitogenetik anomalisinin ilk 12, 24 ve 36 aylardaki sağkalım oranları çok anlamlı bir şekilde çok düşük olduğu görülmüştür. Buna karşın bu etkinin 48. ve 60. aylarda olmadığı görülmüştür. Bu yüzden del(17p) pozitif olan hastalara erken aşamada standart multip myelom tedavisi yerine daha agresif tedavi verilmesi gerekmektedir.

İlk 36 aydaki sağkalım üzerinde t(11;14) ve t(4;14) sitogenetik anomalilerinin pozitif olmasının negatif olanlara kıyasla etkisinin olmadığı görülmüştür.

İlk 48 ve 60 aydaki sağkalım düzeylerine sitogenetik anomalilerinin hiçbirinin etkisinin olmadığı görülmüştür.

Aylara göre sitogenetik anomalilerin etkisine bakıldığında en bariz şekilde del(17p) ve del(13q) anomalilerinin ilk 24 ve 36 aydaki sağkalım üzerinde etkisi olduğu görülmüştür. Del(17p) literatürde de olduğu gibi daha kısa OS ile ilişkilidir.

Çalışmamızda OS ve PFS arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına da bakılmıştır. İstatiksel olarak anlamlı bir şekilde OS yüksek olan hastalarda PFS'nin de daha yüksek olduğu görülmüştür. Yine bu pozitif ve çok yüksek düzeydeki ilişki extramedüller tutulum varlığı olup olmaması ile de değerlendirilmiş. Extramedüller tutulum pozitif olanlarda da negatif olanlarda da OS ile PFS arasında bu pozitif bir ilişkinin olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların %40'ında extramedüller tutulum tespit edilmiştir. Literatürde extramedüller tutulum tanı anında %3-5 oranında görülürken hastalığın ileriki aşamalarında bu oran %20'ye kadar çıkar. Literatürde extramedüller tutulum kapsamına girenler arasında fikir ayrılığı olup kemikten yumuşak dokuya doğru uzanım gösteren malign dokuları extramedüller tutulum olarak kabul etmeyenler olduğu gibi edenlerde mevcuttur[60]. Bizde çalışmamızda kemikten yumuşak dokuya uzanım gösteren tutulumu olanları extramedüller tutulum pozitif olarak kabul etmemizden dolayı literatüre göre oran olarak fazla çıkmıştır.

Ekstramedüller tutulum literatürde kötü prognozla ilişkili olup bizim hastalarımızda literatürün aksine ekstramedüller tutulumu pozitif olanlarda toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu bununda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Extramedüller tutulum pozitif olanlarda OS 55,53 ay PFS 34,83 ay, negatif olanlarda ise OS 47,8 ay, PFS 25,57 ay olarak hesaplanmıştır. Aynı zamanda extramedüller tutulumun sağkalım üzerindeki etkisine bakılmış, verilerimize göre tutulumun olmasının sağkalım üzerinde etkili olduğu, sağ kalan hastalarda extramedüller tutulum görülme oranının daha yüksek (%48,8) olduğu görülmüştür. Literatüre göre tam tersi çıkan bu verilerinin sebebinin kemikten yumuşak dokuya uzanım gösteren tutulumu olanları da pozitif olarak kabul etmemizden dolayı olabilir.

Hastaların R-ISS evreleme sisteminde kullanılan β 2 mikroglobülin, albümin, LDH ve sitogenetik anomalilere göre ilk tanı anındaki evreleri belirlendi. Literatüre göre MM hastalarda R-ISS I %28, R-ISS II %62 ve R-ISS III %10 oranında görülmektedir[55]. Bizim çalışmamızda ise Hastaların %20'si R-ISS I, %55,6'sı R-ISS II, %24,4'ü R-ISS III olduğu görüldü. IMWG tarafından 2015 yılında yayınlanan rapora göre OS süreleri R-ISS I'de saptanamadı, R-ISS II'de 83 ay, R-ISS III'de 43 ay olup PFS süreleride sırayla 66 ay, 42 ay ve 29 aydır[57]. Bizim çalışmamızda ise evrelere göre PFS değerleri R-ISS I'de 44,4 ay, R-ISS II'de 29,6 ay, R-ISS III'de 16 ay olduğu görülmüştür. Sürelerin literatüre göre kısa olmasına karşın bu verilerin yapılan analizde anlamlı olduğu evre artıkça PFS'nin azaldığı görülmüştür. Yine hastaların evrelerine göre OS sürelerine bakılmıştır. OS süreleri R-ISS I'de 68,2 ay, R-ISS II'de 50,5 ay, R-ISS III'de 37,5 ay olduğu görülmüştür. Ve yapılan istatistiksel analiz sonucunda evre

artıkça OS'nin kısalmakta olduğu görülmüştür. Literatüre göre OS'nin daha kısa olmasına karşın evre arttıkça OS'nin belirgin kısalması literatür ile uyumludur.

IMWG tarafından 2015 yılında yayınlanan rapora göre 5 yıllık genel sağkalım oranları R-ISS I'de %82, R-ISS II'de %62 ve R-ISS III 'de %40'dır. Bunun yanında yine aynı rapora göre 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları R-ISS I'de %55, R-ISS II'de %36 ve R-ISS III'de %24'dür[57]. Bizim çalışmamızda da R-ISS evre I, II, III olan hastalarda 5 yıllık OS oranları sırasıyla %72, %26, %27 olduğu görülmüştür. 5 yıllık PFS ise sırayla %33,6 %12,6 %0 olarak çıkmıştır. Evre II ve III deki OS sürelerindeki benzerliğin hasta sayısının az ve çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmının yaşıyor olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Çünkü yaşayan hastaların OS ve PFS sürelerinin artma ihtimali mevcuttur. Yine 5 yıllık genel sağkalım oranının evre II ve III oranla I'de fazla olması anlamlıdır ve literatürle uyumludur.

Sitogenetik anomaliler ile evre bir arada da değerlendirilmiştir. Bu sayede evreden bağımsız olarak sitogenetik anomalilerin PFS ve OS üzerindeki etkilerine de bakılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda R-ISS I hastaları içinde sitogenetik anomalisi olan hasta olmadığı için bu evrede OS ve PFS ile ilgili kıyaslama yapılamamıştır.

T(11;14) sitogenetik anomalisi pozitif olan 2 hasta olup ikisi R-ISS II'dir. R-ISS II hastaları içinde de tüm hastalar içinde de t(11;14) sitogenetik anomalisi olup olmaması durumunun OS ve PFS üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Hem hasta sayısının az olmasından dolayı hem de t(11;14) sitogenetik anomalisinin standart risk grubunda olmasından dolayı bu farksızlığın oluştuğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda t(4;14) sitogenetik anomalisi pozitif olan 5 hasta olup bunların ikisi R-ISS III, üçü de R-ISS II'dir. T(11;14) evreden bağımsız olarak bakıldığında OS ve PFS üzerinde etkisi yoktur. Evrelere göre bakıldığında ise R-ISS II hastaları içinde t(4;14) olan hastalarda PFS'nin daha uzun olduğu OS'nin ise etkilenmediği görülmüştür. R-ISS III hastaları içinde ise t(4;14) sitogenetik anomalisi olanlarda olmayanlara göre OS ve PFS'nin etkilenmediği görülmüştür. Literatürün tersi çıkan bu durumun sebebi pozitif hasta sayısının az olmasından dolayı olabilir. Bunun yanında yapılan bir çalışmada

t(4;14) sitogenetik anomalisinde görülen kötü prognostik durumun bortezomib kullanan hastalarda azalmakta olduğu görülmüştür[61]. Bizim çalışmamızda da t(4;14) sitogenetik anomalisi görülen hastalarda tedavi olarak bortezomib bazlı rejimlerin kullanıldığı görülmüştür. Bu yüzden kötü prognostik etkisinin bortezomibe bağlı azalmış olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda del(13q) sitogenetik anomalisi olan 4 hasta olup ikisi R-ISS II, ikisi de R-ISS III'dür. Del (13q) sitogenetik anomalisi olan hastalarda evreden bağımsız bakıldığında OS ve PFS'nin daha kısa olduğu görülmüştür. Evrelere göre bakıldığında ise R-ISS II hastaları içinde del(13q) sitogenetik anomalisi olanlarda PFS'nin ve OS'nin daha kısa olduğu görülmüştür. R-ISS III hastaları içinde ise del (13q) sitogenetik anomalisinin olup olmamasının OS ve PFS'yi etkilemediği görülmüştür. Del(13q) sitogenetik anomalisi eskiden kötü prognostik olarak görülmüş olmasına rağmen şu an yüksek riskli hastalık grubunda yer almamaktadır. Bunun nedeni ise 13. Kromozomdaki değişikliklerin tek başına prognostik değeri olmamasıdır ve diğer yüksek riskli sitogenetik anomaliler ile ilişkili olmasıdır[62]. Bizim çalışmamızda kötü prognozla ilgili olmasının sebebi del(17p) sitogenetik anomalisi ile beraber görülmesinden veya hastaların ileri evre olmasından olabilir.

Çalışmamızda del(17p) sitogenetik anomalisi pozitif olan 4 hasta olup bunların hepsi R-ISS III'dür. R-ISS I ve II hastaları içinde del(17p) olan hasta olmadığı için bu evrelerde kıyaslama yapılamamıştır. Evreden bağımsız olarak değerlendirildiğinde del(17p) sitogenetik anomalisi pozitif olanlarda OS ve PFS'nin daha kısa olduğu görülmüştür. Sadece R-ISS III hastaları içinde bakıldığında ise del(17p) olan ve olmayanlar arasında OS ve PFS'nin farklı olmadığı görülmüştür. Revize uluslararası evreleme sisteminde (R-ISS) zaten prognozu belirlemede önemli bir etken olmasından dolayı sitogenetik anomaliler kullanılmaktadır[63]. Ve hastanın ileri evre olmasında del (17p) ve diğer yüksek riskli sitogenetik anomalilerin etkisi mevcuttur. R-ISS III hastaları içinde sitogenetik anomali olup olmasının farksız olmasının sebebi evreleme sisteminin prognozu göstermede etkili olmasından kaynaklanmaktadır.

6. SONUÇ

- Multipl miyelom erkeklerde daha sık görülmektedir
- Multipl miyelom ileri yaşta görülmekte olup gün geçtikçe erken tanı oranları artmaktadır. Ortalama tanı yaşı bizim çalışmamızda 57 dir.
- Sitogenetik anomalilerin görülme sıklığı bizim hastalarımızda daha azdır.
- Sitogenetik anomalilerden en sık t(4;14) görülmüştür.
- Sitogenetik faktörlerin risk gruplarından bağımsız olarak OS, PFS ve sağkalım üzerinde etkileri mevcuttur.
- Yüksek riskli grupta yer alan del(17p) daha kısa toplam yaşam süresi (OS) ve progresyonsuz yaşam süresi (PFS) ile ilişkilidir. Ayrıca del(17p) pozitif olanlarda ilk 24 ve 36 aydaki sağkalım oranları daha düşüktür.
- Del(17p) sitogenetik anomalisi pozitif olan hastalardaki ilk 24,36 aylardaki sağkalım oranları çok bariz bir şekilde daha az olup bu yüzden bu hastalara standart multipl miyelom tedavisinininenden ziyade erken aşamada daha agresif tedavi verilmesi gerekmektedir.
- Orta riskli grupta yer alan del(13q) daha kısa toplam yaşam süresi (OS) ve daha kısa progresyonsuz yaşam süresi (PFS) ilişkilidir. Ayrıca del(13q) pozitif olan hastalarda

ilk 36 aydaki sağkalım oranları daha düşüktür. Bu da diğer kötü prognostik faktörler ile birlikteğinden kaynaklanmış olabilir.

- T(11;14) ve t(4;14) ün toplam yaşam süresi (OS), sağkalım üzerinde ve progresyonsuz yaşam süresi (PFS) üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir.
- Aylara göre sağkalım oranlarında sitogenetik anomalilerin etkisine bakıldığında en bariz şekilde del(17p) ve del(13q) anomalilerini ilk 24 ve 36 aydaki sağkalım üzerinde etkisi olduğu görülmüştür.
- Revize uluslararası evreleme sistemi (R-ISS) prognozu göstermede etkilidir. Evre artıkça toplam yaşam süresi (OS) ve progresyonsuz yaşam süresi (PFS) belirgin şekilde azalmaktadır.
- Extramedüller tutulum varlığı daha uzun OS ve PFS ile ilişkilidir. Ayrıca extramedüller tutulum olanlarda sağkalım oranı daha fazladır.
- Çalışmamızda t(4;14) ile ilgili verilerde literatürün aksine kötü prognostik bulgular çıkmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Goldschmidt, H., *Klinisches Update–Multiples Myelom*. Der Radiologe, 2021: p. 1-9.
2. Heider, M., et al., *Multiple myeloma: molecular pathogenesis and disease evolution*. Oncology Research and Treatment, 2021. 44(12): p. 672-681.
3. Rodriguez-Otero, P., B. Paiva, and J.F. San-Miguel, *Roadmap to cure multiple myeloma*. Cancer treatment reviews, 2021. 100: p. 102284.
4. Corre, J., N.C. Munshi, and H. Avet-Loiseau, *Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision?* Blood, 2021. 137(1): p. 16-19.
5. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management*. American journal of hematology, 2020. 95(5): p. 548-567.
6. Firth, J., *Haematology: multiple myeloma*. Clinical Medicine, 2019. 19(1): p. 58-60.
7. Annamaria Gulla, K.C.A., *Multiple myeloma: the (r) evolution of current therapy and a glance into the future*. haematologica, 2020. 105(10).
8. Kazandjian, D. *Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy*. in *Seminars in oncology*. 2016. Elsevier.
9. Dhodapkar, M.V., *MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance*. Blood, 2016. 128(23): p. 2599-2606.
10. Kyle, R. and S. Rajkumar, *Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma*. Leukemia, 2014. 28(4): p. 980-981.
11. Michels, T.C. and K.E. Petersen, *Multiple myeloma: diagnosis and treatment*. American family physician, 2017. 95(6): p. 373-383.
12. Dispenzieri, A. and R.A. Kyle, *Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy*. Best practice & research Clinical haematology, 2005. 18(4): p. 553-568.
13. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. American journal of hematology, 2016. 91(7): p. 719-734.

14. Banaszekiewicz, M., et al., *New biomarkers of ferric management in multiple myeloma and kidney disease-associated anemia*. Journal of clinical medicine, 2019. 8(11): p. 1828.
15. Knudsen, L.M., et al., *Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis*. European journal of haematology, 2000. 65(3): p. 175-181.
16. Eslick, R. and D. Talaulikar, *Multiple myeloma: from diagnosis to treatment*. Australian family physician, 2013. 42(10): p. 684.
17. Dimopoulos, M., et al., *Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma*. Leukemia, 2008. 22(8): p. 1485-1493.
18. Nau, K.C. and W.D. Lewis, *Multiple myeloma: diagnosis and treatment*. American family physician, 2008. 78(7): p. 853-859.
19. George, E.D. and R. Sadosky, *Multiple myeloma: recognition and management*. American family physician, 1999. 59(7): p. 1885.
20. Oyajobi, B.O., *Multiple myeloma/hypercalcemia*. Arthritis research & therapy, 2007. 9(1): p. 1-6.
21. 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.
22. Blimark, C., et al., *Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients*. haematologica, 2015. 100(1): p. 107.
23. *Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Türk Hematoloji Derneği. 2020.
24. Gerecke, C., et al., *The diagnosis and treatment of multiple myeloma*. Deutsches Ärzteblatt International, 2016. 113(27-28): p. 470.
25. Rajkumar, S.V., *Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma*. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 2016. 36: p. e418-e423.
26. Caers, J., et al., *Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel*. Journal of hematology & oncology, 2018. 11(1): p. 1-10.

27. Anthony S. Fauci, D.L.K., Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, *HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE* ed. G.W. THORN. 2013: NOBEL TIP KİTAPEVLERİ LTD. ŞTİ.
28. Mosebach, J., et al. *Multiple myeloma guidelines and their recent updates: implications for imaging.* in *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.* 2019. © Georg Thieme Verlag KG.
29. Kumar, S., et al., *Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012. 119(9): p. 2100-2105.
30. Barwick, B.G., et al., *Cell of origin and genetic alterations in the pathogenesis of multiple myeloma.* Frontiers in immunology, 2019. 10: p. 1121.
31. San Miguel, J.F. and R. García-Sanz, *Prognostic features of multiple myeloma.* Best Practice & Research Clinical Haematology, 2005. 18(4): p. 569-583.
32. Goldschmidt, H., et al., *Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when?* Annals of hematology, 2019. 98(1): p. 1-18.
33. Rajkumar, S.V. and S. Kumar, *Multiple myeloma current treatment algorithms.* Blood cancer journal, 2020. 10(9): p. 1-10.
34. Rajkumar, S.V., *Doublets, triplets, or quadruplets of novel agents in newly diagnosed myeloma?* Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book, 2012. 2012(1): p. 354-361.
35. Mina, R. and S. Lonial, *Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma?* Cancer, 2019. 125(15): p. 2534-2543.
36. Al Hamed, R., et al., *Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma.* Blood cancer journal, 2019. 9(4): p. 1-10.
37. Kyle, R.A. and S. Vincent Rajkumar, *Treatment of multiple myeloma: an emphasis on new developments.* Annals of medicine, 2006. 38(2): p. 111-115.

38. Kim, H.J., et al., *Sequential vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) followed by bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTD) as induction, followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplant and consolidation therapy with bortezomib for newly diagnosed multiple myeloma: results of a phase II trial.* Annals of hematology, 2012. 91(2): p. 249-256.
39. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: Every year a new standard?* Hematological oncology, 2019. 37: p. 62-65.
40. Durie, B.G., et al., *Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT).* Blood cancer journal, 2020. 10(5): p. 1-11.
41. Jasielc, J.K., et al., *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone plus transplant in newly diagnosed multiple myeloma.* Blood, 2020. 136(22): p. 2513-2523.
42. Bobin, A., et al., *Multiple myeloma: An overview of the current and novel therapeutic approaches in 2020.* Cancers, 2020. 12(10): p. 2885.
43. Parrondo, R.D., et al., *Autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel therapies.* JCO oncology practice, 2020. 16(2): p. 56-66.
44. Sonneveld, P. and A. Broijl, *Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma.* Haematologica, 2016. 101(4): p. 396.
45. Arcuri, L.J. and A.D. Americo, *Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis.* Annals of Hematology, 2021: p. 1-10.
46. Cook, G., et al., *A question of class: treatment options for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma.* Critical reviews in oncology/hematology, 2018. 121: p. 74-89.
47. Bazarbachi, A.H., et al., *Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview.* Leukemia, 2019. 33(10): p. 2343-2357.

48. Chim, C., et al., *Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond*. *Leukemia*, 2018. 32(2): p. 252-262.
49. Guzdar, A. and C. Costello, *Supportive care in multiple myeloma*. *Current hematologic malignancy reports*, 2020. 15(2): p. 56-61.
50. Snowden, J.A., et al., *Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011*. *British journal of haematology*, 2011. 154(1): p. 76-103.
51. Fotiou, D., M. Gavriatopoulou, and E. Terpos, *Multiple myeloma and thrombosis: prophylaxis and risk prediction tools*. *Cancers*, 2020. 12(1): p. 191.
52. Curado, M.P., et al., *Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update*. *Cancer medicine*, 2018. 7(5): p. 2101-2108.
53. Avet-Loiseau, H., et al., *Minimal residual disease status as a surrogate endpoint for progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma studies: a meta-analysis*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2020. 20(1): p. e30-e37.
54. Manier, S., et al., *Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications*. *Nature reviews Clinical oncology*, 2017. 14(2): p. 100-113.
55. Rajkumar, S.V. and S. Kumar. *Multiple myeloma: diagnosis and treatment*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2016. Elsevier.
56. Lakshman, A., et al., *Impact of acquired del (17p) in multiple myeloma*. *Blood advances*, 2019. 3(13): p. 1930-1938.
57. Palumbo, A., et al., *Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group*. *Journal of clinical oncology*, 2015. 33(26): p. 2863.
58. Lakshman, A., et al., *Natural history of multiple myeloma with de novo del (17p)*. *Blood cancer journal*, 2019. 9(3): p. 1-11.

59. Mikhael, J.R., et al. *Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2013. Elsevier.
60. Jagosky, M.H. and S.Z. Usmani, *Extramedullary disease in multiple myeloma*. *Current hematologic malignancy reports*, 2020. 15(2): p. 62-71.
61. Avet-Loiseau, H., et al., *Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t (4; 14) myeloma but not outcome of patients with del (17p)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(30): p. 4630-4634.
62. Fitzpatrick, M.J., V. Nardi, and A.R. Sohani, *Plasma cell myeloma: role of histopathology, immunophenotyping, and genetic testing*. *Skeletal Radiology*, 2021: p. 1-14.
63. Robiou-Du-Pont, S., et al., *Genomics of multiple myeloma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(9): p. 963-967.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Tuğba YILDIRIM'a ait **“Multipl Miyelom Hastalarında Sitogenetik Faktörlerin Görülme Sıklığı ve Prognosa Etkileri”** adlı çalışma, jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../2021

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :