



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK
HÜCRE NAKLİ OLANLARLA NAKİL OLMADAN
LENALİDOMİD ALANLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nureşan HASÇALIK KARAYEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Adana-2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA OTOLOG
KÖK HÜCRE NAKLİ OLANLARLA NAKİL OLMADAN
LENALİDOMİD ALANLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nurefşan HAŞÇALIK KARAYEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Didar YANARDAĞ AÇIK

Adana-2024

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasında ve uzmanlık eğitimimde değerli bilgi, deneyim ve katkılarını benimle paylaşan, tezimin her aşamasında bana yol gösteren, hoşgörüsüyle beni her konuda yüreklendiren, kıymetli tez danışmanım Saygıdeğer Doç. Dr. Didar YANARDAĞ AÇIK'a;

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan, ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalından kıymetli hocalarım Sayın Prof.Dr.Tayyibe SALER, Sayın Doç.Dr.Hilmi ERDEM SÜMBÜL ve İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki tüm değerli öğretim üyelerine;

Tezimin oluşturulmasında desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, gerek mesleki gerek insani olarak her zaman bana yol gösteren ve bu zorlu süreçte yanımda olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Elif SUYANI'ye;

Sevgisiyle her durumda yanımda duran destekçim, hayat arkadaşım, can eşim Münir KARAYEL'e ve gelip bizi aile yapan, tatlılığıyla tüm dertlerimi unutturan sevgili kızım Nil KARAYEL'e;

Bugünlere gelebilmemde sonsuz emekleri olan, başta iyi bir insan daha sonra iyi bir hekim olabilmem için beni yetiştirerek yaşama hazırlayan, bu süreçte dürüst, saygılı ve onurlu yetişmem için desteklerini asla esirgemeyen, en değerli ve ilk öğretmenim sevgili anneme, varlığıyla bana güç ve güven veren sevgili babama, beraber olduğumuz için kendimi her zaman şanslı hissettiğim ablam Eda, kardeşlerim Gamze ve Fatma Zehra'ya;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| TABLolar LİSTESİ | iv |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | v |
| KISALTMALAR LİSTESİ | vi |
| ÖZET | viii |
| ABSTRACT | x |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji | 3 |
| 2.2. Patogenez | 3 |
| 2.3. Klinik Bulgular | 6 |
| 2.3.1. Multiple Myelom ve Anemi | 6 |
| 2.3.2. Multiple Myelom ve Böbrek Yetmezliği..... | 6 |
| 2.3.3. Multiple Myelom ve Kemik | 7 |
| 2.3.4. Multiple Myelom ve Hiperkalsemi..... | 10 |
| 2.3.5. Multiple Myelom ve Nörolojik Bulgular..... | 10 |
| 2.3.6. Multiple Myelomda Tromboembolizm | 11 |
| 2.3.7. Multiple Myelom ve Enfeksiyonlar | 11 |
| 2.3.8. Ekstramedüller Myelom(EMM) | 12 |
| 2.3.9. Amiloidoz | 13 |
| 2.4. MM Tanısı..... | 13 |
| 2.5. Moleküler Sınıflandırma | 15 |
| 2.6. Prognoz ve Risk sınıflandırılması | 16 |
| 2.7. Tedavi Yol Haritası | 18 |
| 2.7.1. Transplant uygun hastalardaki tedavi yaklaşımı..... | 18 |
| 2.7.2. Tedavi sonrası yanıt değerlendirme ve hastalık progresyonu..... | 21 |
| 2.7.3. Relaps Refrakter MM | 22 |
| 2.7.4. Lenalidomid etki mekanizması..... | 22 |
| 2.7.5. Nakil için uygun olmayan hastalarda tedavide lenalidomid | 23 |

| | |
|---|----|
| 2.7.6. Nakil uygun hastalarda lenalidomid'in idame tedavisi olarak kullanılması | 26 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 28 |
| 4. BULGULAR..... | 30 |
| 5. TARTIŞMA..... | 35 |
| 6. SONUÇLAR..... | 42 |
| KAYNAKLAR..... | 43 |



TABLULAR LİSTESİ

| <u>Tablo No:</u> | <u>Sayfa No:</u> |
|--|-------------------------|
| Tablo 1. Sitogenetik anormallik ve progresyon riski | 15 |
| Tablo 2. Multiple Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler..... | 17 |
| Tablo 3. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Veriler | 30 |
| Tablo 4. Hastalara ait OS karşılaştırmaları..... | 31 |
| Tablo 5. Nakil olan Hastalara ait OS karşılaştırmaları..... | 31 |
| Tablo 6. Nakil olmayan Hastalara ait OS karşılaştırmaları..... | 32 |
| Tablo 7. Hastalara ait PFS karşılaştırmaları | 32 |
| Tablo 8. Nakil olan Hastalara ait PFS karşılaştırmaları | 33 |
| Tablo 9. Nakil olmayan Hastalara ait PFS karşılaştırmaları | 33 |
| Tablo 10. Hastalara ait OS karşılaştırmaları | 34 |
| Tablo 11. Hastalara ait PFS karşılaştırmaları | 34 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

- Şekil 1.** Dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC) ve minimal rezidüel hastalık (MRD) klonları, hastalığın yayılmasını ve direncini yönlendiren agresif klonları temsil eder. 5
- Şekil 2.** Önemi belirsiz monoklonal gamopati ve smoldering multiple myelomdan multiple myelom gelişmesine kadar olan ilerlemeyi göstermektedir. 18
- Şekil 3.** Yeni tanı almış, transplantasyona uygun MM hastalarının tedavisindeki optimal tedavi yaklaşımının şematik gösterimi. 19



KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|-------------|---|
| bEMD | : Kemik ilişkili plazmasitom |
| BT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| CPR | : Siklofosfamid-Prednizon-Lenalidomid |
| CRAB | : Hiperkalsemi, Renal Yetmezlik, Anemi, Litik lezyonlar |
| CrCl | : Kreatin klerensi |
| CTC | : Dolaşımdaki tümör hücreleri |
| DMAH | : Düşük molekül ağırlıklı heparin |
| EMH | : Ekstramedüller Hastalık |
| EMM | : Ekstramedüller Myelom |
| FISH | : Floresan in situ hibridizasyon |
| FLC | : Serbest hafif zincir |
| ISS | : Uluslararası Evreleme Sistemi |
| IMWG | : Uluslararası Myelom Çalışma Grubu |
| İgA | : İmmunoglobulin A |
| İgG | : İmmunoglobulin G |
| İgH | : İmmunoglobulin ağır zincir |
| İgM | : İmmunoglobulin M |
| İMİD | : İmmünmodülatör ajan |
| LDH | : Laktat dehidrogenaz |
| MDE | : Myelom Tanımlayıcı Olaylar |
| MGUS | : Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati |
| MM | : Multiple Myelom |
| MNS | : Mutlak Nötrofil Sayısı |
| MP | : Melfalan-prednizon |
| MPT | : Melfalan-prednizon-talidomid |
| MPR | : Melfalan-prednizon-lenalidomid |
| MRD | : Minimal Rezidüel Hastalık |
| MRG | : Manyetik rezonans görüntüleme |
| NGS | : Next Generation Sequencing |
| NGF | : Nerve Growth Factor |

| | |
|---------------|---|
| ONJ | : Çene osteonekrozu |
| OKHN | : Otolog Kök Hücre Nakli |
| OS | : Genel sağkalım |
| PET/BT | : Pozitron emisyon tomografisi |
| PFS | : Progresyonsuz sağkalım |
| PFS2 | : İkinci basamak tedaviden sonra progresyonsuz sağkalım |
| PH | : Plazma Hücresi |
| PHL | : plazma hücreli lösemi |
| PI | : Proteozom inhibitörleri |
| RANK | : Nükleer Faktör Kappa-B |
| RANKL | : Nükleer Faktör Kappa-B Ligand |
| Rd | : Lenalidomid-deksametazon |
| SMM | : Smoldering Multiple Myelom |
| SP | : Soliter plazmasitom |
| SPEP | : Serum protein elektroforezi |
| TY | : Tam yanıt |
| TTP | : Hastalık progresyonuna kadar geçen süre |
| TTNT | : Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre |
| TVDDBT | : Tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi |
| VRD | : Bortezomib-lenalidomid-deksametazon |
| VTE | : Venöz tromboembolizm |

ÖZET

Multiple Myelom Hastalarında Otolog Kök Hücre Nakli Olanlarla Nakil Olmadan Lenalidomid Alanların Karşılaştırması

Multiple Myelom Hastalarında Otolog Kök Hücre Nakli Olanlarla Nakil Olmadan Lenalidomid Alanların Karşılaştırılması Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2023

Giriş ve Amaç: Malign hematolojik bir hastalık olan Multiple Myelomun ilerlemesini yavaşlatarak daha uzun sağkalım sunan ajanlardan biri olan ve günümüzde standart olarak kullanılan lenalidomid idamesinin, otolog kök hücre nakline kıyasla genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisini incelemeye çalıştık.

Gereç ve Yöntem: Multiple Myelom kriterlerini karşılayan indüksiyon ve/veya kurtarma tedavileri sonrasında otolog kök hücre nakli yapılmış veya indüksiyon ve/veya kurtarma tedavileri sonrasında nakil yapılmadan lenalidomid ile tedavi almış toplam 159 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tıbbi kayıtları kurumumuzda mevcut olan bilgisayar otomasyon sistemi kullanılarak kesitsel olarak elde edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı 159 (n:159) bu grupta erkek cinsiyetli hasta sayısı 84 (n:84), kadın cinsiyetli hasta sayısı 75 (n:75) olarak tespit edildi. Gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmada genel sağkalım süresi nakil olan hasta gruplarında lenalidomid idamesi alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı.($p<0.001$) Hasta grupları arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Cinsiyet, yaş ve evre ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç: Yüksek doz kemoterapi destekli naklin üstün genel sağkalım sağladığı göz önüne alındığında nakil uygun olanlarda ideal tedavi olarak kullanılmalıdır. Nakle uygun olmayan hastalarda lenalidomid idamesinin progresyonsuz sağkalım katkısı olması nedeniyle kullanılması önerilmektedir. Daha

geniş ve prospektif çalışmalar hastalık progresyonunu geciktiren idame tedavileri ve nakil tedavisini anlamamızı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Otolog kök hücre nakli, Multiple Myelom, Lenalidomid idamesi, Genel sağkalım, Progresyonsuz sağkalım



ABSTRACT

Comparison of Multiple Myeloma Patients Receiving Autologous Stem Cell Transplantation and Patients Receiving Lenalidomide without Transplantation

Aim: To examine the effect of lenalidomide maintenance, which is one of the agents that offers longer survival by slowing the progression of Multiple Myeloma, a malignant hematological disease, and is used as standard today, on overall survival and progression-free survival compared to autologous stem cell transplantation.

Materials and Methods: A total of 159 patients who met the criteria for Multiple Myeloma and underwent autologous stem cell transplantation after induction or rescue treatments or received treatment with lenalidomide without transplantation after induction and/or rescue treatments were evaluated retrospectively. The medical records of the patients were obtained cross-sectionally using the computer automation system available at our institution.

Results: The number of patients included in our study was 159 (n:159). In this group, the number of male patients was 84 (n:84) and the number of female patients was 75 (n:75). In our comparison between the groups, the overall survival time was found to be statistically significantly higher in the transplant patient groups compared to the patients receiving lenalidomide maintenance. No statistically significant difference was found between patient groups in terms of progression-free survival. No significant relationship was found between gender, age and stage and overall survival and progression-free survival.

Conclusion: Considering that high-dose chemotherapy-assisted transplantation provides superior overall survival, it should be used as the ideal treatment in those who are suitable for transplantation. It is recommended that lenalidomide maintenance be used in patients who are not suitable for transplantation, as it contributes to progression-free survival. Larger and prospective studies will enable us to understand maintenance treatments and transplant therapy that delay disease progression.

Keywords: Autologous stem cell transplantation, Multiple Myeloma, Lenalidomide maintenance, overall survival, progression-free survival



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom (MM), dolaşımdaki monoklonal immunglobulinin yükselmesine neden olan kemik iliğindeki plazma hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize, organ hasarı ile sonuçlanabilen malign hematolojik bir hastalıktır (1). MM lenfomadan sonra ikinci sık görülen hematolojik malignitedir(1). MM'nin en sık görüldüğü popülasyon özellikle 60 yaşından ileri yaşlara sahip kesimdir. Genel popülasyonda insidansı, 100.000 kişi başına yaklaşık 3-4 vakadır ve tüm maligniteler içerisinde %1 oranında görülmektedir(2).

MM gelişiminden önce bozulmuş fonksiyonlara sahip proliferatif plazma hücre klonunun kemik iliğinde sınırlı olup kendini yalnızca monoklonal immunoglobulinin (Ig veya M protein olarak adlandırılmaktadır) varlığıyla gösterdiği klinik olarak asemptomatik döneme önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) adı verilmektedir(3, 4). MGUS'ta yılda %1 oranında myelom gelişme riski vardır. MGUS ve MM arasında klinik olarak asemptomatik döneme ise Smoldering MM (SMM) adı verilmektedir(5). SMM yılda %10 oranında MM gelişme riski nedeniyle premalign kabul edilmektedir(6, 7). MM; plazma hücreli lösemi ve ekstremiteler miyelom gibi plazma hücre neoplazileri hastalık grubu içerisinde bulunur. MM çeşitli organlarda hasara neden olması ile klinikte ortaya çıkan end organ hasarını gösteren belirteçlere "CRAB bulguları" (Hiperkalsemi, böbrek tutulumu, anemi ve kemik lezyonları) ve "SLİM kriterleri" adı verilmektedir(8). Tedavi gerektiren tüm bu bulgular "Myelom tanımlayıcı olaylar" olarak tanımlanmaktadır(8).

MM'nin başvuru anında en sık semptomu litik lezyonlardır. Litik lezyonlar; kemik iliği ile mikroçevresinin etkileşimleri sonucu salınımı artan nükleer faktör kappa-B ligand (RANKL) aracılığıyla meydana gelen osteoklastların aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu lezyonlar kemiklerde ağrı ve kırıklara, immobilizasyona ve hiperkalsemiye yatkınlığa sebep olur. MM'li hastalarda plazma hücre proliferasyonunun kemik iliği supresyonu yapmasıyla anemi veya sitopeni bulguları gelişebilir(9). MM'de monoklonal antikörlerin böbrek tübüllerine toksik etkisi sonucu görülen renal tutulum bulguları, tanı anında veya myelomun seyri boyunca takiplerde vakaların üçte ikisinde görülebilir(9). MM, çeşitli sistemlerde hasara neden olarak önemli morbiditeye neden olan ve yakın takip gerektiren bir hastalıktır.

MM hastalarında otolog kök hücre naklinin (OKHN) nakle uygun hastalarda ideal tedavi olarak kabul edildiği ve naklin standart tedaviye göre üstün sağkalım gösterdiği çalışmalar mevcuttur(10). Ancak tüm çalışmalarda genel sağkalım üzerine faydası gözlenmemiştir(11). Tam yanıt (TY) oranlarında artış ve 12 ay kadar progresyonsuz sağkalım üzerine olumlu katkısı sağladığı bildirilmiştir(12). OKHN bazlı tedavi toksik etkilerinden dolayı uygun hastalara seçilerek verilmelidir, bu hastaları belirlerken klinik bir değerlendirme yapılmalıdır(13). Öncelikli olarak genç hastalar (65 yaş altı) veya genel performansı iyi, komorbiditesi olmayan 65 yaş üstü hastalar nakil için değerlendirmeye alınabilmektedir. MM'li yaşlı hastaların çoğu ise otolog nakilden yararlanamaz ve nakil dışı tedavilere yönlendirilmektedir.

Tedavi seçiminde dikkate alınması gereken ana etkenler; kullanılacak rejimin etkinliği ve toksisitesidir. Bu anlamda İMİD'lerin ilki olan talidomid'in ardından daha güvenli ve etkin bir profile sahip lenalidomid üzerine odaklanılmakta ve yapılan çalışmalar neticesinde lenalidomidin düşük doz deksametazon ile kombinasyonu ile daha yüksek sağkalım ve daha az toksik yan etki bildirilmektedir(14). Siegal ve ark. çalışmasında MM'de 5 yıllık sağkalım oranının 2000 yılında %35'lerdeyken, son on yılda, yeni ajanlarla beraber sağkalımın önemli ölçüde iyileştirilmesiyle 2015 yılında %50'ye yükseldiğini bildirmişlerdir(15). Yeni gelişen ajanlarla artık 7 yıldan fazla sağkalım bildirilebilmektedir. MM günümüzde kür sağlanamasa da kronik bir hastalık olarak takip edilebilmektedir.

Nakle uygun olmayan MM'de mevcut terapötik seçeneklerin sayıca artmasıyla yeni nesil ajanlarla tedaviye devam etmek ile nakil yapılmasını karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar ilgi çekmektedir(16). Çalışmamızda nakle uygun olmayan veya nakli kabul etmeyen, indüksiyon ve/veya kurtarma tedavileri sonrasında idame olarak lenalidomid kullanan hastalar ile indüksiyon ve/veya kurtarma tedavileri sonrasında OKHN yapılan hastaları progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) açısından karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji ve Etyoloji

2016 yılındaki küresel çalışma verilerine bakıldığında; 1990'dan 2016'ya kadar, MM'nin küresel insidansında %126 artış söz konusu olup ve yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı 100.000'de 2,1'dir(17).

MM etyolojisi tam olarak anlaşılammış olmakla beraber; cinsiyet, yaş, etnik köken, birinci derece akrabalarda MM olması ile hastalığın ilişkisinin olduğu tespit edilmiş, aynı zamanda bazı çevresel etmenlerin de risk faktörü olabileceği de kabul edilmiştir.(18).

Hastalık görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta ve 65 yaş civarında pik yapmaktadır(17, 19, 20). Vakaların %60'ından fazlası 65-74 yaşları arasında tanı almaktadır. Tanı sırasında ortalama yaş 69'dur. Hastaların sadece %35 'i tanı anında 65 yaşından küçüktür. Vakaların yalnızca %2'si 40 yaş altında tanı almaktadır(19). Dominik D. Alexander ve ark. analizine göre MM erkek cinsiyette bir miktar daha yaygındır(21). Afrika kökenli kişilerde açık tenlilerle karşılaştırıldığında yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir ve Asyalılarda en düşük insidansa sahiptir(17, 19, 20). Aile öyküsüne bakıldığında genel olarak, herhangi bir hematolojik maligniteden etkilenen akrabaları olan olgularda MM riski, kontrollere kıyasla anlamlı olarak artmıştır. Siyahlarda ve erkeklerde daha güçlü bir ailesel ilişki de gözlemlenmiştir(22).

Mesleki maruziyet değerlendirildiğinde, çiftçiler, itfaiyeciler ve kuaförler arasında, muhtemelen diklorodifeniltrikloroetan (DDT), fenoksiasetik asit ve klorofenoller, metal tozu, aromatik hidrokarbonlar, aldehitler, asbest ve silika içeren pestisitlere maruz kalma artmış MM riski ile ilişkilidir(23-25). Komorbiditeler değerlendirildiğinde pernisiyöz anemi ve ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkili MM riski artış göstermektedir(26).

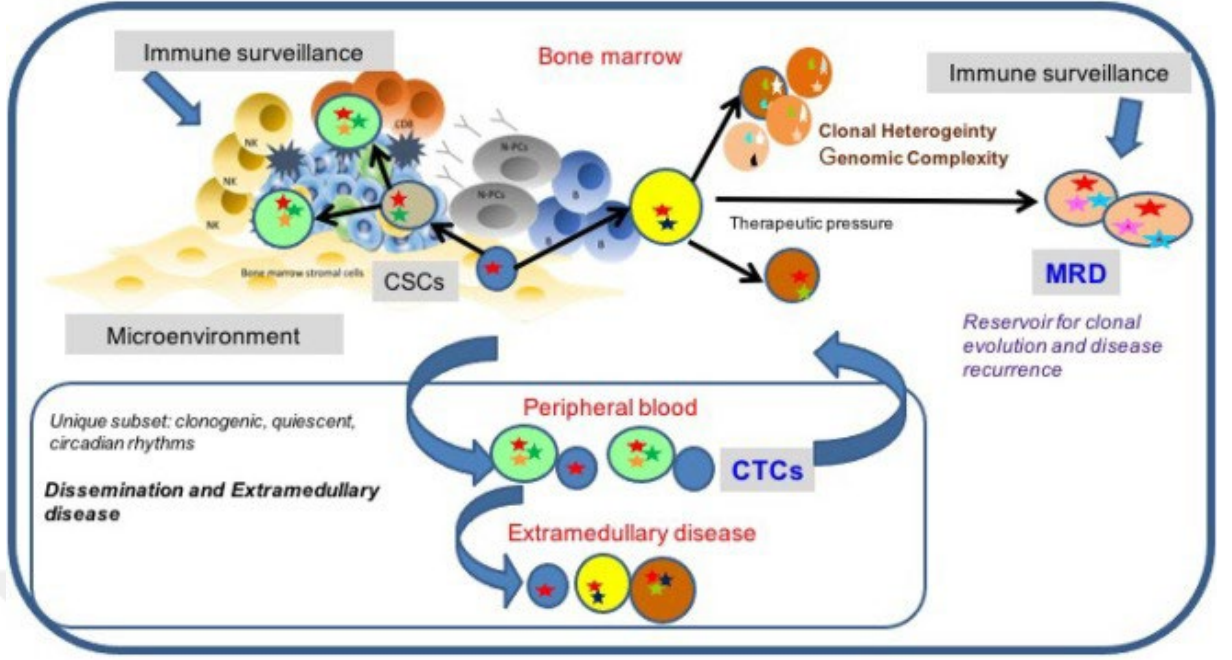
2.2.Patogenez

MM patogenezinde tümör hücrelerinin premalign dönemden malign döneme ilerleyen klonal evrimi önemli rol oynar. Genetik değişikliklerin yanısıra premalign hücrelerin myeloma dönüşümüne bazı ek faktörlerin yol açtığı kabul edilmektedir. Hastalığın progresyonuna yol açan faktörlerden birisi kemik iliği mikroçevresi

hücrelerinin etkileşimidir(27). Diğer bir faktör ise tedaviye bağlı gelişen mutasyonlardır(28). MGUS'un sadece az bir kısmında del(17p13) ve t(4;14) gibi olumsuz anormallikler saptanabileceği göz önüne alınırsa myelom gelişmesi için ek faktörlerin katkısı gerektiği anlaşılabilir(29, 30). Myelom hücrelerinin sitogenetik olarak anormal hücreler olduğu ve bu sitogenetik mutasyonların prognoz üzerinde etkili olduğu bilinmektedir(31). Bu spesifik değişikliklerin dışında tedavi alan hastalarda myelom hücrelerinin az sayıda kısmı klonal evrimleşerek hayatta kalmakta ve kanserde nükslere sebep olmaktadır. Tedavi sırasında veya sonrasında remisyon aşamasında hayatta kalan tümöral hücrelerde bazı genomik mutasyonların gelişebileceğine dair pek çok veri vardır(27, 28). Tedaviye direnç gösteren hayatta kalan tümör hücrelerinin proliferasyonu ise kemik iliği mikroçevresindeki etkileşimlerle belirlenmekte ve bu etkileşimler rezidü hücrelerin proliferasyonu, ilaç direnci, yayılma ve kemik yıkımıyla da sonuçlanmaktadır(32-34).

Hastalık varlığını devam ettirmede en etkin rol alan hücreler; dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC) ve MRD (Minimal Rezidüel Hastalık) klonu varlığı olarak kabul edilmektedir(34). Dolaşımdaki tümör hücreleri dissemine hastalık ve sistemik yayılımda görev alırken; minimal rezidüel hastalık hücre klonları, tedavi sonrasında kişide kalan minimal sayıdaki lösemik hücrenin klonal evrimleşmesi ile gelişir. Kemik iliğinde rezervuar görevi görerek kanserde nükslerin temel sebebidir. Bu hücrelerin anlaşılması hastalığın progresyonunu anlamamızı sağladığı için önemlidir. Dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC) ve minimal rezidüel hastalık (MRD) klonları **Şekil 1**'de gösterilmiştir. Özellikle OKHN bazlı tedavide kullanılan yüksek doz melfalan ve bortezomib gibi bazı terapötik ajanların, tedavi sonrasında nüks aşamasında hayatta kalan hücre klonundaki genetik mutasyonlara sebep olduğu bildirilmiştir.

CTC'lerde de tümör hücreleriyle kıyaslandığında önemli genomik farklılıklar tanımlanmıştır. Bu hücrelerin yapılan çalışmalarda MM hastalarında MGUS'a ve SMM'ye kıyasla çok daha fazla sayıda bulunduğu bildirilmiştir(35-38). Bu hücrelerin olumsuz prognozla ilişkili olabileceği de düşünülmektedir(39). Bu nedenle SMM aşamasında erken tedavi başlanması ile hastalık ilerlemesi geciktirilerek tedavi yanıt oranlarında artış hedeflenmektedir.



Şekil 1. Dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC) ve minimal rezidüel hastalık (MRD) klonları, hastalığın yayılmasını ve direncini yönlendiren agresif klonları temsil eder. (CTC'ler: dolaşımdaki tümör hücreleri, N-PC: normal plazma hücreleri, NK: NK hücreleri, B: B-lenfositleri, CD8: CD8+ T hücreleri, MRD: minimal rezidüel hastalık, CSC'ler: kanser kök hücreleri)(40).

MRD klonu, klonal evrimin ve hastalığın tekrarının rezervuarını temsil eder. Sitogenetik olarak yüksek riskli hastalarla karşılaştırıldığında standart riskli hastaların MRD hücrelerinde 9 kat daha fazla düzensiz gen saptanmıştır(41). Standart riskli hastalarda tedaviye direnç gelişmesi için daha fazla adaptasyon olduğu yüksek riskli hastalarda ise mevcut olumsuz sitogenetiğin bu işlevi yerine getirdiği düşünülmektedir(41). Tedavi sonrası MRD'nin saptanamayacak kadar düşük olduğu durumlarda 'saptanamayan MRD' tanımı kullanılmaktadır. MRD negatifliği veya saptanamayan MRD yanıtı elde edilmesi hedeflenmelidir, çünkü bu yanıtlar prognozun daha iyi gideceğinin işaretidir.

Tedavi yanıtını değerlendirme aşamasında artık yüksek duyarlı yöntemler de kullanılmaktadır. Tedaviyle hedeflenen hücrelerin çoğunu yok edebilmiş olsak da az bir kısmını oluşturan ancak nükse sebep olan kemik ve kemik iliği dışında hayatta kalan hücreleri belirlemeye yönelik teknikler pratikte kullanılabilir. Hayatta kalan bu genomik farklı hücreleri yüksek duyarlılıkla saptayarak normal genoma sahip

plazma hücrelerinden ayırabilen, NGS (Next Generation Sequencing) ve NGF (Nerve Growth Factor) gibi yeni nesil DNA dizileme tekniklerine sıklıkla ihtiyaç duyulmakta ve ayrıca mutasyonların dizilimleri hakkında bilgi veren klonal dizileme çalışmaları ile mutasyonların tespit edilmesi hedeflenmektedir(42).

2.3. Klinik Bulgular

2.3.1 Multiple Myelom ve Anemi

MM hastalık seyrinde ortaya çıkan aneminin iki temel sebebi vardır. Myelosupresif ajanların kemik iliği supresyonu veya kemik iliğinde eritropoezin plazma hücre proliferasyonuna bağlı baskılanması neticesinde gelişebilir. Semptomatik anemi mevcutsa eritrosit süspansiyonları ile tedavisi endikedir. Hemoglobin hedefi, transfüzyon ihtiyacına olan sıklığı azaltmak için en düşük seviye olmalıdır. Bunun yanısıra eritropoezi artıran epoetin alfa, darbopoetin alfa gibi eritrosit stimüle edici ajanlar (ESA) bir dönem anemi yönetiminde kullanılmış olsa da çalışmalar son çalışmalar tromboembolik olay riskini arttırdığını göstermiştir(43). Kanser progresyonu ve mortalite artırıcı etkileri de son yıllarda saptanmıştır(44). 2019 yılında ASH (Amerikan Society of Hematology) ve ASCO (American society of clinical oncology) tarafından; kanser tedavisine iyi yanıt alınamayan ve kemoterapi ile ilişkili anemisi olan hastalara transfüzyon ihtiyacını azaltmak amacıyla ESA'ların önerilebileceğini yayınlayan bir kılavuz güncellemesi öne sürüldü. Hastalık progresyonu göze alınamayan hastalarda kemoterapiye iyi yanıt alınan hastalarda ESA'lar önerilmemektedir(45). ESA tedavisine 6-8 hafta içinde yanıt alınamayan hastalarda devam edilmesi önerilmemektedir.

2.3.2 Multiple Myelom ve Böbrek Yetmezliği

MM hastalarında böbrek yetmezliği tanım olarak; kreatinin klirensinin 60 mL/dk'nin altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olmasıdır(1). Protein üretiminin arttığı veya renal yetmezlik nedeniyle klerensin yavaşladığı durumlarda idrara protein atılmaya başlar(46, 47). MM hastalığında idrarla atılan hafif zincirlere Bence jones proteini adı verilmektedir. Bu proteinler glomerüler filtrasyonla atıldıktan sonra megalin ve cubulin adı verilen reseptörlerle proksimal tübülden

reabsorbe edilir, vücutta elimine edilir(48, 49). Bu aşamada tübüllerde reabsorbe edilemezse birikerek tübüleri toksik hasara uğratar ve nefropatiye neden olur. Bence Jones proteinürisi multipl miyelom hastalarında sık görülen ancak özgün olmayan bir bulgudur ve myelom böbreği olarak da adlandırılan cast nefropatisi gelişiminde rol oynar(50). Bence Jones proteininin varlığı ile multipl miyelom hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişimi arasında bir ilişki vardır(50). Böbrek tutulumu açısından yalnızca hafif zincir cast nefropatisi miyelomu tanımlayan bir olay olarak kabul edilir.

MM hastalarında gelişebilen nefropatiler renal tübüler asidoz, amiloidoz, fanconi, böbrek yetmezliğidir(51). Renal yetmezliğin gelişmesinde henle kulpunun çıkan kolunda bence jones proteinlerinin tamm horsfall proteinlerine bağlanarak büyük bir molekül halinde agregate olması rol oynamaktadır. Bu agregasyonu artıran bazı faktörler de tanımlanmıştır. Dehidratasyon, hiperkalsemi ve/veya asidoz gibi konsantrasyon sağlayan durumların nefropatiyi kolaylaştırdığı düşünülmektedir(52, 53).

İdrar protein elektroforezi, idrar immünfiksasyon elektroforezi ve yirmi dört saatlik idrarda total protein analizi gibi spesifik immünolojik testler Bence Jones veya diğer paraproteinlerin tespitinde kullanılmaktadır(53).

Tedavide renal prognozu kötüleştirecek her türlü risk faktörlerden kaçınılmalı ve böbrek yetmezliği yönetilmelidir. Tedavilere yanıt vermeyen dirençli hastalarda hemodiyaliz kullanılabilir. Ayrıca anti-miyelom tedaviyle alınan hematolojik yanıtın derinliği de renal iyileşmeye bağımsız olarak katkı sağlamaktadır ve diyaliz hastalarında renal prognoza etkisi olduğu düşünülmektedir(54). Diyaliz endikasyonu olmayan hastalarda serbest hafif zincirlerin düzeyinin %90 üzerinde azalmasının renal iyileşmeye katkı sağlayacağı düşünülmektedir(55).

2.3.3 Multiple Myelom ve Kemik

Plazma hücrelerinin klonal genişlemesinin osteolitik kemik lezyonlarına, kırık riskinde artışa ve ağrılara sebep olduğu bilinmektedir. MM'un en sık rastlanan komplikasyonlarından biridir.

Tanısal görüntüleme en iyi şekilde tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi (TVDDBT), pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) veya manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) ile sağlanır. Bu yöntemler düz radyografilere göre osteolitik lezyonların saptanmasında daha yüksek duyarlılık sağlar. Görüntüleme yönteminde hangisinin kullanılacağı klinik prezentasyona, kurumsal tercihe ve maliyete göre belirlenmelidir. Mesela, TVDDBT 'nin daha düşük maliyeti, MRG'nin kemik tutulumu için en duyarlı olduğu, PET/BT'nin ekstremiteler hastalığının saptanmasında en duyarlı olduğu için tercih edildiği söylenebilir(56).

Tedavide osteoklastik aktivitenin inhibisyonunu sağlayan zolendronik asit ve pamidronat gibi bifosfonatlar kullanılmaktadır. Vertebral kırık riskinde azalma, kemik ilişkili ağrının kontrolünü sağladığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Sağkalım üzerine yararları ise tartışmalıdır(57).

Zoledronik asit ve pamidronat, MM'de osteolitik lezyonların önlenmesi için FDA tarafından onaylanan iki bifosfonattır. Pamidronat, ayda bir kez 3 saat boyunca 90 mg'lık bir intravenöz infüzyon olarak uygulanırken, zoledronik asit 4 mg, ayda bir kez 15 dakika boyunca intravenöz olarak uygulanır. Bifosfonat seçimi, hastanın prezentasyonu, böbrek fonksiyonu ve ilgili advers olayların anlaşılması göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Mesela, pamidronat şiddetli böbrek hastalığı olan hastalar için önerilirken, zoledronik asit hiperkalseminin tedavisinde en etkili olanıdır. R.Mhaskar ve ark. bir çalışmada bir bifosfonatın diğerine üstünlüğünü gösterememiştir(57).

Bifosfonatların en önemli yan etkileri arasında çene osteonekrozu (ONJ), atipik kırıklar ve zolendronik aside özgü akut böbrek hasarı bulunur. ONJ'li hastalarda, görüntülemelerde nekroz gelişimi izlenene kadar uzun süreli çene ağrısı, dişeti şişmesi veya ülserasyon olabilir. ONJ gelişen hastalarda bifosfonatın kesilmesinin önerilip önerilmediği konusunda kılavuzlarda fikir birliği yoktur. Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği (MASCC), Uluslararası Oral Onkoloji Derneği (ISOO) ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) tarafından yayınlanan son kılavuzlar, ONJ durumunda bifosfonatların devam etmesini veya kesilmesini önermek için yeterli kanıt bulunmadığını ve bu kararın bir diş hekimi uzmanı ile birlikte tedavi eden hekime bırakılmasının en iyisi olduğunu belirtmiştir(58). ONJ gelişimi en sık tedavi altında dental işlem yapılması durumunda gelişebildiğinden bifosfonat tedavisinden önce dental işlemlerin yapılması önerilmektedir.

Bifosfonat tedavi süresinin osteoporozda 5 yıl iken MM 'da en az 2 yıl boyunca bifosfonat tedavine devam edilmesi önerilmektedir(59, 60). Aylık zolendronik asit uygulaması ile 3 ayda bir zolendronik asit uygulamasının iskelet olaylarını önleme açısından önemli bir farka yol açmadığını gösteren çalışmalar vardır(61). Sistemik anti-miyelom tedavisine çok iyi parsiyel yanıt veya daha fazla yanıt veren hastalarda bifosfonatlar kesilebilir. Bununla birlikte, kemik modifiye edici tedavinin 2 yıla kadar devam etmesi önerilir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bifosfonat tedavisine progresyona kadar devam edilmesi önerilmektedir. Miyelomun relaps durumunda bifosfonat tedavisinin yeniden başlatılması önerilir.

MM'deki osteoklastik aktiviteyi baskılayan denosumab kemik lezyonlarının tedavi ve korumasında endikedir. Denosumab; RANKL'a (reseptör aktivatör nükleer faktör (NF)- κ B ligandı) yüksek afinite ile bağlanarak RANK ile etkileşimini önler. Denosumabı zolendronik asitle karşılaştıran çalışmalarda iskelet lezyonlarını önlemede denosumabın zolendronik asitten geri kalmadığı olmadığı gösterilmiştir(62). Bu çalışmanın başka bir analizinde denosumabın zolendronik asitten daha fazla PFS katkısı sunduğu ve renal advers olayları azalttığı gösterilmiştir(63).

Denosumab tedavisinde ani kesilme olması durumunda rebound osteoklastik aktivite ile kırık riski ve kemik kaybı gelişmesi nedeniyle ani kesilmemesi önerilmektedir(64).

Zolendronik asitle karşılaştırıldığında denosumabın benzer etkinlikte olması ve yüksek maliyetli olması nedeniyle birinci basamakta kullanılmaması önerilmektedir. Böbrek hasarı olan hastalarda denosumabın tercih edilmesi düşünülmelidir.

Kemik hastalığının ağrı kontrolü çoklu yaklaşımlarla sağlanabilir. İlk basamakta tipik ağrı kontrolü için kullanılan rejim; anti-miyelom tedavisi ile birlikte analjeziklerle farmakolojik tedavidir. Sistemik kemoterapiye refrakter şiddetli ağrılı litik lezyonlar veya plazmasitomlarda radyoterapi endikasyonu vardır. Palyatif ağrı kesici tipik olarak beş ile on seansta 20-30 Gy ile elde edilebilir(65). Ağrılı vertebral kompresyon kırıkları olanlarda kifoplasti nispeten güvenli ve etkili bir işlemdir(66).

2.3.4 Multiple Myelom ve Hiperkalsemi

Başvuru anında MM'li hastaların yaklaşık %15'inde hiperkalsemi mevcuttur, ancak serum kreatinin düzeyi yüksek olanlarda prevalans 2 ila 3 kat daha yüksektir (%25-45).

Hiperkalsemi, MM'de görülen artmış kemik rezorpsiyonunun bir sekeli ve hastaların % 25 kadarı hastalıklarının seyri sırasında hiperkalsemi yaşayacaktır. Hastalar karın ağrısı, poliüri, konfüzyon, bulantı, kabızlık veya kusma semptomları ile gelebilir. Bu durum agresif hidrasyon, kortikosteroidler, bifosfonatlar ve kalsitonin ile yönetilmelidir. Şiddetli, refrakter hiperkalsemi vakaları hemodiyaliz gerektirebilir.

2.3.5 Multiple Myelom ve Nörolojik Bulgular

MM'da sıklıkla görülen periferik nöropati bortezomib talidomid gibi tedavi ajanlarının komplikasyonu olarak veya daha nadir olarak hastalığın tanı anında kendi semptomu olarak görülebilmektedir. Multiple myeloma bağlı nöropatinin daha çok demiyelinizasyon yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir. MM bağlı nöropati en sık IgM hastalığı ile ortaya çıkar ve nadiren IgA ve IgG hastalığı ile görülür(67). Etyoloji net değildir ancak periferik nöronların miyelin kılıfında IgM birikintileri tespit edilmiştir. Paraproteinemiye sekonder periferik nöropatide altta yatan hastalığın tedavisi birincil yaklaşım olmalıdır.

Anti-miyelom tedavisine, özellikle bortezomib ve talidomide bağlı gelişen nöropatilerde hastalar daha çok distal duysal nöropati (eldiven çorap tarzında) tariflemektedir. Haftada iki kez bortezomib ile tedavi edilen hastaların% 60'ına kadarı periferik nöropati görülebilmektedir. Semptomlar tedavinin kesilmesinden genellikle 3 ay sonra azalır, ancak bazen daha uzun süreli devam edebilir(68). Bortezomib ile ilişkili nöropati yaşayan hastalar için, ilacın intravenöz uygulanması yerine subkutan haftada bir kez bir rejim kullanılması önerilir.

Bortezomib ve talidomid dozunu periferik nöropatinin derecelendirilmesine göre ayarlama konusunda önerilerden yararlanılabilir. Periferik nöropati derecelendirilmesi hastanın günlük yaşam aktivitelerinin üzerindeki etkisine göre yapılmaktadır.

Tedaviye duloksetin gibi nöropatik ağrı kesici verilmesi ile başlanabilir. Duloksetine yanıt alınamayan hastalara gabapentin gibi antikonvülzanlar veya antidepresan grubundan amitriptilin kullanılmalıdır.

2.3.6 Multiple Myelomda Tromboembolizm

Venöz tromboembolizm (VTE) açısından MM'li hastalar hasta kaynaklı ve tedavi kaynaklı risk faktörlerine sahiptirler. VTE insidansı bir çalışmada, yılda 1000 vakada 9 kişi olarak saptanmıştır(69). İmmünmodulator ajan alan hastalarda risk sınıflaması yapılarak tromboprofilaksinin gerekli olup olmadığını belirlemek gerekmektedir. Risk sınıflandırması, önceki VTE öyküsüne, ailede kalp, kronik böbrek hastalığı, trombofili öyküsüne dayanmaktadır. Standart riskli hastalar günlük 100 mg aspirin ile tedavi edilmelidir. Yapılan bir çalışmada, hastaların standart 100 mg yerine 81 mg aspirin ile tedavi edildiğini belirtmek önem arz etmektedir(70). VTE açısından yüksek riskli hastalar ise düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya varfarin profilaksisi ile tedavi edilmelidir. DMAH ve varfarin arasındaki seçim hastanın komorbiditelerine göre yapılmalıdır. Kanser hastalarında direkt oral antikoagülanların kullanılması son Amerikan kılavuzlarında önerilmemekle beraber MM'li hastalarda büyük randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır(71). Bu nedenle direkt oral antikoagülanlarla ilgili çalışmalar olgunlaşana kadar VTE profilaksisi için DMAH ve varfarin kullanımı önerilmektedir.

2.3.7 Multiple Myelom ve Enfeksiyonlar

MM'li hastalarda enfeksiyon riskini artıran çeşitli durumlar vardır. Uygulanan tedaviye bağlı nötropeni gelişmesi, hastalığın kendisine bağlı plazma hücrelerinin immün sistemde efektif fonksiyon gösterememesi veya kortikosteroid kullanımına bağlı olarak gerçekleşebilir . İndüksiyon tedavisinden sonraki ilk 3 ay bu açıdan kritik bir dönemdir, bu erken dönemde mortalitenin en sık sebebi enfeksiyonlardır(72, 73). MM'li hastalarda enfeksiyonların büyük çoğunluğunu üriner sistem enfeksiyonları ve pnömoni oluşturur. Ampirik antibiyotikler, enfeksiyon şüphesi olan hastalara kapsüllü bakterileri ve gram negatif mikroorganizmaları kapsayacak etki spektrumuna sahip olacak şekilde derhal başlanmalıdır. Enfeksiyon profilaksisi olarak aşılar, antibiyotikler, antiviraller, intravenöz immunglobulin kullanımı mümkün olan yaklaşımlardır. Myelosupresif etkinliği yüksek bortezomib gibi ajan alan hastalarda spesifik Herpes zoster enfeksiyonu riski artmıştır. Bu nedenle günde bir kez valasiklovir 500 mg veya günde iki kez asiklovir 400 mg ile antiviral profilaksi yapılmalıdır. Yıllık grip aşısı ve tanı anında tek seferlik pnömokok aşısı

uygulanmalıdır. Enfeksiyonun en yüksek riskinin olduğu ilk 3 aylık dönemde profilaksi yapılması önerilir. Günde bir kez trimetoprim-sülfametoksazol 80/400 mg veya günde bir kez levofloksasin 500 mg antibiyotik genellikle indüksiyon kemoterapisinde başlanarak kullanılır. Yakın zamanlı yapılmış büyük çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada; anti-miyelom tedavisinin ilk 12 haftasında plaseboya karşı günde bir kez 500 mg levofloksasin profilaksisi karşılaştırılmış, levofloksasin alan hastalarda anlamlı derecede daha az mortalite ve febril nötropeni bulunmuştur(74). MM'li hastalarda antibiyotik profilaksisine rağmen tekrarlayan ciddi enfeksiyonları olanlarda aylık intravenöz immünglobulin (IVIG) infüzyonları profilaksi olarak da kullanılabilir ve tekrarlayan enfeksiyonları ciddi ölçüde azalttığı gösterilmiştir(75).

2.3.8.Ekstramedüller Myelom(EMM)

Kemik iliği dışında klonal plazma hücreleri ekstramedüller plazmasitom olarak tanımlanmaktadır. EMM; ekstramedüller hastalık (EMH), kemik ilişkili plazmasitom (bEMD), soliter plazmasitom (SP) ve plazma hücreli lösemi (PHL) olarak dört alt grupta sınıflandırılmaktadır.

Ekstramedüller hastalık (EMH); birden fazla şekilde tanımlanmış olmakla beraber neoplastik hücrelerin hematojen yolla yayılması ve yumuşak dokuda plazmasitom oluşturması ile karakterize agresif bir multiple myelom olarak adlandırılmaktadır. Bu lezyonlar kemik iliği dışında bağımsız olarak büyüyüp gelişebilme kabiliyetindedir(76, 77). Kemik iliğine komşuluk yoluyla kemik ve diğer çevre dokulara yayılımıyla da parasketal plazmasitomlar ortaya çıkmaktadır(78). SP ise sistemik MM yokluğunda sadece lokal bir alanda plazma hücre (PH) klonunun bulunması olarak tanımlanır(79). PHL dolaşımında plazma hücrelerinin varlığı ile karakterize olan MM'nin agresif formudur (PH >% 20 veya mutlak PH sayısı >2x10⁹/L)(80). Bu hastalık gruplarının klinik seyir ve prognozu birbirinden farklıdır.

EMH veya parasketal plazmasitomlar MM'da tanı anında veya nüksetme anında görülebilmektedir. EMH kötü prognozun habercisidir. Yoğunlaştırılmış tedaviler dahil tedavi yanıtları düşüktür(81). Nüks durumunda en sık ekstramedüller tutulum alanları; plevra, lenf düğümleri, karaciğer, böbrek, santral sinir sistemi, meme ve perikarddır(76, 82, 83).

2.3.9.Amiloidoz

Hafif zincir benzeri insolubl fibriler proteinin (AL amiloid) dokularda birikmesi sonucu %3-10'unda gelişir.(84) Renal, kardiyak, hepatik ve nörolojik bulgulara yol açar(85-87). Tanı anında hastaların %69'unda birden fazla organ etkilenmiştir(88). En sık bulgu nefrotik sendroma bağlı ödemdir. Sıklıkla lambda (λ) tipi düşük tümör yüklü MM vakalarında gözlenir.

İkinci sıklıkta görülen bulgusu korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olup ana prognostik belirleyicidir(89). Amiloidozun diğer spesifik klinik bulguları olan makroglossi ve periorbital ekimoz nispeten az sıklıkta görülür.

AL amiloidoz sistemik amiloidozun en sık teşhis edilen şeklidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) görülme sıklığı milyonda yaklaşık 10-14 vaka olarak bildirilmiştir(90). MM hastalarının %20'sinde görülmesi beklenmektedir. Amiloidoz hastalarının tanı konulduktan sonraki surveyinin yaklaşık 6 ay kadar kısa olması nedeniyle erken teşhis edilmesi surveyi belirlemektedir. Nefrotik düzeyde proteinüri, açıklanamayan iskemik olmayan kardiyomiyopati, hepatomegali ve periferik nöropati ve atipik myelom vakalarında şüphelenilmelidir. Tanısı basitçe biyopsi ile konulabilir. Biyopsi yapılabilecek yerler; abdominal subkutan doku, rektal mukoza, mide mukozası veya tükürük bezleridir(91).

2.4.MM Tanısı

2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından revize edilen multiple myelom tanı kriterlerine göre; multiple myelom ve ilişkili hastalıklar, monoklonal antikor seviyeleri (yaygın olarak IgG, ancak IgM, IgA veya çok nadiren IgD de olabilir) ve CRAB (Hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik ağrıları/litik kemik lezyonları) semptomların varlığına göre kategorize edilir. MM tanısı, kemik iliği klonal plazma hücresi \geq %10 veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom ve bunlara eşlik eden en az bir CRAB veya SLiM belirti ve bulgularının olması ile konulur(1). SLiM kriterleri; kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, tutulu serbest hafif zincir oranının(FLC oranı) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı olarak tanımlanmaktadır(92). Klinikte belirti ve bulguları olmayan ve M-proteini 1,5 g/dL'nin altında olanlar, önemi belirsiz plazma hücreli

monoklonal gamopati (MGUS) olarak sınıflandırılır. Kemik iliğinde plazma hücrelerinin artmış proliferasyonu ve yüksek M-proteini seviyeleri olmakla beraber CRAB semptomları bulunmayanlar smoldering miyelom (SMM) olarak sınıflandırılmaktadır(1) MGUS'un ve SMM'nin yılda sırasıyla %1 ve %10 oranında MM'a ilerlemesi söz konusu olabileceği için tanı konulunca MM'nin öncüleri olarak düşünülerek yakın takibe alınmaları gereklidir(93).

SMM tanısı alan hastaların %10-15 kadarında ise belirli kriterlere göre MM'ye ilerleme oranı 2 yılda yaklaşık %80 oranında saptanmış ve bu kriterlere göre "ultra yüksek riskli" SMM tanımı oluşturulmuştur(94).

Bu hastaların MM tedavilerine uygun olabileceğine dair çalışmalar bildirilmiştir(95).

Olası multipl miyelomlu hastaların değerlendirilmesi, hemoglobin, serum kreatinin, serum kalsiyumu, laktat dehidrogenaz (LDH), beta-2 mikroglobulin, albümin gibi biyokimyasal parametrelerin yanısıra M-proteinini ölçebilmeye yönelik serum serbest kappa ve lambda hafif zincir düzeyi ve FLC oranı, serum protein elektroforezi (SPEP), serum immünfiksasyonu, 24 saatlik idrar protein elektroforezini içermelidir(96). MM hastalarının yaklaşık %2'si non-sekretuar myelom olarak tanımlanır, M proteini varlığı gösterilemez.(19, 97) Kemik iliğinden t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6; 14), t(14;20), trizomiler ve del(17p) sitogenetik değişikliklerine yönelik genetik çalışma yapılması, tedaviyi belirlemede katkı sağlamakta aynı zamanda prognostik olarak da önemsenmektedir(98). Floresan in situ hibridizasyon (FISH) çalışmaları da oldukça faydalı olabilir.

Kemik tutulumu taraması için TVDDBT veya PET/BT önerilmektedir(99, 100). Tüm vücut MR; fokal kemik iliği lezyonlarını göstererek, yüksek riskli SMM'nin tanınmasında faydalıdır. Tüm vücut MR'da 5 mm ve daha büyük birden daha fazla lezyon görülmesi SMM'de aktif tedavi verilmesi için bir kriterdir(100, 101). MRG görüntüleme, ekstremiteler hastalığının, şüpheli kord basısının değerlendirilmesinde veya belirli bir semptomatik alanın ayrıntılı görüntülenmesinin gerekli olduğu durumlarda faydalıdır.

Serum M proteininin ≥ 1 g/dL olması veya 24 saat idrar M proteininin ≥ 200 mg olması veya serum tutulu serbest hafif zincir düzeyinin ≥ 10 mg/dL olması (FLC oranının bozuk olması şartı ile) ölçülebilir hastalık olarak tanımlanır(102). M protein

düzeyi, tedavi sırasında her ay ve tedavi dışındayken her 3-4 ayda bir tedavi yanıtını değerlendirmek için SPEP ve FLC ile izlenir. İdrar M protein düzeyini takip etmek ve albüminüri ile sonuçlanabilecek diğer renal komplikasyonları saptamak için idrar protein elektroforezinin en az 3-6 ayda bir yapılması önerilir.

2.5.Moleküler Sınıflandırma

Multiple myelom sitogenetik olarak oldukça heterojen bir hastalık grubudur(103, 104). Kemik iliği FISH çalışmalarında multiple myelomun %40'ında malign hücrelerinde trizomiler saptanmışken geri kalanların büyük bir kısmında da immunglobulin ağır zincir (IgH) translokasyonu gözlenmiştir(105-108). Az miktardaki hasta grubunda da hem trizomi hem de IgH translokasyonu birlikteliği gözlenmiştir. IgH ve trizomiler; primer sitogenetik anomali olarak tanımlanmakta ve MGUS aşamasında ortaya çıkmaktadır. Ayrıca amp(1q), del(1p), del(17p), del(13), RAS mutasyonları ve MYC'yi içeren sekonder mutasyonların ise hastalığın seyri boyunca geliştiği bildirilmiştir. Multipl miyelomda sitogenetik anormalliklerin yorumlanması ve etkisi, tespit edildikleri hastalık evresine bağlı olarak değişir(109). Primer ve sekonder sitogenetik anormallikler hastalığın seyrini, tedaviye yanıtı ve prognozu etkileyebilir.

Sitogenetik anormallik ve prognoz riski Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sitogenetik anormallik ve progresyon riski

| Sitogenetik anormallik | Anormalliğin tespit edildiği klinik ortam | |
|------------------------|---|---|
| | SMM | MM |
| Trizomiler | Orta dereceli progresyon riski, ortalama 3 yıllık TTP | İyi prognoz, standart riskli MM, ortalama OS 7-10 yıl Tanı anında çoğu miyelom kemik hastalığına sahiptir Lenalidomid bazlı tedaviye mükemmel yanıt |
| t(11;14) (q13;q32) | Standart progresyon riski, ortalama 5 yıllık TTP | İyi prognoz, standart riskli MM, ortalama OS 7-10 yıl |
| t(6;14) (p21;q32) | Standart progresyon riski, ortalama 5 yıllık TTP | İyi prognoz, standart riskli MM, ortalama OS 7-10 yıl |

| Sitogenetik anormallik | Anormalliğin tespit edildiği klinik ortam | |
|---|--|---|
| | SMM | MM |
| t(4;14) (p16;q32) | Yüksek progresyon riski, ortalama 2 yıllık TTP | Yüksek riskli MM, ortalama OS 5 yıl Erken OKHN (eğer uygunsa) ve ardından bortezomib bazlı konsolidasyon/bakım gerekiyor |
| t(14;16) (q32;q23) | Standart progresyon riski, ortalama 5 yıllık TTP | Yüksek riskli MM, ortalama OS 5 yıl Yüksek FLC seviyeleri ile ilişkili ve %25'inde başlangıç myelom tanımlayıcı olay olarak akut böbrek yetmezliği mevcut |
| t(14;20) (q32;q11) | Standart progresyon riski, ortalama 5 yıllık TTP | Yüksek riskli MM, ortalama OS 5 yıl; erken OKHN (eğer uygunsa) ve ardından bortezomib bazlı konsolidasyon/bakım gerekiyor |
| Amp(1q21) | Yüksek progresyon riski, ortalama 2 yıllık TTP | Yüksek riskli MM, ortalama OS 5 yıl; erken OKHN (eğer uygunsa) ve ardından bortezomib bazlı konsolidasyon/bakım gerekiyor |
| Del(17p) | Yüksek progresyon riski, ortalama 2 yıllık TTP | Yüksek riskli MM, ortalama OS 5 yıl; erken OKHN (eğer uygunsa) ve ardından bortezomib bazlı konsolidasyon/bakım gerekiyor |
| Trizomiler artı IgH translokasyonlarından herhangi biri | Standart progresyon riski, ortalama 5 yıllık TTP | Yüksek riskli IgH translokasyonlarının sağladığı olumsuz prognozu iyileştirebilir ve del 17p |
| İzole monozomi 13 veya izole monozomi 14 | Standart progresyon riski, ortalama 5 yıllık TTP | Prognoza etkisi açık değil |
| Normal | Düşük progresyon riski, ortalama 7-10 yıllık TTP | İyi prognoz, muhtemelen düşük tümör yükünü yansıtıyor, ortalama OS >7-10 yıl |

Rajan ve ark.'dan alıntılanmıştır.(109)

TTP: Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre

2.6.Prognoz ve Risk sınıflandırılması

MM risk belirlemede hastaya özgü ve hastalığa özgü birçok faktörün değerlendirilmesi gerekmektedir. Ortalama sağkalım, diğer kanserlerde olduğu gibi, MM'da da tümörün evresi(tümör yükü), sitogenetik anomaliler gibi hastalık riskini yükselten durumlar, hasta özellikleri ve tedaviye yanıtta etkilenir.

MM'da tümör yükünü(evresini) saptamada Uluslararası evreleme sistemi evrelemesi(ISS) kullanılmaktadır. Beta-2 mikroglobulin ve albümin seviyeleri ile

tümör yükü belirlenmektedir(110). ISS evrelemesi prognozu daha iyi tahmin etmeye ve tedavileri buna göre uyarlamaya olanak tanımaktadır(111).

Hastalığın yüksek riskli ya da standart riskli olup olmadığı ise en iyi şekilde del(17p), (1q) amplifikasyonları veya del(1p) gibi sekonder sitogenetik anormalliklerin varlığına veya yokluğuna ve multipl miyelomun moleküler alt tipine bakılarak anlaşılır(98, 112).

Sitogenetik risk faktörlerine ek olarak, agresif hastalık biyolojisi ile ilişkili diğer iki belirteç, yüksek serum laktat dehidrojenaz ve rutin periferik yayma incelemesinde dolaşımdaki plazma hücrelerinin kanıtıdır (plazma hücreli lösemi).

Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (RISS), klinik kullanıma ve karşılaştırmaya yardımcı olan birleşik bir prognostik indeks oluşturmak için tümör yükü (ISS) ve hastalık biyolojisi (yüksek riskli sitogenetik anormalliklerin varlığı veya yüksek laktat dehidrojenaz seviyesinin varlığı) unsurlarını birleştirir(113). Uygun şekilde tedavi edildiğinde, belirli yüksek risk kategorilerine sahip hastaların hayatta kalma oranı, standart riskli hastalığı olan hastaların hayatta kalma oranına yaklaşabilir.

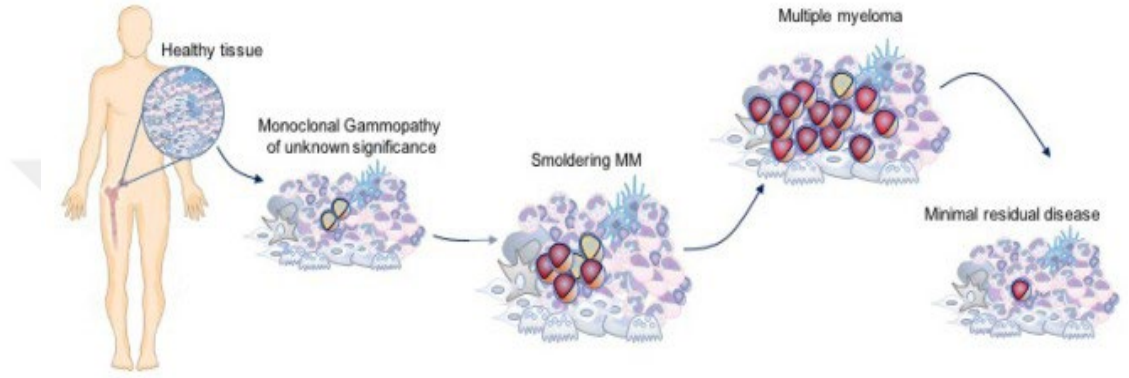
MM'de yüksek riskli belirleyen faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Multiple Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler

| Hastaya Özgül Faktörler | Hastalığa Özgül Faktörler |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Yaş• Komorbiditeler (Kardiyak Hastalıklar, Diabetes Mellitus gibi)• Düşük performans durumu• Böbrek hastalığı | <ul style="list-style-type: none">• ISS evresi-R-ISS evresi• Kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı• Yüksek LDH, Plazmablastik hücre morfolojisi• Artmış plazma hücre proliferasyon hızı• Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu• Yüksek sayıda (>400 hücre/ mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı• İlik dışı hastalık (Ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi)• Yanıtsızlık durumu (Optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler)• Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler)• İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt |

2.7.Tedavi Yol Haritası

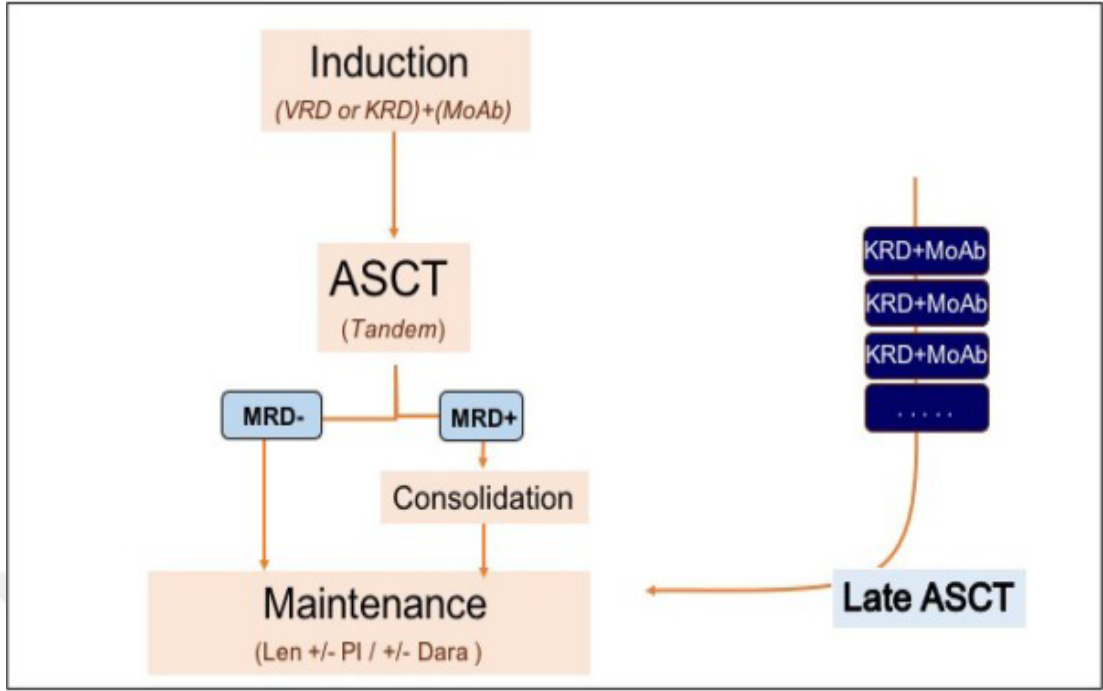
Erken teşhisin ve tedavi ile çoğu malignitenin ilerlenmesinin önlenebildiği varsayılmaktadır. MGUS ve SMM'den MM gelişmesine kadar olan ilerleme **Şekil 2**'de gösterilmiştir. SMM aşamasında önleyici veya iyileştirici stratejilerle erken teşhis ve erken müdahale, bu karmaşık hastalıkta tedavi oranlarını artırmanın yolu olabilir. 2 yıllık aktif hastalığa ilerleme riski \geq %50 olan ve yüksek riskli SMM olarak kabul edilen grup tedavi endike kabul edilmektedir(114).



Şekil 2. Önemi belirsiz monoklonal gamopati ve smoldering multiple myelomdan multiple myelom gelişmesine kadar olan ilerlemeyi göstermektedir(40).

2.7.1. Transplant uygun hastalardaki tedavi yaklaşımı

Yüksek doz kemoterapi destekli transplantasyon tedavisi; indüksiyon, OKHN, konsolidasyon(pekiştirme) ve idame tedavi olmak üzere genellikle dört aşamayı içerir(115). Bu aşamaların optimal tedavi yaklaşımını **Şekil 3**'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Yeni tanı almış, transplantasyona uygun MM hastalarının tedavisindeki optimal tedavi yaklaşımının şematik gösterimi. (V: bortezomib, K: karfilzomib, R: lenalidomid, D: deksametazon, MoAb: anti-CD38 monoklonal antikor, ASCT: olog kök hücre nakli, MRD: minimal rezidüel hastalık, PI: proteazom inhibitörü).

İndüksiyon tedavisi: IMiD'ler (talidomid veya lenalidomid gibi) artı proteazom inhibitörleri (PI; bortezomib veya karfilzomib gibi) artı deksametazon içeren üçlü tedavi rejimi; optimal indüksiyon tedavisidir. Monoklonal antikorlar(Daratumumab gibi) da bu kombinasyona eklenebilir. Bu tedavi ile %90'ın üzerinde genel yanıt oranlarına ulaşılabilir. Hastaların neredeyse üçte birinde TY elde edilebilir ve yaklaşık %20'sinde MRD negatifliği elde edilebilir(116-121). Yüksek doz kemoterapi ve OKHN oldukça etkili bir tedavi yöntemidir. Bir çalışmada yüksek doz kemoterapi destekli OKHN'nin düşük doz kemoterapi destekli nakilden 1 yıllık OS uzatması sağladığı bildirilmiştir(122).

S.Bringhen ve ark. çalışmasında; Melfalan-prednizon-lenalidomid (MPR) veya siklofosfamid-prednizon-lenalidomid (CPR) üçlü indüksiyon rejimlerinin alkilatör içermeyen Lenalidomid-deksametazon indüksiyon rejimi ile karşılaştırıldığında , üçlü rejimlerin lenalidomid-dexametazona göre sağlıklı hastalarda daha iyi OS doğru

eğilim oluşturduğu bildirmiştir(123). Orta zinde ve zayıflarda rejimler arasında gruplar arasında PFS farklılığı gözlenmemiş, lenalidomid-deksametazon için daha az toksik yan etki profili ve daha iyi yararlanım gözlemlenmiştir.

Konsolidasyon: Yanıtın derinliğini artırmak için OKHN'den sonra 2-3 döngü şeklinde uygulanan kısa bir tedavi şeklidir. İndüksiyon ve OKHN'den sonra konsolidasyon tedavisinin, elde edilen TY oranlarını artırdığı için standart olarak verilmesi önerilmektedir. Ancak bunun PFS'de önemli farklılıklara yol açıp açmayacağı net bilinmemektedir. M.Cavo ve ark. çalışmasında, Btz-Len-Dex ile konsolidasyonun plaseboya göre PFS üzerinde anlamlı bir fayda sağladığını göstermiştir(124).

Standart riskli hastalarda mümkün olan en aktif tedavi baştan verilmelidir. Bu hastalara daha ılımlı bir yaklaşım göstermek (tedaviyi yoğunlaştırmamak) ya da yüksek riskli hastalara ağır bir rejim sunmak doğru bir tedavi yaklaşımı değildir. Çünkü standart riskli hastalar uygun tedaviden iyi yanıt elde edilebilen hastalardır ve hastaların ilk tedavi yanıtı özellikle önemlidir, çünkü bazılarının ikinci veya üçüncü tedavi basamağını alma şansı olmayabilir.

Klinik pratikte; indüksiyonla oldukça iyi yanıtlar elde edilse de konsolidasyon tedavisi devre dışı bırakılmamakta ve hastalara uygulanmaktadır. Ayrıca indüksiyona duyarlı olan ancak MRD+ kalan hastalara konsolidasyon uygulaması yapılmakta ayrıca yüksek riskli sitogenetiği olanlara da idame öncesinde konsolidasyon tedavisi verilmektedir.

Yeni ajanların etkin kombinasyonlarıyla hastalığı olabildiğince uzun süre kontrol etmek(PFS'ye oldukça katkısı olduğu göz önüne alındığında) ve OKHN'yi nükse ayırmak da alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Buna dair yapılan çalışmalarda erken naklin geç nakle kıyasla PFS üstünlüğü sağladığı bildirilmiştir(10, 125, 126). Bu nedenle erken dönemde uygulanan OKHN altın standart tedavi olmaya devam etmektedir. Tek ya da ikili nakil açısından yapılan çalışmalar arasında M.Cavo ve ark. çalışmasında; IMiD veya PI içeren indüksiyon tedavisi uygulanmayan yüksek riskli sitogenetiğe sahip hasta grubunda tandem OKHN'nin hem PFS hem de OS açısından tekli OKHN'den üstün olduğunu bildirmiş olsa da henüz bu konuda net kanıya varılamamıştır(127). P.Hari ve ark. çalışmasında tandem OKHN OS açısından üstün bulunmamıştır, ancak tandem nakil uygulanan yüksek riskli hasta

popülasyonunda tekli OKHN'ye kıyasla PFS açısından istatistiksel farklılıklar gözlenmiştir ancak bu hastalarda da PFS katkısı anlamlı saptanmamıştır(128).

İdame: McCarthy ve ark. bir meta analizinde lenalidomid ile idame tedavisinin (progresyona kadar veya en az 2 yıl boyunca) PFS'de belirgin bir uzama (medyan 24 aylık artış) ve medyan OS'de tahminen 2,5 yıllık bir artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir(129).

Mevcut idame tedavinin optimal standardı, yaklaşık üç yıllık bir PFS sağlayan PI ve IMiD'lerin (BTz-len-dex, Cfz-Len-dex; Ixa-len-dex) kombinasyonlarına dayanan üçlü tedavidir.

Transplant adaylarında standart riskli hastalara uygulanan temel tedavi şeması; üçlü veya dördümlü indüksiyon, OKHN ile konsolidasyon ve eğer hasta MRD pozitif kalırsa konsolidasyonu (ancak yanıt optimal değilse şema indüksiyonda kullanılan farklı olmalıdır.) idameyi (en az iki yıl) içerebilir. Yaşlı hastalarda MoAb + len-dex veya BTz-len-dex idame standardı olmalıdır.

2.7.2. Tedavi sonrası yanıt değerlendirme ve hastalık progresyonu

Tedavi sonrası en derin yanıtı sağlamak çoğu malignitede tedavi etkinliğini gösterir ve derin yanıt eldesi hayatta kalma oranını artırmaktadır(130). Çoğu maligniteyi tedavi etmek için tüm tümör hücrelerinin yok edilmesi gereklidir ve bu, mümkün olan en derin yanıtın elde edilmesini ve sürdürülmesini gerektirir. Rutin pratikte yanıt elde edilene kadar yanıt değerlendirme testleri ile tedavi yanıtları ölçülmektedir. Rutin pratikte TY eldesi durumunda, MRD değerlendirilmektedir. MM'de yanıt değerlendirilmesinde kullanılan en derin yanıt işaret eden TY tanımının tedavi etkinliğini göstermede hassasiyeti MRD'ye göre düşüktür. Çünkü immünfiksasyon ve rezidüel tümör hücrelerini poliklonal plazma hücrelerinden ayırt edemeyen geleneksel morfoloji gibi düşük duyarlı tekniklere dayanır. Bu nedenle mümkün olan en derin yanıtı tanımlamak için daha hassas teknikler FISH, akış sitometri veya uzmanlaşmış merkezlerde kullanılan yeni nesil dizileme teknikleri ile saptanabilen negatif MRD veya saptanamayan MRD tanımı kullanılmalıdır(42) .

MRD negatifliğinin en önemli prognostik göstergelerden olduğu konusunda fikir birliği vardır(131). Ancak elde edilen MRD negatifliğinin 12 ay sürdürülmesi de gerekmektedir.

Ayrıca tedavi yanıtını değerlendirmede tüm rezidüel hücreleri saptamada mevcut en uygun teknik PET/BT'dir. Hem görüntüleme(PET-BT dahil) hem de MRD negatifliği elde edilen hastaların hayatta kalma oranının daha uzun olduğu gösterilmiştir(132). MRD'nin prognostik etkisi, yeni teşhis edilmiş transplantasyona uygun ve uygun olmayan MM'nin yanı sıra nükseden/dirençli hastalar için de geçerlidir(133).

2.7.3. Relaps Refrakter MM

Yüksek riskli hastalar, olumsuz sitogenetiğe sahip hastalardır. (Örneğin; del(17p13), t(4;14), t(14;16) gibi.) Bununla birlikte etkili indüksiyon tedavilerine suboptimal yanıt veren hastalar veya erken relaps gösteren veya ekstramedüller hastalığa sahip olan hasta grubu da yüksek risklidir(134).

Bu aşamada etkili tedavi yanıtı alabilmek için yeni immünoterapötik ilaçlar da dahil olmak üzere kısa aralıklı yoğunlaştırılmış tedaviler, tümörün tekrar hızlı büyümesini erken aşamada önlemek için gereken bir tedavi şemasıdır.

Yüksek riskli genetiğe sahip hastaların kötü prognozunun tersine çevirmenin doğrudan bir yolu, kalıcı bir MRD negatifliği sağlayabilmektedir(42).

Paula Rodriguez-Otero ve ark. yaptığı bir çalışmada; OKHN'den sonra MRD-pozitif kalan R-ISS evre 3 hastalarında 2 yıldan az PFS gösterilmiş; bunun tersi olan negatif MRD ulaşanların sonuçlarında önemli ölçüde iyileşmeler gözlenmiştir(41).

2.7.4. Lenalidomid etki mekanizması

Lenalidomid birden fazla yolakla etki gösterir (pleotropik etki). Lenalidomid malign hücrelerin büyümesini sağlayan transkripsiyon faktörleri Ikaros (IKZF1) ve Aiolos (IKZF3) üzerine etkilidir(135). Bu sayede malign hücrelerin büyümesinin durdurulmasını ve apoptozunu tetikler(136). Bu özelliklerinin yanında MM'nin yayılmasına anti-anjiyogenik etkisiyle engel olur(137). Ayrıca sitotoksik etkisiyle dokularda daha hızlı apoptozise de yol açıcı etkinlik gösterir(138).

2.7.5.Nakil için uygun olmayan hastalarda tedavide lenalidomid

2.7.5.1.Hasta seçimi

Nakil için uygun olmayan hastalarda lenalidomidin kombinasyon şekilde onaylandığı tedaviler mevcuttur. MM'da ilk sıra tedavide lenalidomidin deksametazon ile kombine halde kullanımı, kabul edilemez toksisite veya hastalık progresyonuna kadar uygulanabilir.

Nakil için uygun olmayan ve daha önce tedavi edilmemiş (Yeni tanı MM) hastalarda lenalidomid başlangıç tedavisi olarak bortezomib ve deksametazon (VRD) ile kombinasyon halinde 8 döngü şeklinde 21 günlük tedavi şeklinde uygulanmasının ardından deksametazon ile kombine halde idame tedavisinde kullanılabilir. Benzer şekilde nakil uygun olmayan hastalarda başlangıç tedavisi olarak lenalidomidin, melfalan ve prednizon (MPR) ile kombinasyon halinde 9 döngü olacak şekilde uygulanmasının ardından hastalık progresyonuna kadar lenalidomid idame tedavisi ile birlikte veya yeni tanı MM hastalarında tek başına lenalidomid monoterapisinin uygulanması tercih edilebilir.

Klinik tedavi planı ve hasta yaklaşımı aşamasında European Society for Medical Oncology (ESMO), IMWG ve European Myeloma Network gibi uluslararası geçerliliği olan kılavuzlar ve klinik çalışma verilerine başvurulması ve bu veriler doğrultusunda yaklaşımların planlanması önemlidir.(139-141) Avrupa'da onaylanmış olmasına rağmen MPR'yi takiben lenalidomid idamesi (MPR-R), nakil için uygun olmayan hastaların tedavisi için NCCN (ABD Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) veya ESMO tarafından kabul görmemektedir; bu nedenle daha yaygın olarak Rd'nin kullanımına ilişkin önerilerde bulunulmakta ve bu tedavi yaklaşımı öncelendirilmektedir.

MM'un patofizyolojisi oldukça karmaşık olduğu gibi oldukça heterojen klinik seyir gösteren ve farklı evrelere sahip hastalardan oluşur. Bu nedenle lenalidomid tedavisine verilen hasta cevapları da oldukça değişkendir. Bireysel açıdan en iyi tedavi seçeneğinin lenalidomid olup olmadığını değerlendirmek gerekmektedir. Bu aşamada MM'de prognozu belirleyen çok sayıda klinik, morfolojik, biyolojik ve sitogenetik özelliklerin bir arada değerlendirilmesini de unutmamak gereklidir. Del(17p), t(4;14) veya t(14;16) gibi yüksek riskli sitogenetik anormallikleri olan hastalar, standart riskli

sitogenetik profillere sahip olanlardan daha kısa hayatta kalma süresine sahiptir. S.Rajkumar ve ark. çalışmalarında, 65 yaşın üzerindeki hasta grubunun, 65 yaş altı hastalara göre OS'si anlamlı derecede daha uzun bulunmuş. 75 yaşına kadar olan ve 75 yaşın üzerindeki hastalarda da hayatta kalma oranının arttığı görülmüş(142). Nakle uygun olmayan yüksek riskli sitogenetiği olan hasta grubunda ikili tedavilerin yeterli olmadığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu grupta bortezomib veya karfilzomib eklenmesiyle daha iyi yanıtlar alındığı belirtilmiştir(143). International Myeloma Working Group (IMWG) tavsiyelerine dayanarak bu tür hastalar için Rd'ye bir proteozom inhibitörü eklenmesinin prognoz üzerinde negatifliğe sebep olan yüksek riskli sitogenetiğe karşı tedaviye katkı sağladığı düşünülmektedir(144).

Nakle uygun olmayan hastalar için başlangıç tedavi rejimi seçilirken kemik iliğinin işlevselliğinin büyük bir önemi vardır. Avrupa kılavuzlarına göre, len-dex ile tedaviye başlamadan önce mutlak nötrofil sayısı (MNS) $\geq 1,0 \times 10^9 /L$ ve/veya trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9 /L$ olmalıdır. Tedaviye başlamadan önce lenalidomidin böbrekler yoluyla atıldığı da dikkate alınmalıdır. Böbrek yetmezliği kliniğine sahip hastalarda doz ayarlamaları gerekebileceği için tedavi etkinliğinde azalmaya sebep olabilir. Bu nedenle, böbrek yetmezliğinin ciddiyetine ve gereken doz düzeltmelerinin derecesine göre, alternatif rejimler daha uygun seçenekler olabilir. L.Benboubker ve ark. çalışmasında, hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi [CrCl] ≥ 30 ile < 80 mL/dak) olan ve sürekli len-dex alan hastalarda, doz ayarlamaları sayesinde, lenalidomid almayan rejimlere göre daha yüksek PFS elde edildiği bildirilmiştir(145). IMWG tarafından böbrek fonksiyonelliğinin normal düzeylere kadar iyileşme göstermesi (Gfr ≥ 60 mL/dk) olarak ifade edilen tam böbrek yanıtı (CR^{renal}) len-dex ve lenalidomid almayan rejimlerle sırasıyla %23.8 ve %14.3 oranında bildirilmiştir(145). Renal fonksiyonun olumlu şekilde düzelmesi, MM ile ilişkili toksik serbest hafif zincirlerin eliminasyonu ile sağlanmış olabilir. Bununla birlikte, ciddi böbrek yetmezliği (CrCl < 30 mL/dk) olan hastalarda len-dex'in (melfalan–prednizon–talidomid) MPT'ye göre hiçbir avantajı bildirilmemiş, bundan dolayı len-dex'in ağır renal yetmezliği olan hasta popülasyonu için optimal seçenek olarak değerlendirilemeyeceği düşünülebilir. IMWG tavsiyeleri doğrultusunda, bu grup hastalar için bortezomib bazlı rejimler önceliklendirilmelidir(146).

OKHN için uygun olmayan yeni teşhis MM hastaları için birinci basamak tedavide lenalidomidin uygunluğunu değerlendirebilmek için böbrek fonksiyonu, sitogenetik, hematolojik fonksiyon ve venöz tromboembolizm riski testleri de dahil olmak üzere tam bir araştırma yapılmalıdır. Len-dex'in en uygun tedavi olup olmadığı veya bortezomib eklenmesi gerekip gerekmediği bireysel olarak değerlendirilmelidir. Toksisitelerin yönetilmesi için hastalar yakın takip edilmelidir.

2.7.5.2.Dozlama ve tedavi süresi

2.7.5.2.1.Lenalidomidin indüksiyon ve konsolidasyonunda dozlama

Deksametazon ile birlikte kullanımında lenalidomid 28 günlük siklusların 1-21.günlerinde 25 mg dozunda uygulanır. Deksametazon siklusun 1,8,15,22.günlerinde 40 mg dozunda uygulanır. Deksametazon dozunun ≥ 75 yaş hastalarda 20 mg uygulanması benimsenmektedir. Bu şekilde deksametazon dozunun modifiye edilmesi ileri yaş grubunda toksisitelerin önlenmesiyle beraber tedaviye uyum sağlamada önemli bir etkidir.

Multiple myelomlu orta fitlikteki yaşlı erişkinler için IMWG kırılma skoruna göre doz ayarı ile tedavi planlaması yapan ilk prospektif faz III çalışmasına göre; 25 mg Rd indüksiyonu ve ardından 10 mg lenalidomid idamesinin sürekli standart doz (25 mg) Rd ile benzer OS ve PFS sağladığı gösterilmiştir. Dolayısıyla Rd-R tedavisinin de multipl miyelomlu orta-uyumlu, kırılma yaşlı erişkinlerde uygulanabilir olduğu gösterilmiştir(147). Bu sonuçlar, en azından yeni tanı MM'li orta düzeyde uyumlu yaşlı hastalarda, idame fazı sırasındaki tedavi yoğunluğunun, sonuç üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın azaltılabileceğini göstermektedir.

Bortezomib deksametazon ile kombinasyonunda lenalidomid 21 günlük siklusların 1-14.günlerinde uygulanır. Bortezomibin nöropati, trombositopeni, yorgunluk gibi yan etkilerinin azalmasını sağladığı düşünülmektedir(148).

Lenalidomid doz ayarı böbrek yetmezliğinde mutlaka yapılmalıdır. Orta derece böbrek yetmezliğinde tavsiye edilen doz 10 mg'dır. Hasta tolere edebiliyorsa tedavi yanıtı alınamayan durumda 15 mg'a çıkarılabilir. Diyaliz gerektiren durumlarda gün aşırı 15 mg ya da günlük 7.5 mg önerilebilir.

Hastaların mümkün olan en uzun süre lenalidomid tedavisine devam etmesi önemlidir, bu süre progresyon veya intoleransa kadar olabilir. Çeşitli çalışmalarda

lenalidomid sürekli tedavisinin PFS ve OS katkısı bildirilmektedir(149). Ancak yaşlı hastalarda tedaviye uzun vadede tolere edilebilecek bir dozda başlanması özellikle önemlidir. L.Benboubker ve ark. çalışmasında sürekli lenalidomid tedavisi ile PFS'nin ve bir sonraki tedaviye kadar geçen sürenin(TTNT) uzadığını belirtilmektedir(150, 151).

2.7.5.2.2.Lenalidomidin idamesinde dozlama

Lenalidomid idamesi 28 günlük siklusların 1-28.günlerinde günde bir defa 10 mg'dir. Hasta tolere ederse üç kür sonrasında doz 15 mg çıkarılabilir.

Progresyona ya da toksisite gelişene kadar tedavi devam edilmelidir. Uzun süreli bu dozlarla devamlılık kısıtlı olsa da doz azaltılan hasta grubunda da PFS'nin olumsuz etkilenmediği çalışmalarla gösterilmiştir(152).

ABD önerisine göre; orta derece böbrek yetmezliğinde($CrCl < 30-60$) günde bir defa 5 mg, şiddetli böbrek yetmezliğinde ($CrCl < 30$) diyalizden bağımsız olarak 2.5 mg önerilmektedir.

Avrupa önerisine göre $30 \leq CrCl < 50$ mL/dk günde bir defa 10 mg , $CrCl < 30$ ise diyaliz gerektirmeyenlerde günde bir defa 7.5 mg ya da gün aşırı 15 mg, diyalize girenlerde 5 mg'dır. Diyaliz sonrasında lenalidomid uygulaması yapılmalıdır.

2.7.6.Nakil uygun hastalarda lenalidomid'in idame tedavisi olarak kullanılması

2.7.6.1.Hasta seçimi

Lenalidomidin sitopeni yapıcı toksisiteleri nedeniyle OKHN sonrası hematolojik takipleri uygun hale gelene kadar lenalidomid tedavisi geciktirilip, OKHN sonrası $MNS \geq 1,0 \times 10^9 /L$ ve/veya trombosit sayısı $\geq 75 \times 10^9 /L$ olduğunda başlatılmalıdır. Ek olarak talidomid ilişkili şiddetli döküntü öyküsü olanlarda lenalidomid başlatılmamalıdır.

Lenalidomid idamesinin sağkalıma katkısını öngördüren ve hastaların birbirinden ayırt edilmesini sağlayan net bir kıstas bulunmamaktadır. Bu konuda hasta ve hastalık özelliklerine dair bazı çalışmalar yapılmış. Bazı çalışmalarda hastanın >60 yaş sonrası sağkalım yararının azaldığı, tanı anı LDH düzeyleri yüksek ve $CrCl < 50$

olan hasta grubunda lenalidomid idamesinin genel sağkalım (OS) katkısı sağlamadığı bildirilmiştir(129). Hastalık evresinin ise sağkalıma katkısı net olarak gösterilememiştir(10, 129, 153). Bu da lenalidomidin değerinin bazı hastalarla sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hepatotoksisite riski nedeniyle kar-zarar hesabı yapılarak kullanılması önerilmektedir.

Lenalidomid idamesinin standart riskli hastalarda faydası, yüksek riskli sitogenetiğe sahip hastalara göre nispeten daha fazladır. Yüksek risk hastalarda idame verilmemesine göre idamenin sağkalıma katkısı nispeten sınırlıdır. Bazı çalışmalar yüksek riskli hastalarda lenalidomid idamesinin surveyi ve TTNT'yi uzattığını bildirmektedir(153, 154). G.Jackson ve ark. çalışmasında tüm sitogenetik riskli hasta gruplarında lenalidomid idamesinin PFS ve OS'yi uzattığı gösterilmiştir(153).

Bu konuda tartışmalar henüz net bir kanıya varamamıştır. Yüksek riskli sitogenetik hasta grubunda lenalidomid idamesine alternatif tedavilerin uygulanması düşünülebilir. Örneğin 2 yıl boyunca uygulanan bortezomib(155) veya idame verilmemesi gibi.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 06 Nisan 2012-15 Mart 2023 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Tıp Fakültesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği ile Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'ne başvuran ya da takiplerinde olan, MM kriterlerini karşılayan indüksiyon ve/veya kurtarma tedavileri sonrasında nakil yapılmış veya indüksiyon ve/veya kurtarma tedavileri sonrasında nakil yapılmadan lenalidomid idame tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastalara ait tıbbi kayıtlar hastane bilgisayar otomasyon sisteminden tarandı, istatistiksel olarak analiz edildi. Örneklem sayısı kurulan hipotezin etki büyüklüğü ve anlamlılık seviyesi dikkate alınarak G-power 3.1.9.4 programı ile en az 113 hasta olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza minimum sayıyı geçecek şekilde 159 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız retrospektiftir.

'Lenalidomid antimiyelom ajanlar arasında yüksek etkinlik gösteren bir ajan olarak kabul edilmektedir, nakil ile kıyaslandığında OS ve PFS olarak benzer etkinlik göstermektedir.' hipotezi sorgulanmaktadır. Çalışmamızda OS, ilk tanı anından, ölüme kadar olan zaman veya yaşıyorsa son görülme tarihine kadar olan zamanla belirlendi. PFS, nakilsiz grupta lenalidomid idamesinin ilk doz tarihinden belgelenen progresyon tarihine kadar hesaplandı veya mevcut değilse, bir sonraki tedavinin tarihi, progresyon nedeniyle ölüm tarihi olarak kabul edildi. Nakil olanlarda, nakil tarihinden belgelenen progresyon tarihine kadar hesaplandı veya mevcut değilse, bir sonraki tedavinin tarihi, progresyon nedeniyle ölüm tarihi olarak kabul edildi. Hasta yaşı, cinsiyeti, ISS evresi ve komorbiditelerin sağkalım üzerinde anlamlı/anlamsız etkisi de araştırılmak üzere tıbbi geçmişleri ve laboratuvar verileri değerlendirildi. MM tanı ve değerlendirmesini etkileyebilecek sekonder malignitelere ait bulgulara sahip olan hastalar veya allogenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar araştırmaya alınmadı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler "IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)" kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %,

sürekli değişkenler için Mean±SD olarak sunulmuştur. Çeşitli klinik parametre grupları arasında sağ kalım ve PFS sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Bu çalışmaya 64 OKHN olan ve nakil olmadan 95 lenalidomid alan hasta olmak üzere toplam 159 hasta dahil edildi. Nakil olmadan lenalidomid alan 8 hasta nedeni bilinmeyen sekonder maligniteler nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.(dışlanma nedenleri: 2 prostat, 1 skuamöz hücreli, 1 beyin, 2 meme, 2 akciğer kanseri). OKHN olan hastaların 2'si sekonder malignitelerden dolayı ve 2'si kardeşten allogenik kemik iliği transplantasyonu yapılmasından dolayı çalışma dışı bırakıldı. Başlangıç verilerinde eksik verisi olmayanlar çalışmaya dahil edildi. Hastaların kayıtları taranarak nakil olan ve olmayan olarak not edildi. Nakil olmayan grupta lenalidomid idamesi alanlar çalışmaya dahil edildi.

Tablo 3'te hastalara ait sosyodemografik ve klinik bilgiler verilmiştir.

Tablo 3. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Veriler

| | Total N=159 | Nakil olan N=64 | Nakil olmayan N=95 | p |
|--------------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|
| Yaş | | | | |
| Mean±SD | 61,38±10,47 | 57,10±7,32 | 64,26±11,30 | <0.001 ^a |
| Median (min-max) | 61,00 (35,00-92,00) | | | |
| ≤65 | 101 (63,5) | 57 (89,1) | 44 (46,3) | |
| >65 | 58 (36,5) | 7 (10,9) | 51 (53,7) | <0.001 ^b |
| Cinsiyet, n (%) | | | | |
| Kadın | 75 (47,2) | 27 (42,2) | 48 (50,5) | |
| Erkek | 84 (52,8) | 37 (57,8) | 47 (49,5) | 0.302 ^b |
| Evre, n (%) | | | | |
| 1 | 6 (10,9) | 1 (5,6) | 5 (13,5) | |
| 2 | 12 (21,8) | 6 (33,3) | 6 (16,2) | |
| 3 | 37 (67,3) | 11 (61,1) | 26 (70,3) | 0.289 ^b |
| Progresyon, n (%) | | | | |
| Yok | 53 (33,4) | 17 (26,6) | 36 (37,9) | |
| Var | 106 (66,6) | 47 (73,4) | 59 (62,7) | 0.390 ^b |
| Mortalite, n (%) | | | | |
| Sağ | 109 (68,6) | 59 (92,2) | 50 (52,6) | |
| ex | 50 (31,4) | 5 (7,8) | 45 (47,4) | <0.001 ^b |
| Takip süresi (ay) | 33,67±27,22 | 35,38±25,57 | 32,53±28,35 | 0.519 ^a |

a:Independent t test, b:Pearson Chi Square test, p<0.05 İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 3'te görüldüğü gibi yaş (p<0.001), mortalite (p<0.001) değişkenleri nakil grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir.

Myelom immünglobulin tipine göre alt tiplendirmesinde hastaların dağılımı şu şekildedir: %40'ı (n:64) IgG-kappa miyelom, %16'sı (n:27) IgG-lambda miyelom, %13'ü (n:21) IgA-kappa miyelom, %6'sı (n:11) IgA-lambda miyelom, %4'ü (n:7) lambda hafif zincir miyelom, %5'i (n:9) kappa hafif zincir miyelom, %0,6'sı (n:1) non-sekretuar miyelom, %10'u(n:17) alt tipi bilinmeyen hastalar. Çalışmada en sık görülen myelom alt tipi IgG-kappa'dır.

Tablo 4. Hastalara ait OS karşılaştırmaları

| OS (ay) | 1 yıllık % | 3 yıllık % | Median (%95 CI) | p |
|----------------------|------------|------------|---------------------|--------|
| Genel | 91,3 | 61,2 | 98,00 (-) | |
| Nakil | | | | |
| Nakil olan | 100,0 | 89,3 | - (-) | <0.001 |
| Nakil olmayan | 85,2 | 45,9 | 31,36 (18,75-43,98) | |

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı

Tablo 4'te görüldüğü gibi genel median genel sağkalım (ay) 98,00 (-) olarak belirlenmiştir.

Nakil gruplarına göre median genel sağkalım (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Nakil olan grupta median genel sağkalıma (ay) erişilemezken, nakil olmayan grupta median genel sağkalım (ay) 31,36 (%95CI:18,75-43,98) olarak belirlenmiştir.

Tablo 5. Nakil olan Hastalara ait OS karşılaştırmaları

| OS (ay) | 1 yıllık % | 3 yıllık % | Median (%95 CI) | p |
|--------------------|------------|------------|---------------------|-------|
| Cinsiyet | | | | |
| Kadın | 100,0 | 92,9 | - (-) | 0.341 |
| Erkek | 100,0 | 86,6 | 98,80 (0,02-197,50) | |
| Yaş | | | | |
| ≤65 | 100,0 | 87,9 | | 0.456 |
| >65 | 100,0 | 100,0 | | |
| Ek hastalık | | | | |
| Yok | 100,0 | 85,6 | - (-) | 0.683 |
| Var | 100,0 | 93,8 | 98,80 (-) | |

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı

Tablo 5’te görüldüğü gibi nakil olan hasta grubunda cinsiyet (p=0.341), yaş (p=0.456) ve ek hastalık (p=0.683) arasında median genel sağkalım (ay) süreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 6. Nakil olmayan Hastalara ait OS karşılaştırmaları

| OS (ay) | 1 yıllık % | 3 yıllık % | Median (%95 CI) | p |
|--------------------|------------|------------|---------------------|-------|
| Cinsiyet | | | | |
| Kadın | 95,6 | 52,2 | 41,40 (10,49-72,30) | 0.305 |
| Erkek | 74,5 | 39,5 | 28,76 (23,71-33,82) | |
| Yaş | | | | |
| ≤65 | 82,7 | 47,9 | 35,56 (8,43-62,70) | 0.790 |
| >65 | 87,2 | 44,4 | 31,33 (27,18-35,48) | |
| Evre | | | | |
| 1 | 80,0 | 53,3 | 35,56 (11,45-59,68) | 0.689 |
| 2 | 83,3 | 27,8 | 31,33 (13,89-48,77) | |
| 3 | 82,6 | 26,6 | 25,20 (18,33-32,06) | |
| Ek hastalık | | | | |
| Yok | 87,4 | 48,9 | 31,36 (0,00-70,07) | 0.742 |
| Var | 84,8 | 45,3 | 31,33 (18,29-44,37) | |

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı

Tablo 6’da görüldüğü gibi nakil olmayan hasta grubunda cinsiyet (p=0.305), yaş (p=0.790), evre (p=0.689) ve ek hastalık (p=0.742) arasında median genel sağkalım (ay) süreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 7. Hastalara ait PFS karşılaştırmaları

| PFS (ay) | 1 yıllık % | 3 yıllık % | Median (%95 CI) | p | |
|----------------------|------------|------------|---------------------|-------|--|
| Genel | 75,4 | 51,8 | 38,60 (26,27-50,92) | 0.990 | |
| Nakil | | | | | |
| Nakil olan | 81,0 | 55,3 | 38,60 (21,66-55,53) | | |
| Nakil olmayan | 72,4 | 50,0 | 39,03 (21,83-56,22) | | |

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı

Tablo 7’de görüldüğü gibi genel median progresyonsuz sağ kalım (ay) 38,60 (26,27-50,92) olarak belirlenmiştir.

Nakil gruplarına göre median progresyonsuz sağ kalım (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.990).

Tablo 8. Nakil olan Hastalara ait PFS karşılaştırmaları

| PFS (ay) | 1 yıllık % | 3 yıllık % | Median (%95 CI) | p |
|-----------------|------------|------------|---------------------|-------|
| Cinsiyet | | | | |
| Kadın | 83,6 | 53,1 | 42,66 (16,50-68,83) | 0.641 |
| Erkek | 78,7 | 56,9 | 38,60 (16,48-60,71) | |
| Yaş | | | | |
| ≤65 | 83,6 | 57,9 | 38,60 (22,96-54,24) | 0.391 |
| >65 | 62,5 | 41,7 | 12,33 (9,27-15,39) | |

Kaplan Meier curve, Long rank test, $p<0.05$ istatistikçe anlamlı

Tablo 8’de görüldüğü gibi nakil olan hasta grubunda cinsiyet ($p=0.641$) ve yaş ($p=0.391$) arasında median progresyonsuz sağ kalım (ay) süreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 9. Nakil olmayan Hastalara ait PFS karşılaştırmaları

| PFS (ay) | 1 yıllık % | 3 yıllık % | Median (%95 CI) | p |
|-----------------|------------|------------|---------------------|-------|
| Cinsiyet | | | | |
| Kadın | 74,8 | 50,7 | 48,73 (13,87-83,59) | 0.672 |
| Erkek | 69,7 | 49,8 | 31,33 (7,77-54,89) | |
| Yaş | | | | |
| ≤65 | 64,5 | 47,8 | 31,33 (0,00-64,19) | 0.512 |
| >65 | 78,7 | 51,1 | 39,03 (22,00-56,06) | |

Kaplan Meier curve, Long rank test, $p<0.05$ istatistikçe anlamlı

Tablo 9’da görüldüğü gibi nakil olmayan hasta grubunda cinsiyet ($p=0.672$) ve yaş ($p=0.512$) arasında median progresyonsuz sağ kalım (ay) süreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 10. Hastalara ait OS karşılaştırmaları

| OS (ay) | 1 yıllık % | 3 yıllık % | Median (%95 CI) | p |
|---------------------------------------|------------|------------|---------------------|-------|
| Nakil | | | | |
| Nakil olan+ komorbidite var | 100,0 | 93,8 | 98,80 (-) | 0.001 |
| Nakil olmayan+ komorbidite var | 84,8 | 45,3 | 31,33 (18,29-44,37) | |
| Nakil | | | | |
| Nakil olan+ komorbidite yok | 100,0 | 85,6 | (-) | 0.003 |
| Nakil olmayan+ komorbidite yok | 87,4 | 48,9 | 31,36 (0,00-70,07) | |

Kaplan Meier curve, Long rank test, $p<0.05$ istatistikçe anlamlı

Tablo 10’da görüldüğü gibi komorbiditesi olan nakil gruplarına göre median genel sağkalım (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Komorbiditesi olmayan nakil gruplarına göre median genel sağkalım (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$).

Tablo 11. Hastalara ait PFS karşılaştırmaları

| PFS (ay) | 1 yıllık % | 3 yıllık % | Median (%95 CI) | p |
|---------------------------------------|------------|------------|---------------------|-------|
| Nakil | | | | |
| Nakil olan+komorbidite var | 84,2 | 84,2 | 53,96 (37,50-70,43) | 0.329 |
| Nakil olmayan+komorbidite var | 72,4 | 47,8 | 33,60 (13,84-53,35) | |
| Nakil | | | | |
| Nakil olan+ komorbidite yok | 78,3 | 29,2 | 24,63 (16,14-33,18) | 0.413 |
| Nakil olmayan+ komorbidite yok | 72,7 | 48,5 | 39,03 (0,00-107,12) | |

Kaplan Meier curve, Long rank test, $p<0.05$ istatistikçe anlamlı

Tablo 11’de görüldüğü gibi komorbiditesi olan nakil gruplarına göre median progresyonsuz sağ kalım (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.329$).

Çalışmamızın sonucunda OKHN uygun olmayan hastalarda sürekli lenalidomid idame tedavisinin PFS açısından faydalı olduğu düşünülebilir. OKHN’nin, nakil olmadan lenalidomid idame tedavisine kıyasla genel sağkalım avantajı sağlayabildiği düşünülebilir.

5.TARTIŞMA

Son 25 yıldır, yüksek doz kemoterapi destekli OKHN, uygun hastalarda yeni teşhis edilen miyelomun standart tedavisi olmuştur. Ancak bu uygulama ciddi toksisiteye sebep olabilir, hastanın hastaneye yatırılmasını ve yakın takibini gerektirir(122, 156). Son 10 yılda İMiD'ler arasında güçlü etkinliği gösterilmiş olan lenalidomidin MM'de önemli başarı sağladığı bildirilmiştir(157-159). Proteozom inhibitörleri, deksametazon gibi çeşitli ajanlarla kombine edilebilen lenalidomid OKHN'ye uygun olan veya nakil uygun olmayan hasta popülasyonlarında artan TY oranlarına ve iyileştirilmiş sonuçlara yol açmıştır(117, 160-162). Bu kombinasyonlarla gözlemlenen faydalar, araştırmacıları yeni teşhis edilen hastalarda lenalidomid gibi yeni ajanların kullanımını önermeye yöneltmiş ve genç hastaların ilk tedavisinde naklin rolü ve zamanlaması hakkında sorular ortaya çıkarmıştır. Özellikle OKHN sonrası iyi yanıt alınamamış ve indüksiyon tedavisi olarak lenalidomid almış hastalara idame lenalidomid önerilmektedir(150). Lenalidomid idamesinin veya OKHN'nin etkinliğine dair yapılan çalışmaların kısıtlı olması nedeniyle bu konu üzerinde araştırma yapılması gerektiğini düşündük.

Çalışmamızda genel olarak 159 hasta analiz edildi. Nakil olmayan lenalidomid alan hastaların medyan OS'si 31 ay, medyan PFS'si 39 ay olarak hesaplandı. OKHN olan hastaların OS'sine ulaşılamazken, medyan PFS'si 38 ay olarak hesaplandı.

6 Nisan 2012 itibarıyla, hayatta kalan tüm hastalar için ortalama takip süresi $33,67 \pm 27,22$ aydı. Gruplar arasında hastaların demografik özellikleri, yaş dışında mevcut verilere dayanarak genel olarak dengeli bulundu; hastalıkla ilgili özellikler sitogenetik ve böbrek fonksiyonu gibi veriler yeterli veri olmadığından değerlendirilemedi.

Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 61(35-92) iken, çalışmaya alınan hastaların %2'sinin 40 yaş altı hastalardan oluştuğu gözlemlendi. Çalışmamızda saptanan ortalama tanı yaşı literatürle uyumluydu. MM ileri yaş hastalığıdır, özellikle 65 yaşında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır(17, 19, 20). Kyle RA ve ark. tanı anı ortalama yaşın 69 olduğunu, 65 yaşından küçük olan hastaların toplamda oranının %35 olduğunu ve toplam hastaların %2'sinin ise 40 yaşın altında olduğunu bildirmişlerdir(19). Bununla

beraber çalışmamızda OKHN olan hastaların yaş ortalaması 57 iken nakil olmayan hastaların yaş ortalaması 64 olarak belirlendi.

Dominik D. Alexander ve ark. tarafından bildirilen bir çalışmaya göre erkek cinsiyette MM daha fazla görülmektedir(21). Çalışmamızda cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; MM'ye sahip erkekler kadınlardan biraz daha fazlaydı (Erkeklerin oranı %52,8 idi.). Çalışmamız bu açıdan literatürle uyumluydu.

Etkili bir idame tedavisi tolere edilebilir olmalı, hasta için uygun olmalı ve remisyonu uzatmalıdır(163). IMiD'ler, immün modülasyon, anti-anjiyojenik, anti-inflamatuar ve anti-proliferatif etkiler dahil olmak üzere pleiotropik anti-miyelom özelliklerine sahip olan talidomid analoglarıdır ve IMiD sınıfında dahil olan lenalidomid idameye uygun bir tedavi ajanı olup hem nakle uygun hem de uygun olmayanlarda kullanılabilir(164). A.Palumbo, M.Cavo, F.Gay ve ark.nın yaptıkları çalışmalar özellikle 65 yaş altı nakle uygun hastalardaki lenalidomidin idame alanında önemini vurgulamaktadır.(10, 124, 126, 127)

A.Palumbo ve ark. çalışmasında 65 yaş altı nakle uygun hastaların bir kısmına OKHN uygulanırken, bir kısmı nakil olmadan yeni ajanlarla (MPR) tedavi almış ancak daha idame fazına geçilmeden bu aşamada verilen konsolidasyon tedavilerinin (OKHN ve MPR) PFS ve OS etkileri karşılaştırılarak analiz edilmiş. OKHN, yeni ajan tedavisine göre hem OS hem PFS'de daha üstün bulunmuş. Daha sonra hastaların idame alıp almamasına göre karşılaştırılmasında; lenalidomid idamesinin, idame almayanlara göre PFS'yi uzattığı bildirilmiş, ancak OS'yi uzatmamıştır(10). Bizim çalışmamızda nakil olanla, nakil olmayan lenalidomid alanlar arasında PFS farkı yokken; nakil olanlar OS açısından üstündü.

M.Cavo ve ark. çalışmasında 65 yaş altı nakle uygun hastaların bir kısmına OKHN uygulanırken, bir kısmı nakil olmadan yeni ajanlarla bortezomib-melfalan (VMP) tedavi uygulanmış ancak her iki gruba da idame lenalidomid verilmiş. Tedavi sonuçları analiz edilmiş. OKHN konsolidasyonu, yeni ajan konsolidasyonu tedavisine göre (her iki grup lenalidomid idamesi de almıştır.) PFS'de daha üstün, OS benzer bulunmuştur(124). Bu çalışmada nakil olan olmayan her iki gruba da önerildiği üzere; lenalidomid idamesi verildiğini vurgulayabiliriz.

M.Cavo ve ark. başka bir çalışmasında nakle uygun hastaları yeni ajanlarla (VRD) konsolidasyon olan veya konsolide olmayarak tedavisiz kalan olarak iki grupta

izlemiş, ancak her iki gruba da lenalidomid idamesi verilmiş. Yeni ajanlarla konsolidasyon alanlarda almayanlara göre (her iki grup lenalidomid idamesi de almıştır.) PFS üstünlüğü bildirilmiştir, OS net değerlendirilememiştir(127). Bu çalışmada her iki gruba da lenalidomid idamesi önerildiği vurgulanmıştır.

F.Gay ve ark. çalışmasında 65 yaş altı nakle uygun hastaların bir kısmına OKHN uygulanırken, bir kısmı nakil olmadan yeni ajanlarla (siklofosfamid-deksametazon-lenalidomid) tedavi edilmiş ancak daha idame fazına geçilmeden bu aşamada konsolidasyon tedavisi sonuçları analiz edilmiş. OKHN'nin, yeni ajan konsolidasyon tedavisine göre PFS'de daha üstün ve en uygun seçenek olduğu belirlenmiştir. Ancak yeni ajan grubunda da daha iyi bir toksisite profili gözlenmiştir. Daha sonra hastaların idame olarak tek ajan ya da ikili tedavi alıp almamasına göre karşılaştırılmasında; Rd idamesinin lenalidomid idamesine kıyasla benzer PFS sağladığını göstermişlerdir(126). Çalışmamızda lenalidomid idamesi OKHN ile benzer PFS sağlarken OS açısından OKHN üstün bulundu.

2017'de PL.McCarthy ve ark. yaptıkları bir meta-analizde 3 randomize kontrollü çalışmaya dahil edilen 1208 hasta analiz edilmiştir(129). Lenalidomid idamesinin PFS yanısıra OS'yi iyileştirdiğini göstermişlerdir. Progresyon ve ölüm riski plasebo veya gözleme kıyasla lenalidomid idamesiyle %52 azalmıştır. Lenalidomid idamesinin faydası çoğu alt grupta gösterilmesine rağmen , yüksek riskli sitogenetiğe sahip hastalarda kısıtlı veriler nedeniyle net faydalı bir etki gösterilememiştir(129).

G.Jackson ve ark. çalışmasında progresyona kadar lenalidomid idamesi plasebo kontrolüne göre hem OKHN uygun olan hem de OKHN uygun olmayanlarda PFS katkısı sağlamıştır. Bu fayda yüksek ve düşük sitogenetik riskli hastalarda da gösterilmiştir. OS faydası ise gösterilmemiştir(153).

A.Perrot ve ark. çalışmasında OKHN ve lenalidomid idamesi alanların nakilsiz lenalidomid idamesine kıyasla PFS açısından üstünlüğünü belirtmiş ancak OS açısından yeni ajanların nakle göre üstünlüğünü gösteremese de çok geri kalmadığını bildirmiştir(12). OKHN'nin yeni teşhis MM'li genç hastalarda standart bir tedavi olarak kalması gerektiğini göstermiştir. Aynı çalışmada yaş, cinsiyet, monoklonal bileşenin izotipi, ISS evresi, indüksiyon rejimi veya nakil sayısı, sitogenetik özelliklerin lenalidomid ile sağlanan PFS faydasını değiştirmedeği bildirilmiştir(12).

Çalışmamız dizayn olarak bu çalışmaya benzer olup, çalışmamızda OKHN olanlar ve nakil olmadan lenalidomid idamesi alanlar arasında 3 yıllık PFS anlamlı farklılık göstermedi. OKHN OS açısından daha üstündü.

Yakın zamanda P.Richardson ve ark. çalışmasında, nakil ve lenalidomid idamesi alanlar, nakil olmadan lenalidomid idamesi alanlara göre 21,3 ay ile PFS açısından üstün olarak bildirilmiştir(11). Çalışmamız dizayn olarak bu çalışmaya benzer olup çalışmamızda gruplar arasında medyan PFS anlamlı farklılık göstermedi, gruplar arasında OS açısından OKHN üstün bulundu.

A.Palumbo ve ark. çalışmasında nakil olmadan melfalan alan hastalar; yeni ajan alıp artı lenalidomid idamesi alanlar(MPR-R), yeni ajan alıp idame almayanlar(MPR), yeni ajan almayanlar (melfalan-prednizon (MP)) olarak randomize edilmiştir. Lenalidomid idame grubunda diğer idame almayan gruplara göre PFS'de uzama sağlandığı (progresyon riskinde %56 azalma) bildirilirken OS gruplar arasında farklılık göstermemiş. İdame almayan gruplar(MPR ve MP) arasında PFS benzer saptanmış(165). Çalışma lenalidomid idamesinin değerini vurgulamaktadır. Çalışmamızda lenalidomid idamesi, OKHN ile kıyaslanmıştır. Çalışmamız sonucunda gruplar arasında medyan PFS anlamlı farklılık göstermedi, OKHN üstün OS faydası sağladı.

S.Zweegman ve ark. çalışmalarında MM'li hastalar nakil olmadan MPT artı talidomid idamesi alan, nakil olmadan MPR artı lenalidomid idamesi alan olarak randomize edilmiştir. Gruplar arasında PFS ve OS açısından fark gösterilememiş, lenalidomidin talidomide göre daha az nöropatiye yol açtığı da bildirilmiştir. (166). PL.Mccarthy ve Palumbo ve ark. çalışmalarında lenalidomidin OS ve PFS üzerindeki yararlı etkisinin, komplikasyonlar nedeniyle zarar gören hastalardan daha çok olduğu gösterilmekle beraber, sekonder malignite gelişme riskine sebep olabileceğini de bildirmişlerdir(165, 167). Lenalidomidin kullanımıyla artan miyelotoksisite, tromboembolizm ve sekonder kanser riskleri nedeniyle lenalidomid idame süresinin ideal aralığı araştırılmaktadır. Pawlyn ve ark. yaptığı bir analizde, lenalidomid idamesinin PFS faydasının dört yıl boyunca devam ettiğini ancak bu sürenin ötesinde lenalidomid idamesinin faydasının kısıtlı olduğunu bildirmiştir(168). Lenalidomidin PFS ve OS katkısının devamlılığını anlayabilmek için daha uzun takip süreleri

gerekmektedir. Çalışmamızın süre kısıtlılığı nedeniyle daha uzun dönem etkileri değerlendirilememiştir.

L.Benboubker ve ark. çalışmasında MPT ile karşılaştırıldığında, hastalık progresyonuna kadar verilen sürekli Rd idamesi, OKHN'ye uygun olmayan yeni teşhis edilmiş MM'li hastalar arasında analizde genel bir OS yararı ile birlikte PFS'de anlamlı bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Sürekli lenalidomidin sağkalımdaki yararlı etkisi gösterilmiş ve bu sağkalıma olumlu etkisinin cinsiyet, etnik köken, hafif-orta derece böbrek yetersizliği varlığı, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, β 2-mikroglobulin düzeyi, Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS), yaştan bağımsız şekilde (75 yaşından büyük ve küçük olanlarda) olduğu bildirilmiştir(151, 169). L.Benboubker ve ark.nın çalışması günümüzde artık çok önerilmeyen MPT üzerineyken bizim çalışmamızda lenalidomid idamesi alan hastalar kontrol grubunda MPT yerine OKHN olan hastalarla karşılaştırıldı. Rd idame tedavisinin OKHN ile kıyaslandığında OS açısından üstünlüğü gösterilemedi bununla beraber OKHN ve nakil olmayan lenalidomid grubunda benzer PFS yararı gözlemlendi. (3 yıllık PFS %55'e karşı %50). Çalışmamızda cinsiyet, yaş, komorbiditeler ve hastalığın evresine göre (analiz edilen 55 hastaya göre) sağkalım arasında farklılık yoktur.

Yeni teşhis MM'de sürekli tedavi ile sabit süreli tedaviyi karşılaştıran Palumbo ve ark.nın yaptıkları bir meta-analizde üç denemede 1218 hasta analiz edilmiştir. Bu meta-analize dahil edilen iki denemede lenalidomid idamesi kullanılırken, birinde bortezomib ve talidomid idamesi kullanılmış. Sürekli idame tedavisi ile PFS1'de, PFS2'de ve OS'de anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir(170). PFS2'deki iyileştirilme, idame tedavisinin uygulanmasının sonraki tedaviye yanıt verme yeteneğini olumsuz yönde etkilemediğini göstermektedir. P.Richardson çalışmasında lenalidomid idamesi ile, ikinci basamak tedaviden sonra da PFS2'de bir iyileşme gösterilmiş; dolayısıyla lenalidomid idamesinin ikinci basamak tedaviye dirençli progresif hastalığı indüklediği gösterilmiştir(153).

M.Attal ve ark, McCarthy ve ark, Sarah Holstein ve ark. IG.Amsler ve ark, I.Mian ve ark. ve PP.Singh ve ark.nın çalışmaları; özellikle OKHN olanlarda uygulanan lenalidomid idamesinin olumlu etkisini gösteren temel klinik çalışmalardır(167, 171-175). Bu çalışmalarda, PFS üzerindeki temel etki, lenalidomid

idame tedavisi ile ilişkilendirilmiştir M.Attal ve ark. OKHN sonrası lenalidomid idamesi ile OS’de iyileşme göstermezken, McCarthy ve ark, Sarah Holstein ve ark.nın çalışmaları OS’de iyileşme göstermişlerdir. IG.Amsler ve ark ile I.Mian ve ark.çalışmalarında OKHN sonrası daha uzun süreli lenalidomid idame tedavisi ile PFS’nin arttığına ilişkin gözlemleri de mevcuttur. Çalışmamızda nakil olmayanlara lenalidomid idamesi uygulandığı için bu çalışmalardan dizayn olarak farklılık göstermektedir. Çalışmamız sonucunda lenalidomid nakil olanlarla benzer PFS göstermişken OKHN OS açısından üstün bulunmuştur.

Hastayla ve miyelomla ilişkili çok sayıda faktörün tedavi sonuçlarını etkileyebileceğinden dolayı çalışmalar bu konuya da odaklanmıştır. S.Rajkumar ve ark. çalışmalarında, 65 yaşın üzerindeki hasta grubunun, daha genç hastalara göre genel sağkalımı anlamlı derecede daha uzunken bu doğrultuda yaşlılarda (75 yaşına kadar olan ve 75 yaşın üzerindeki hastalarda) hayatta kalma oranının daha da arttığı görülmüş(142). Palumbo ve ark. tarafından ileri yaş ve komorbiditelerin hasta sonuçları üzerinde negatif etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir(176). H.Ludwig ve ark. daha düşük ISS evresi ve daha az komorbiditeler nedeniyle genç hastalarda tedavi sonrası daha iyi sağkalım olduğunu göstermişlerdir(177). Çalışmamızda cinsiyet, yaş, komorbiditeler ve hastalığın ISS evresine göre (analiz edilen 55 hastaya göre) sağkalım arasında farklılık yoktur.

Çalışmamızın güçlü yönleri PFS’ye ek olarak OS’nin analizine de olanak sağlamasıydı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi, küçük bir hasta grubunu içeren retrospektif bir çalışma olmasıydı. İkincisi, uzun dönem takibi olan hasta sayımızın nispeten az olmasıydı. Üçüncüsü çalışmamızda hastaların hastalığına dair özellikleri (sitogenetik özellikleri, tanı anı tetkikleri) mevcut değildi ve hastalar bu yönden randomize edilemedi. Dördüncüsü Covid-19 pandemisi ve ülkemizde yaşanan Kahramanmaraş depreminin sebep olduğu üzücü kayıplarımızdan dolayı çalışmada sağkalım süresi kısalmış olabilir.

Sonuçta çalışmamızda yüksek doz kemoterapi destekli OKHN günümüzde altın standart olmaya devam etmektedir. Bununla beraber hem nakil olan hem de nakil olmayan hastalara idame lenalidomid tedavisi önerilmektedir. Bireysel yaklaşımlarla hastaların bir tedaviden fayda sağlayıp sağlamayacağını belirlemenin tedavinin

iyileştirilmesi açısından önemlidir. Örneğin ileri yaş, bu hastaların çoğunun, genç hastalar için ayrılan OKHN tedavisini almasını engelleyebilir. Bu hastalar klinik uygulamada rutin olarak görülmekte ancak klinik çalışmalarda yeterince temsil edilmemekte, bu da tedavi kararlarını zorlaştırmaktadır. Daha fazla hastayı ve daha uzun dönem takibi içeren çalışmalar, MM hastalarında lenalidomidin klinik önemini anlaşılması konusunda önemli katkılar sunacaktır. İleri yaş, komorbiditeler, evre gibi değişkenlerin de ortalama sağkalım üzerindeki etkisini öngörebilmek için çalışmaların alt analizlerinin yapılmasına ihtiyaç vardır.



6.SONUÇLAR

MM'de yeni ajanlar ve OKHN tedavi edici değildir, progresyon gerçekleşmekte ve hastalarda sağkalım azalmaktadır. Hem OKHN bazlı hem de OKHN dışı tedavi seçenekleriyle sonuçlarda daha fazla iyileşme önemli bir hedeftir. Güncel tedavi modaliteleri ile kür sağlanamayan hastalıkta yeni ajanlar umut vaat etmektedir. IMiD sınıfında dahil olan lenalidomid uygun bir idame tedavi ajanıdır. Pek çok geniş serili hasta üzerinde yapılan çalışmalar hem nakil olan hem nakil olmayanlarda lenalidomid idame tedavisinin değerini vurgulamıştır. Bu çalışmalarda lenalidomidin PFS katkısı sağladığı ve OS açısından OKHN'den çok da geri kalmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda ise yüksek doz kemoterapi destekli OKHN olanlar, nakil olmadan lenalidomid idame tedavisi alanlara kıyasla PFS'de anlamlı farklılık göstermezken; OS açısından OKHN grubu daha üstün bulundu. Yüksek doz kemoterapi destekli OKHN'nin günümüzde PFS'de olmasa da OS açısından altın standart olmaya devam ettiği sonucu çıkarılmaktadır. Naklin OS yararının cinsiyet, yaş, komorbiditeler ve hastalığın evresi ile anlamlı olmasa da ilişkisinin olmadığı belirlendi. Daha fazla hastayı ve daha uzun dönem takibi içeren çalışmalar, MM hastalarında lenalidomidin klinik öneminin anlaşılması konusunda önemli katkılar sunacaktır. İleri yaş, komorbiditeler, evre gibi değişkenlerin de ortalama sağkalım üzerindeki etkisini öngörebilmek için çalışmaların alt analizlerinin yapılmasına ihtiyaç vardır.

Genetik ve histolojik çalışmaları da içeren, daha geniş serili, longitudinal çalışmalar MM'nin fizyopatogenezini, epidemiyolojik ve klinik özelliklerini, progresyonunu ve bunları belirleyen risk faktörlerini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Çalışmamızdaki sonuçlarının daha anlamlı hale geleceği sürenin beklendiği ve 3-4 yıl sonra çalışmamızın uzun dönem analizinin yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*. **2014**;15(12):e538-e48.
2. **Leebeek FW.** Update of thrombosis in multiple myeloma. *Thrombosis Research*. **2016**;140:S76-S80.
3. **Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2009**;113(22):5412-7.
4. **Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM.** A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2009**;113(22):5418-22.
5. **Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF.** Redefining myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. **2012**;9(9):494-6.
6. **Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al.** Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. **2007**;356(25):2582-90.
7. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al.** A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. **2002**;346(8):564-9.
8. **Michels TC, Petersen KE.** Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *American family physician*. **2017**;95(6):373-83A.
9. **Colmone A, Amorim M, Pontier AL, Wang S, Jablonski E, Sipkins DA.** Leukemic cells create bone marrow niches that disrupt the behavior of normal hematopoietic progenitor cells. *Science*. **2008**;322(5909):1861-5.
10. **Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al.** Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. **2014**;371(10):895-905.
11. **Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, et al.** Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. *New England Journal of Medicine*. **2022**;387(2):132-47.

12. **Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, Facon T, Caillot D, Clement-Filliatre L, et al.** Early versus late autologous stem cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up analysis of the IFM 2009 trial. *Blood*. **2020**;136:39.
13. **Rajkumar SV.** Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. **2018**;93(8):1091-110.
14. **Quach H, Kalf A, Spencer A.** Lenalidomide in multiple myeloma: current status and future potential. *American journal of hematology*. **2012**;87(12):1089-95.
15. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. **2018**;68(1):7-30.
16. **Gandolfi S, Prada CP, Richardson PG.** How I treat the young patient with multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2018**;132(11):1114-24.
17. **Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al.** Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA oncology*. **2018**;4(9):1221-7.
18. **Sergentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, Tsagianni A, Tseliou M, Dimopoulos MA, et al.** Risk factors for multiple myeloma: a systematic review of meta-analyses. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. **2015**;15(10):563-77. e3.
19. **Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al., editors.** Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*; **2003**: Elsevier.
20. **Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al.** Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2010**;116(25):5501-6.
21. **Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al.** Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *International journal of cancer*. **2007**;120(S12):40-61.
22. **VanValkenburg ME, Pruitt GI, Brill IK, Costa L, Ehtsham M, Justement IT, et al.** Family history of hematologic malignancies and risk of multiple myeloma: differences by race and clinical features. *Cancer Causes & Control*. **2016**;27:81-91.
23. **LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, Deddens J, Sobeih T, Barriera-Viruet H, et al.** Cancer risk among firefighters: a review and meta-analysis of 32 studies. *Journal of occupational and environmental medicine*. **2006**:1189-202.

24. **Perrotta C, Staines A, Cocco P.** Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. **2008**;3(1):1-7.
25. **Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A.** Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *International journal of epidemiology*. **2009**;38(6):1512-31.
26. **Shen K, Xu G, Wu Q, Zhou D, Li J.** Risk of multiple myeloma in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *PloS one*. **2014**;9(3):e91461.
27. **Das R, Strowig T, Verma R, Koduru S, Hafemann A, Hopf S, et al.** Microenvironment-dependent growth of preneoplastic and malignant plasma cells in humanized mice. *Nature medicine*. **2016**;22(11):1351-7.
28. **Landau HJ, Yellapantula V, Diamond BT, Rustad EH, Maclachlan KH, Gundem G, et al.** Accelerated single cell seeding in relapsed multiple myeloma. *Nature communications*. **2020**;11(1):3617.
29. **Bustoros M, Sklaventis-Pistofidis R, Park J, Redd R, Zhitomirsky B, Dunford AJ, et al.** Genomic profiling of smoldering multiple myeloma identifies patients at a high risk of disease progression. *Journal of Clinical Oncology*. **2020**;38(21):2380.
30. **Morgan GJ, Walker BA, Davies FE.** The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews Cancer*. **2012**;12(5):335-48.
31. **Walker BA, Wardell CP, Melchor L, Hulkki S, Potter NE, Johnson DC, et al.** Intraclonal heterogeneity and distinct molecular mechanisms characterize the development of t (4; 14) and t (11; 14) myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2012**;120(5):1077-86.
32. **Alameda D, Saez B, Lara-Astiaso D, Sarvide S, Lasa M, Alignani D, et al.** Characterization of freshly isolated bone marrow mesenchymal stromal cells from healthy donors and patients with multiple myeloma: transcriptional modulation of the microenvironment. *Haematologica*. **2020**;105(9):e470.
33. **Damasceno D, Almeida J, Teodosio C, Sanoja-Flores L, Mayado A, Pérez-Pons A, et al.** Monocyte subsets and serum inflammatory and bone-associated markers in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Cancers*. **2021**;13(6):1454.
34. **de Jong MM, Kellermayer Z, Papazian N, Tahri S, Hofste op Bruinink D, Hoogenboezem R, et al.** The multiple myeloma microenvironment is defined by an inflammatory stromal cell landscape. *Nature immunology*. **2021**;22(6):769-80.
35. **Billadeau D, Van Ness B, Kimlinger T, Kyle RA, Therneau TM, Greipp PR, et al.** Clonal circulating cells are common in plasma cell proliferative disorders: a comparison of

monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and active myeloma. **1996**.

36. **Garcés J-J, Bretones G, Burgos L, Valdes-Mas R, Puig N, Cedena M-T**, et al. Circulating tumor cells for comprehensive and multiregional non-invasive genetic characterization of multiple myeloma. *Leukemia*. **2020**;34(11):3007-18.
37. **Paiva B, Paino T, Sayagues J-M, Garayoa M, San-Segundo L, Martín M**, et al. Detailed characterization of multiple myeloma circulating tumor cells shows unique phenotypic, cytogenetic, functional, and circadian distribution profile. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2013**;122(22):3591-8.
38. **Sanoja-Flores L, Flores-Montero J, Garcés JJ, Paiva B, Puig N, García-Mateo A**, et al. Next generation flow for minimally-invasive blood characterization of MGUS and multiple myeloma at diagnosis based on circulating tumor plasma cells (CTPC). *Blood cancer journal*. **2018**;8(12):117.
39. **Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, Witzig TE, Kumar S, Dispenzieri A**, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. **2013**;27(3):680-5.
40. **Rodriguez-Otero P, Paiva B, San-Miguel JF**. Roadmap to cure multiple myeloma. *Cancer treatment reviews*. **2021**;100:102284.
41. **Goicoechea I, Puig N, Cedena M-T, Burgos L, Cerdón L, Vidriales M-B**, et al. Deep MRD profiling defines outcome and unveils different modes of treatment resistance in standard-and high-risk myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2021**;137(1):49-60.
42. **Paiva B, Martinez-Martinez R, Maldonado R, Sureda A, Garcia-Sanz R, Calasanz M**, et al. Measurable residual disease by next-generation flow cytometry in multiple myeloma. **2020**.
43. **Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O**, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. **2012**(12).
44. **Untch M, Fasching P, Konecny G, von Koch F, Conrad U, Fett W**, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel±darbepoetin alfa in primary breast cancer—results at the time of surgery. *Annals of oncology*. **2011**;22(9):1988-98.
45. **Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M**, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood advances*. **2019**;3(8):1197-210.

46. **Mead G, Carr-Smith H, Drayson M, Morgan G, Child J, Bradwell A.** Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *British journal of haematology*. **2004**;126(3):348-54.
47. **Bargmann W.** *Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; **1996**.
48. **Li M, Balamuthusamy S, Simon EE, Batuman V.** Silencing megalin and cubilin genes inhibits myeloma light chain endocytosis and ameliorates toxicity in human renal proximal tubule epithelial cells. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. **2008**;295(1):F82-F90.
49. **Batuman V, Verroust PJ, Navar GL, Kaysen JH, Goda FO, Campbell WC, et al.** Myeloma light chains are ligands for cubilin (gp280). *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. **1998**;275(2):F246-F54.
50. **Stompór T, Zablocki M, Pankrac K.** Renal involvement in multiple myeloma. *Pol Arch Med Wewn*. **2012**;122(9):443-8.
51. **Sanders PW.** Mechanisms of Light Chain Injury along the Tubular Nephron. *Journal of the American Society of Nephrology*. **2012**;23(11):1777-81.
52. **Sanders PW, Booker BB, Bishop JB, Cheung HC.** Mechanisms of intranephronal proteinaceous cast formation by low molecular weight proteins. *The Journal of clinical investigation*. **1990**;85(2):570-6.
53. **Sanders PW, Booker BB.** Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *The Journal of clinical investigation*. **1992**;89(2):630-9.
54. **Bridoux F, Carron P-L, Pegourie B, Alamartine E, Augeul-Meunier K, Karras A, et al.** Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. **2017**;318(21):2099-110.
55. **Bridoux F, Arnulf B, Karlin L, Blin N, Rabot N, Macro M, et al.** Randomized Trial Comparing Double Versus Triple Bortezomib-Based Regimen in Patients With Multiple Myeloma and Acute Kidney Injury Due to Cast Nephropathy. *J Clin Oncol*. **2020**;38(23):2647-57.
56. **Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, McHugh J, O'Connell MJ, O'Gorman PJ, et al.** Whole-body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. *American Journal of Roentgenology*. **2009**;192(4):980-6.
57. **Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OAC, Miladinovic B, Glasmacher A, et al.** Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2012**(5).

58. **Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al.** Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. **2019**;37(25):2270-90.
59. **Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, et al.** American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. **2007**;25(17):2464-72.
60. **Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al., editors.** Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*; **2006**: Elsevier.
61. **Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al.** Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial. *Jama*. **2017**;317(1):48-58.
62. **Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al.** Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *The lancet oncology*. **2018**;19(3):370-81.
63. **Terpos E, García-Sanz R, Shimizu K, Willenbacher W, Glennane A, Dai T, et al.** Progression-free survival analysis of denosumab vs zoledronic acid in intent to transplant multiple myeloma patients based on treatment regimen and baseline characteristics. *Blood*. **2019**;134:606.
64. **Tsourd E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al.** Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. **2017**;105:11-7.
65. **Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al.** International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *Journal of clinical oncology*. **2013**;31(18):2347.
66. **Huber F-X, McArthur N, Tanner M, Gritzbach B, Schoierer O, Rothfischer W, et al.** Kyphoplasty for patients with multiple myeloma is a safe surgical procedure: results from a large patient cohort. *Clinical Lymphoma and Myeloma*. **2009**;9(5):375-80.
67. **Ramchandren S, Lewis RA.** An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Current neurology and neuroscience reports*. **2012**;12:102-10.
68. **Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al.** Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol*. **2006**;24(19):3113-20.

69. **Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, Turesson I, Mellqvist U-H, Bjoerkholm M, et al.** Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* **2008**;112(9):3582-6.
70. **Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al.** Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* **2012**;119(4):933-9.
71. **Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al.** Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* **2015**;33(6):654-6.
72. **Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al.** Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Journal of clinical oncology.* **2005**;23(36):9219-26.
73. **Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al.** Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *haematologica.* **2015**;100(1):107.
74. **Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al.** Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* **2019**;20(12):1760-72.
75. **Chapel H, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon D, Prentice A.** Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *The Lancet.* **1994**;343(8905):1059-63.
76. **Bladé J, Fernandez de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R.** Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *Journal of Clinical Oncology.* **2011**;29(28):3805-12.
77. **Liu Y, Jelloul F, Zhang Y, Bhavsar T, Ho C, Rao M, et al.** Genetic basis of extramedullary plasmablastic transformation of multiple myeloma. *The American journal of surgical pathology.* **2020**;44(6):838.
78. **Rosiñol L, Beksac M, Zamagni E, Van de Donk N, Anderson KC, Badros A, et al.** Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. *Br J Haematol.* **2021**;194(3):496-507.

79. **Weber DM.** Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *ASH Education Program Book.* **2005**;2005(1):373-6.
80. **Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al.** Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia.* **2013**;27(4):780-91.
81. **Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al.** Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *haematologica.* **2012**;97(11):1761.
82. **Gagelmann N, Eikema D-J, Iacobelli S, Koster L, Nahi H, Stoppa A-M, et al.** Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica.* **2018**;103(5):890.
83. **Weinstock M, Aljawai Y, Morgan EA, Laubach J, Gannon M, Roccaro AM, et al.** Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation. *British journal of haematology.* **2015**;169(6):851-8.
84. **Falk RH, Comenzo RL, Skinner M.** The systemic amyloidoses. *New England Journal of Medicine.* **1997**;337(13):898-909.
85. **Mauermann ML.** Paraproteinemic neuropathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* **2014**;20(5):1307-22.
86. **Schelbert EB, Miller CA.** Cardiac amyloidosis as a potential confounder in heart failure with preserved ejection fraction trials. *JACC: Heart Failure.* **2017**;5(8):617-.
87. **Ye L, Shi H, Wu H-M, Wang F-Y.** Primarily isolated hepatic involvement of amyloidosis: a case report and overview. *Medicine.* **2016**;95(52).
88. **Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G.** Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics.* **2005**;1753(1):11-22.
89. **Palladini G, Milani P, Merlini G.** Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Expert review of cardiovascular therapy.* **2015**;13(11):1195-211.
90. **Quock TP, Yan JT, Chang E, Guthrie SD, Broder MS.** Epidemiology of AL amyloidosis in a US commercially insured population. *Blood.* **2017**;130:5335.
91. **Gameren IIV, Hazenberg BP, Bijzet J, Rijswijk MHV.** Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis & Rheumatism.* **2006**;54(6):2015-21.

92. **Wu V, Moshier E, Leng S, Barlogie B, Cho HJ, Jagannath S, et al.** Risk stratification of smoldering multiple myeloma: predictive value of free light chains and group-based trajectory modeling. *Blood Advances*. **2018**;2(12):1470-9.
93. **Mateos M, Landgren O.** *Plasma Cell Dyscrasias*. Springer; **2016**.
94. **Mateos M-V, Kumar S, Dimopoulos MA, González-Calle V, Kastritis E, Hajek R, et al.** International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood cancer journal*. **2020**;10(10):102.
95. **Mateos M-V, Lopez JM, Rodriguez-Otero P, Ocio EM, Gonzalez MS, Oriol A, et al.** Curative strategy for high-risk smoldering myeloma (GEM-CESAR): carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) as induction followed by HDT-ASCT, consolidation with Krd and maintenance with Rd. *Blood*. **2017**;130:402.
96. **Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, et al., editors.** Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clinic Proceedings*; **2006**: Elsevier.
97. **Chawla SS, Kumar SK, Dispenzieri A, Greenberg AJ, Larson DR, Kyle RA, et al.** Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma. *European journal of haematology*. **2015**.
98. **Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, et al., editors.** Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clinic Proceedings*; **2009**: Elsevier.
99. **Hillengass J, Moulopoulos L, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, et al.** Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood cancer journal*. **2017**;7(8):e599-e.
100. **Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BG, Mateos M-V, Lonial S, et al.** International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *The lancet oncology*. **2019**;20(6):e302-e12.
101. **Jamet B, Bailly C, Carlier T, Touzeau C, Michaud A-V, Bourgeois M, et al.** Imaging of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Cancers*. **2020**;12(2):486.
102. **Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel J, Ludwig H, Hájek R, et al.** International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. **2009**;23(2):215-24.

103. **Kumar SK, Rajkumar SV.** The multiple myelomas—current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nature reviews Clinical oncology.* **2018**;15(7):409-21.
104. **Moreau P, Rajkumar SV.** Multiple myeloma—translation of trial results into reality. *The Lancet.* **2016**;388(10040):111-3.
105. **Bergsagel PL, Kuehl WM.** Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene.* **2001**;20(40):5611-22.
106. **Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, et al.** Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* **2002**;100(4):1417-24.
107. **Kuehl WM, Bergsagel PL.** Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nature Reviews Cancer.* **2002**;2(3):175-87.
108. **Seidl S, Kaufmann H, Drach J.** New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *The lancet oncology.* **2003**;4(9):557-64.
109. **Rajan A, Rajkumar S.** Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood cancer journal.* **2015**;5(10):e365-e.
110. **Greipp PR, Miguel JS, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al.** International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology.* **2005**;23(15):3412-20.
111. **Rajkumar SV.** Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* **2016**;36:e418-e23.
112. **Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, 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):2100-5.
113. **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al.** Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology.* **2015**;33(26):2863.
114. **Pérez-Persona E, Vidriales M-B, Mateo G, García-Sanz R, Mateos M-V, de Coca AG, et al.** New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* **2007**;110(7):2586-92.
115. **Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M-V, Zweegman S, Cook G, et al.** Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* **2021**;32(3):309-22.

116. **Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al.** Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *New England Journal of Medicine*. **2017**;376(14):1311-20.
117. **Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al.** Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *The Lancet*. **2010**;376(9758):2075-85.
118. **Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al.** VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2016**;127(21):2569-74.
119. **Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al.** Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2019**;134(16):1337-45.
120. **Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al.** Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2012**;120(8):1589-96.
121. **Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, et al.** Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *Journal of clinical oncology*. **2013**;31(26):3279-87.
122. **Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al.** High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. **2003**;348(19):1875-83.
123. **Brinchen S, D'Agostino M, Paris L, Ballanti S, Pescosta N, Spada S, et al.** Lenalidomide-based induction and maintenance in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: updated results of the EMN01 randomized trial. *Haematologica*. **2020**;105(7):1937.
124. **Cavo M, Beksac M, Dimopoulos MA, Pantani L, Gay F, Hájek R, et al.** Intensification therapy with bortezomib-melphalan-prednisone versus autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: an intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. **2016**;128(22):673.
125. **Gay F, Musto P, Scalabrini DR, Galli M, Belotti A, Zamagni E, et al.** Survival analysis of newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma patients in the randomized forte trial. *Blood*. **2020**;136:35-7.

126. **Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P**, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *The lancet oncology*. **2015**;16(16):1617-29.
127. **Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA**, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib–melphalan–prednisone, with or without bortezomib–lenalidomide–dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Haematology*. **2020**;7(6):e456-e68.
128. **Hari P, Pasquini MC, Stadtmauer EA, Fraser R, Fei M, Devine SM**, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *American Society of Clinical Oncology*; **2020**.
129. **McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P**, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. **2017**;35(29):3279.
130. **Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, Vídriales M-B, Montalbán M-Á, Martínez-López J**, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2012**;119(3):687-91.
131. **Landgren O, Lu SX, Hultcrantz M**, editors. MRD testing in multiple myeloma: the main future driver for modern tailored treatment. *Seminars in hematology*; **2018**: Elsevier.
132. **Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A**, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2011**;118(23):5989-95.
133. **Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M**, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood advances*. **2020**;4(23):5988-99.
134. **Usmani SZ, Rodriguez-Otero P, Bhutani M, Mateos M, Miguel J**. Defining and treating high-risk multiple myeloma. *Leukemia*. **2015**;29(11):2119-25.
135. **Krönke J, Udeshi ND, Narla A, Grauman P, Hurst SN, McConkey M**, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science*. **2014**;343(6168):301-5.

136. **Zhu D, Corral LG, Fleming YW, Stein B.** Immunomodulatory drugs Revlimid®(lenalidomide) and CC-4047 induce apoptosis of both hematological and solid tumor cells through NK cell activation. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* **2008**;57:1849-59.
137. **Dredge K, Marriott J, Macdonald C, Man H, Chen R, Muller G,** et al. Novel thalidomide analogues display anti-angiogenic activity independently of immunomodulatory effects. *British journal of cancer.* **2002**;87(10):1166-72.
138. **Sebastian S, Zhu YX, Braggio E, Shi C-X, Panchabhai SC, Van Wier SA,** et al. Multiple myeloma cells' capacity to decompose H₂O₂ determines lenalidomide sensitivity. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* **2017**;129(8):991-1007.
139. **Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G,** et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *haematologica.* **2014**;99(2):232.
140. **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M-V, Zamagni E, Avet-Loiseau H,** et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology.* **2017**;28:iv52-iv61.
141. **Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G,** et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology.* **2014**;32(6):587.
142. **Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S,** et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* **2014**;28(5):1122-8.
143. **Larocca A, Mina R, Offidani M, Liberati AM, Ledda A, Patriarca F,** et al. First-line therapy with either bortezomib-melphalan-prednisone or lenalidomide-dexamethasone followed by lenalidomide for transplant-ineligible multiple myeloma patients: a pooled analysis of two randomized trials. *haematologica.* **2020**;105(4):1074.
144. **Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC,** et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* **2016**;127(24):2955-62.
145. **Dimopoulos MA, Cheung MC, Roussel M, Liu T, Gamberi B, Kolb B,** et al. Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. *Haematologica.* **2016**;101(3):363.

146. **Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al.** International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *Journal of Clinical Oncology*. **2016**;34(13):1544-57.
147. **Larocca A, Salvini M, De Paoli L, Cascavilla N, Benevolo G, Galli M, et al.** Efficacy and feasibility of dose/schedule-adjusted Rd-R vs. continuous Rd in elderly and intermediate-fit newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients: RV-MM-PI-0752 phase III randomized study. *Blood*. **2018**;132(Supplement 1):305-.
148. **Ye Z, Chen J, Xuan Z, Yang W, Chen J.** Subcutaneous bortezomib might be standard of care for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*. **2019**:1707-16.
149. **Palumbo A, Delforge M, Catalano J, Hajek R, Kropff M, Petrucci MT, et al.** A phase 3 study evaluating the efficacy and safety of lenalidomide combined with melphalan and prednisone in patients ≥ 65 years with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): continuous use of lenalidomide vs fixed-duration regimens. *Blood*. **2010**;116(21):622.
150. **Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al.** Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2018**;131(3):301-10.
151. **Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al.** Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *New England Journal of Medicine*. **2014**;371(10):906-17.
152. **Yang C, Jiang H, Masih-Khan E, Chen CI, Prica A, Reece D, et al.** Tolerability and efficacy of post transplant lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma: a real world single centre experience. *Blood*. **2017**;130:3462.
153. **Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al.** Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. **2019**;20(1):57-73.
154. **Fonseca R, Parikh K, Ung B, Ni Q, Agarwal A.** Maintenance (MT) treatment (Tx) after lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVD) induction and stem cell transplant (SCT) in high-risk (HR) patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): A real-world analysis. *American Society of Clinical Oncology*; **2018**.
155. **Goldschmidt H, Lokhorst H, Mai E, van der Holt B, Blau I, Zweegman S, et al.** Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. **2018**;32(2):383-90.

156. **Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M, Sotto J-J, Fuzibet J-G, Rossi J-F, et al.** A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. **1996**;335(2):91-7.
157. **Dimopoulos M, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer E, et al.** Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. **2009**;23(11):2147-52.
158. **Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al.** Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. **2007**;357(21):2123-32.
159. **Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al.** Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *New England Journal of Medicine*. **2007**;357(21):2133-42.
160. **Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al.** Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. **2010**;28(34):5101-9.
161. **Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al.** Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2010**;116(5):679-86.
162. **Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, Benboubker L, et al.** Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol*. **2014**;32(25):2712-7.
163. **McCarthy PL, Holstein SA.** Role of stem cell transplant and maintenance therapy in plasma cell disorders. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. **2016**;2016(1):504-11.
164. **Quach H, Ritchie D, Stewart A, Neeson P, Harrison S, Smyth M, et al.** Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia*. **2010**;24(1):22-32.
165. **Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al.** Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. **2012**;366(19):1759-69.

166. **Zwegman S, van der Holt B, Mellqvist U-H, Salomo M, Bos GM, Levin M-D, et al.** Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* **2016**;127(9):1109-16.
167. **McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al.** Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine.* **2012**;366(19):1770-81.
168. **Pawlyn C, Menzies T, Davies FE, de Tute RM, Henderson R, Cook G, et al.** Defining the optimal duration of lenalidomide maintenance after autologous stem cell transplant-data from the myeloma XI trial. *Blood.* **2022**;140(Supplement 1):1371-2.
169. **Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Dührsen U, Lu J, et al.** Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone, and thalidomide in the randomized, phase III FIRST trial. *Journal of Clinical Oncology.* **2016**;34(30):3609-17.
170. **Palumbo A, Gay F, Cavallo F, Di Raimondo F, Larocca A, Hardan I, et al.** Continuous therapy versus fixed duration of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology.* **2015**;33(30):3459-66.
171. **Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al.** Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine.* **2012**;366(19):1782-91.
172. **Holstein SA, Jung S-H, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al.** Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Haematology.* **2017**;4(9):e431-e42.
173. **Amsler IG, Jeker B, Mansouri Taleghani B, Bacher U, Betticher D, Egger T, et al.** Prolonged survival with increasing duration of lenalidomide maintenance after autologous transplant for multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma.* **2019**;60(2):511-4.
174. **Mian I, Milton DR, Shah N, Nieto Y, Popat UR, Kebriaei P, et al.** Prolonged survival with a longer duration of maintenance lenalidomide after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer.* **2016**;122(24):3831-7.
175. **Singh PP, Kumar SK, LaPlant BR, Gertz MA, Dispenzieri A, Bergsagel PL, et al.** Lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized trials. *Blood.* **2013**;122(21):407.
176. **Palumbo A, Brinthen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al.** Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International

Myeloma Working Group report. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2015**;125(13):2068-74.

177. **Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, et al.** Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2008**;111(8):4039-47.



