



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
KOCAELİ ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA TEDAVİ SONRASI
ERKEN DÖNEMDE ETKİLENEN SERUM SERBEST HAFİF
ZİNCİR AZALMA ORANLARININ TEDAVİ YANITI VE
HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşenur İŞLER GÖKSU

KOCAELİ/2024



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
KOCAELİ ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA TEDAVİ SONRASI ERKEN
DÖNEMDE ETKİLENEN SERUM SERBEST HAFİF ZİNCİR
AZALMA ORANLARININ TEDAVİ YANITI VE HASTALIKSIZ
SAĞKALIM SÜRESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşenur İŞLER GÖKSU

Tez Danışmanı: Başasistan Uzm. Dr. Özhan AYDIN

KOCAELİ/2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MULTİPL MİYELOM.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	3
2.1.4. Mortalite	4
2.1.5. Klinik Özellikler	4
2.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	7
2.1.7. Tanı.....	9
2.1.8. Evreleme ve Risk Belirleme	11
2.1.9. Tedavi	12
2.1.10. Tedavi Yanıtı Değerlendirme	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışmanın Dizaynı	20
3.2. İstatistiksel Analiz	20
3.3. Araştırmanın Etik Yönü	20
4.BULGULAR	21
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
7. KAYNAKLAR.....	37
8. EKLER	46

KISALTMALAR

CAR-T	: Kimerik Antijen Reseptörü-T
CR	: Tam Yanıt (Complete Response)
CRP	: C-Reaktif Protein
DRd	: Daratumumab, Lenalidomid, Deksametazon
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EPO	: Eritropoetin
FISH	: Floresan in Situ Hibridizasyon
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı (Glomerular Filtration Rate)
IgA	: İmmunglobulin A
IgD	: İmmunglobulin D
IgE	: İmmunglobulin E
IgG	: İmmunglobulin G
IgM	: İmmunglobulin M
IMWG	: Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
KRd	: Karfilzomib, Lenalidomid, Deksametazon
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MDE	: Miyelom Tanımlayıcı Olaylar
MGUS	: Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati
MM	: Multipl Miyelom
MR	: Manyetik Rezonans
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar
OKHN	: Otolog Kök Hücre Hakli
OS	: Genel Sağkalım
PAD	: Bortezomib, Doksorubisin, Deksametazon
PET/BT	: Pozisyon Emisyon Tomografisi
PFS	: Hastalıksız Sağkalım
PR	: Kısmi Yanıt (Partial Response)

PTHrP	: Paratiroid Hormon İlişkili Protein
Rd	: Lenalidomid, Deksametazon
R-ISS	: Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi
sFLC	: Serum Serbest Hafif Zincir
SH	: Stabil Hastalık
SMM	: Smoldering Multipl Miyelom
TVDD-BT	: Tüm Vücut Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi
VCd	: Bortezomib, Siklofosfamid, Deksametazon
Vd	: Bortezomib, Deksametazon
VDT-PACE	: Bortezomib, Deksametazon, Talidomid, Sisplatin, Doksorubisin, Siklofosfamid, Etoposid
VGPR	: Çok İyi Kısmi Yanıt (Very Good Partial Response)
VMP	: Bortezomib, Melfalan, Prednizon
VRd	: Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon
VTd	: Bortezomib, Talidomid, Deksametazon
κ	: Kappa Hafif Zincir
λ	: Lambda Hafif Zincir

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Miyelom, İlişkili ve Miyelom Öncülü Durumların Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 2. Güncel Risk Belirleme Sistemleri.....	11
Tablo 3. Standart IMWG Yanıt Kriterleri.....	17
Tablo 4. Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık ve başvuru şikayetleri.....	21
Tablo 5. Hastaların paraproteinemi tipleri, genetik mutasyon ve skorlama sistemlerine göre evrelemeleri.....	22
Tablo 6. Hastaların bazı laboratuvar parametreleri.....	23
Tablo 7. Hastaların takip süresi.....	24
Tablo 8. Tedavi, tedavi yanıtı, relaps ve ölüm oranları.....	24
Tablo 9. Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı verileri.....	25
Tablo 10. Tedavi öncesi ve sonrası etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranının değişimi.....	25
Tablo 11. Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık ilişkisi.....	26
Tablo 12. Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı ECOG, ISS, R-ISS ilişkisi.....	26
Tablo 13. Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı; genetik mutasyon, relaps, ölüm, erken ölüm, ölüm nedeni ve takip süresi ilişkisi.....	27
Tablo 14. Etkilenen/etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı; hastalıksız sağkalım süresi ilişkisi.....	28
Tablo 15. Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı; sağkalım süresi ilişkisi.....	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 2020 yılı dünya geneli kanser nedenli ölüm sayıları.....	4
Şekil 2. OKHN Uygun Hastalarda Tedavi.....	15
Şekil 3. OKHN Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi.....	15
Şekil 4. Etkilenen/etkilenmeyen Hafif Zincir Oranının Tedavi Öncesi ve Sonrası Düzeyleri.....	25
Şekil 5. Etkilenen/etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı <90 ve ≥ 90 Olan Hastaların Hastalıksız Sağkalım Süresi.....	29
Şekil 6. Etkilenen/etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı <90 ve ≥ 90 Olan Hastaların Sağkalım Süresi.....	30

ÖZET

AMAÇ: Multipl miyelom (MM) anormal monoklonal plazma hücre çoğalmasıyla karakterize kötü huylu bir hastalıktır. Tedavi ile tamamen kür sağlanamamakla birlikte yeni gelişen etkin tedaviler sayesinde hem hastalıksız hem de genel sağkalım süreleri uzamıştır. Hastalığın tedaviye yanıtını erken dönemde değerlendirilmesi, ileriki dönemlerdeki gidişatını öngörmek ve tedavi değişikliği yapmak açısından önem taşımaktadır. Bu sebepler doğrultusunda çalışmamızda, serum serbest hafif zincir miktarında erken dönemde gözlenen azalma oranlarının tedaviye yanıt, hastalıksız sağkalım süresi ve genel sağkalım üzerinde etkisini göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğinde Ocak 2016 ile Aralık 2022 tarihleri arasında yeni tanı almış, takip ve tedavileri merkezimizde yapılmış 72 MM hastası retrospektif olarak tarandı. Hastaların başvuru şikayetleri, cinsiyetleri, yaşları, komorbid hastalıkları, tanı alma tarihleri, hemogram ve biyokimyasal parametreleri, tanı anı immunglobulin düzeyleri ve kemik iliği biyopsi plazma hücre oranları, tanı anındaki ve tedavinin 2. kürü sonrası (erken dönem) serum serbest hafif zincir (sFLC) seviyeleri, aldıkları tedavi biçimleri, tedaviye yanıt düzeyleri ve relaps varsa relaps tarihleri retrospektif olarak incelendi. Tanı anındaki etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranları ile 2 kür tedavi sonrası etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranları arasındaki fark değerlendirildi. Bu farkın tedaviye yanıt, hastalıksız sağkalım süresi ve genel sağkalım süresi üzerine etkisi incelendi.

BULGULAR VE SONUÇ: 2 kür tedavi sonrası etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı <90 ve ≥ 90 azalan hastalar arasında 1. sıra tedavi yanıtı, PFS ve OS açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Fakat 2 kür tedavi sonrası sFLC oranı ≥ 90 azalan hastalarda 1. sıra tedavi yanıtı için daha sık CR ve VGPR yanıtı ulaşıldığı, ≥ 90 azalan hasta grubunda PFS 41,7 ay, <90 azalan grupta 26,3 ay ve OS ise sırasıyla 49,8 ve 46,6 ay olarak bir miktar daha uzun olduğu saptandı.

ANAHTAR KELİMELELER: Multipl miyelom, serum serbest hafif zincir, sağkalım

ABSTRACT

PURPOSE: Multiple myeloma (MM) is a malignant disease characterized by abnormal monoclonal plasma cell proliferation. Although complete cure cannot be achieved with treatment, the advent of new effective therapies has extended both progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) durations. Evaluating the response to treatment early in the course of the disease is crucial for predicting its future progression and making treatment changes. In our study, we aimed to demonstrate the impact of early reduction rates in serum free light chain (sFLC) levels on treatment response, progression-free survival, and overall survival.

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively reviewed 72 MM patients diagnosed and treated at the Hematology Clinic of Kocaeli Derince Training and Research Hospital between January 2016 and December 2022. Patients' presenting complaints, gender, ages, comorbidities, dates of diagnosis, hemogram and biochemical parameters, immunoglobulin levels at diagnosis, plasma cell ratios in bone marrow biopsy at diagnosis, sFLC levels at diagnosis and after the second cycle of treatment (early period), treatment modalities received, treatment response levels, and relapse dates if present, were retrospectively examined. The difference between affected/unaffected sFLC ratios at diagnosis and after 2 cycles of treatment was evaluated. The impact of this difference on treatment response, progression-free survival, and overall survival was investigated.

RESULTS AND CONCLUSION: No statistically significant difference was observed in terms of first-line treatment response, PFS, and OS between patients with sFLC reduction rates of <90 and ≥ 90 after 2 cycles of treatment. However, it was noted that patients with ≥ 90 reduction in sFLC levels after 2 cycles of treatment achieved CR, VGPR more frequently for the first-line treatment response. PFS was slightly longer in the group with ≥ 90 reduction with 41.7 months compared to 26.3 months in the <90 reduction group, while OS was 49.8 and 46.6 months, respectively.

KEYWORDS: Multiple myeloma, serum free light chain, survival.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM), tüm maligniteler içinde %1, hematolojik maligniteler içinde %10'luk bir yer kaplayan anormal plazma hücrelerinin aşırı çoğalmasıyla karakterize bir malignitedir (1). Plazma hücreleri tarafından monoklonal immunglobulin veya monoklonal serbest hafif zincir salgılanması ile karakterizedir ancak hastaların az bir kısmında hiç monoklonal protein salgılamayabilir. Anormal plazma hücreleri ilk olarak kemik iliğinde yerleşik olmakla birlikte kanda ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde çeşitli organlarda gözlenebilir (2). Kemik iliği tutulumu anemiye; kemik lezyonları kemik ağrısı, osteoporoz, patolojik kırık ve hiperkalsemiye; immünolojik değişiklikler tekrarlayan enfeksiyonlara; salgılanan immunglobulinler ilerleyen dönemlerde böbrek hasarına neden olmaktadır (3).

Multipl miyelom son yıllarda artan tedavi seçenekleriyle daha iyi yanıtlar alınmakla birlikte henüz küratif bir tedavisi olmayan bir hastalıktır (4). Tedavisindeki iyi yanıt oranlarına ve sağkalım süresini uzatan gelişmelere rağmen hastaların çoğunda hastalık nüks etmektedir (5). Bu nedenle tedavinin esas amacı erken nüks olasılığını azaltmak ve remisyon süresini olabildiğince uzatmaktır (6).

Hastalıkta var olan hücresel, klonal, moleküler seviyedeki heterojenite klinik heterojenite ile bağlantılı olup hastalığın teşhis, prognoz, tedavi ve izleminde atılacak adımların kararlaştırılmasında önemli bir yere sahiptir. Bu sebeplerden ötürü benzer tedaviler uygulanan hastalardan benzer yanıtlar alınamayabilmektedir. Hastaya özel kişiselleştirilmiş tedavi süreçleri hastaların yaşam sürelerini uzatabilir (7).

Tanı anında ve hastaların tedavi yanıtlarını belirlemede immunglobulin ve serum serbest hafif zincir (sFLC) düzeyleri önemli bir rol oynamaktadır. sFLC testi serumda immunglobulin ağır zincirine bağlı olmayan, hafif zincir monomer/dimer olarak dolaşan kapa (κ) ve lambda (λ) hafif zincirlerinin bir ölçümüdür (8). Multipl miyelomda bu zincirlerden biri monoklonal olarak artmıştır. Serum seviyesi daha yüksek olan hafif zincir “etkilenen”, diğer hafif zincir ise “etkilenmeyen” olarak adlandırılmaktadır. Multipl miyelom tanı, takip ve yanıt belirlenmesinde “etkilenen/etkilenmeyen serbest zincir oranı” önemli bir yere sahiptir (9). Aynı zamanda immunglobulin düzeyleri normal veya artmamış olan hastalarda serum serbest hafif zincir oranının (κ/λ) anormal saptanması plazma hücre hastalıklarının tanısında kullanılan etkili bir belirteçtir (10).

Multipl miyelom tanısı için gerekli olan immunglobulin düzeyleri ise serum ve idrar protein elektroforezi ile belirlenir. Ancak immunglobulin yarı ömrünün uzun olması, serum ve idrar elektroforezi ile tedavi sonrası erken dönem yanıt düzeyi saptanmasını zorlaştırmaktadır. Buna karşılık sFLC yarı ömrü ise renal atılım sebebiyle birkaç saattir (11). Bu sebeple sFLC düzeyleri tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilebilmesine yardımcı olarak klinik kararların iyileştirilmesine olanak sağlar (12). Fakat sFLC düzeylerinin tedavi ve hastalık izleminde kullanılması yönündeki kanıtlara rağmen, bunun klinik sonuçlarına yönelik veriler halen kısıtlı olması sebebiyle ek çalışmalar sürdürülmektedir (13).

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda; kliniğimizde tanı alan, tedavi ve takip edilen multipl miyelom hastalarında tedavi sonrası erken dönemde etkilenen serum serbest hafif zincir miktarındaki azalma oranlarının hastalığın prognozu, hastalıksız sağkalım süresi ve tedavi yanıtı ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL MİYELOM

2.1.1. Tanım

Multipl miyelom (MM); öncelikle kemik iliğinde, hastalığın ilerleyen zamanlarında ise kan ve ekstramedüller bölgelerde (yumuşak doku ve çeşitli organlar) saptanabilen kötü huylu plazma hücrelerinin aşırı çoğalması ile karakterize hematolojik bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğunda bu plazma hücrelerinden “M protein veya monoklonal protein” olarak da adlandırılan monoklonal immunglobulin aşırı miktarlarda salgılanır. Hastaların az bir kısmında monoklonal hafif zincir salgılanırken daha az bir kısmında ise herhangi bir monoklonal protein salgılanmayabilir. Plazma hücreleri tarafından üretilen monoklonal immunglobulinler, sitokin salınımı ve kemik iliğinin tutulumu hastalığın klinik belirtilerinin sebebidir (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

MM tüm malignitelerin %1’ini, hematolojik malignitelerin ise %10’unu oluşturur; hematolojik maligniteler içinde lenfomadan sonra ikinci sırada yer alır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre yıllık 32.000 üzerinde yeni tanı konmakta ve hastalık nedenli ölüm ise yaklaşık 13.000 civarında saptanmaktadır. Hastaların tanı sırasındaki yaş ortalaması 66-70’tir ve 30 yaş altı kişilerde çok nadir görülür. Erkeklerde kadınlara kıyasla bir miktar daha fazla saptanır ve siyah ırkta insidansı diğer ırklara göre daha fazladır (14).

2.1.3. Etiyoloji

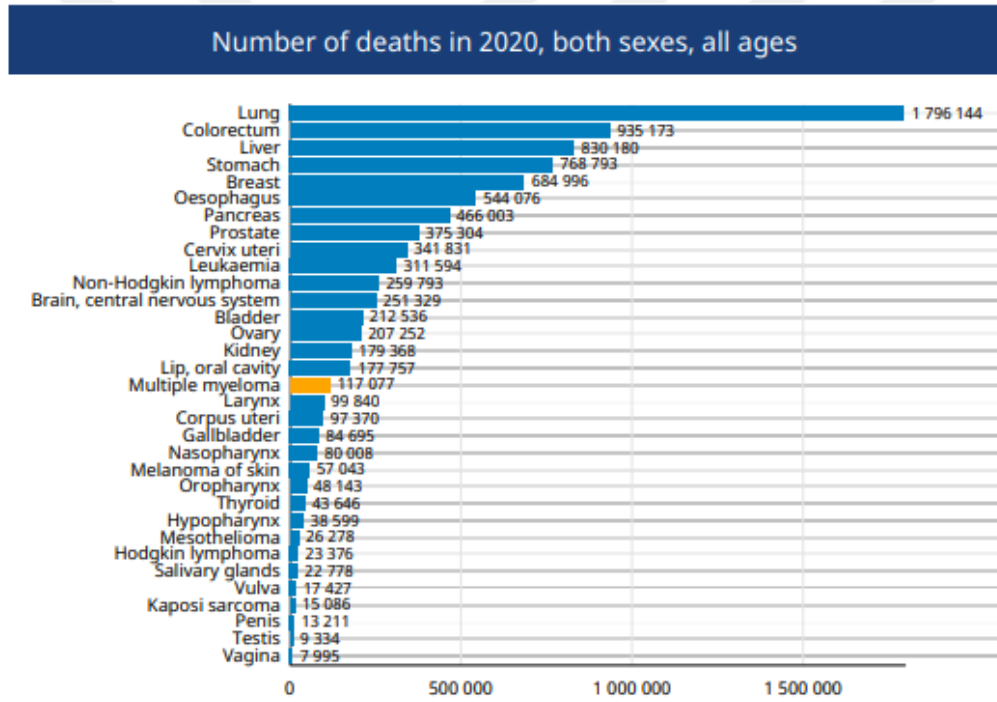
MM etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte malign hastalıkların etyolojisinde rol oynayan tütün kullanımı, diyet,alkol,asbest gibi risk faktörlerinin hastalık etyolojisine güçlü bir katkısı saptanamamıştır (16). Bununla birlikte kronik inflamasyon; pestisit, organik çözücü, radyasyon maruziyeti; obezite; hepatit C ve HIV enfeksiyonları olası risk faktörleri arasında yer alır (15-16). Aynı zamanda MM tanılı hastaların akrabalarında saptanan artmış risk, kalıtsal genetik varyantların hastalık gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (17).

2.1.4. Mortalite

2020 yılı verilerine göre dünya genelinde tahmini 117.077 kişi MM sebepli hayatını kaybetmiş olup bu sayı tüm kanserlere bağlı ölümlerin %1.1'ini oluşturmaktadır. MM sebepli ölüm riski erkeklerde %0.15, kadınlarda %0.10 olarak saptanmış olup iki cinsiyet arasında belirgin mortalite farkı gözlemlenmemiştir (18).

Yıllar içerisinde hastalık insidansı artmış olmasına rağmen mortalite oranları azalmıştır. Hastalığın tanı anındaki evresi, lokalize veya sistemik tutulum, eşlik eden diğer komorbiditelerin varlığı (kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı gibi) sağkalım oranlarını etkilemektedir (1).

Şekil 1. 2020 yılı dünya geneli kanser nedenli ölüm sayıları (18)



2.1.5. Klinik Özellikler

MM hastalarında görülen klinik bulgular kemik ağrısı ve patolojik kırıklar, kemik iliği yetmezliğine bağlı gelişen anemi, immun parezi nedenli gelişen tekrarlayan enfeksiyonlar, hiperkalsemi, trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen anormal kanamalar olarak sıralanabilir. Ayrıca hafif zincir birikimi, anemi, hiperkalsemi, anemi ve nonsteroid ilaç kullanımı gibi farklı etyolojik nedenlere bağlı olarak böbrek yetmezliği

gelişebilir. Daha nadir olarak ise hiperviskozite sendromu ve amiloid hastalığı gelişebilir. (19)

Hastalar teşhis anında genellikle uzun zamandır devam eden nonspesifik semptomlarla kliniğe başvurur. Hastaların çoğunda kemik ağrısı (%58), yorgunluk (%32), kilo kaybı (%25) gibi semptomlar bulunur. Tanı anında %39-70 civarında değişen oranlarda anemi, %30 civarı hastada patolojik kırıklar, %20 civarı hastada böbrek fonksiyon bozukluğu ve giderek azalan sıklıklarda hiperkalsemi, ekstramedüller ve ekstraosseöz hastalık izlenmektedir (20).

Anemi: MM hastalarının %73'ü tanı sırasında, %95'inden fazlası ise hastalığın bir döneminde anemi tanısı almaktadır. Hastaların çoğunda orta düzeyde anemi (hemogloblin konsantrasyonu 8-10 g/dl) saptanmaktayken daha az bir kısmında ile derin bir anemi (8 g/dl'den az) saptanır ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde genellikle anemi derinleşir. Tedavi yanıtı ile iyileşme saptanabilir (21).

Anemi çeşitli mekanizmalar sonucu meydana gelebilir. Plazma hücreleri tarafından üretilen sitokinler (örneğin IL-6), eritropoezi inhibe ederek ve demir metabolizmasını bozarak kronik hastalık anemisine neden olur. MM hastalarında IL-6 üretimi ile tetiklenen artmış hepsidin düzeyleri demir metabolizması üzerinde negatif yönde etkiye sahiptir. Ayrıca eritrosit yaşam süresi kısalması, anemi derinliği ile uyumsuz eritropoetin (EPO) üretimi, neoplastik plazma hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu ile baskılanan eritropoez aneminin diğer sebepleri arasındadır. MM'a eşlik eden böbrek yetmezliği bulunması durumunda serum EPO düzeyleri daha düşük saptanmaktadır.

Normokrom normositer anemi, hafif düşük veya normal sınırlar arasında demir düzeyleri ve inflamasyona sekonder akut faz reaktanı olarak yükselen serum ferritin düzeyleri beklenir (21-22).

Kemik tutulumu: %80'den fazla MM tanılı hastada kemik ağrısı, patolojik kırıklar, omurga çökme kırıkları ve hiperkalsemi gibi kemik tutulumuna sekonder durumlar meydana gelir. Oluşan kemik lezyonları hastalığın morbidite ve mortalitesi üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır (23).

Kemik tutulumunun mekanizması net açıklanamamış olmakla birlikte osteoklast aktivitesindeki artış ve azalmış osteoblast aktivitesi ön planda suçlanmaktadır (24). MM'a sebep olan plazma hücreleri osteoblast inhibisyonu ve osteoklast aktivasyonu yapan

faktörler salgılamaktadır. Ayrıca miyelom sebepli gelişen kemik doku düzensizliği plazma hücrelerinin yayılmasına olanak sağlayan bir ortam oluşmasına sebebiyet verir (25). Bu şekilde litik lezyonlar oluşmaktadır ve bu lezyonlar remisyon halindeki hastalarda da saptanabilir (26).

Böbrek tutulumu: Böbrek hasarı, MM tanılı hastaların yaklaşık yarısında saptanmakta olup kötü prognostik bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Tanı anında hastaların %19’unda tahmini glomerül filtrasyon hızı (GFR) 30 ml/dk/1.73 m² altında saptanmakta, hastaların %8’inde ise renal replasman tedavisi ihtiyacı doğmaktadır ve MM en sık son dönem böbrek hastalığına sebebiyet veren malignite olarak kabul görmektedir (27).

MM’da böbrek hasarı sFLC düzeyleri ile ilişkilidir. Hasar oluşumu; kast nefropatisi, direkt proksimal tübül toksik etkisi ve inflamatuvar etki olarak sınıflanabilir (28). Kast nefropatisi nefrotoksik özellikteki sFLC’lerin üretim fazlalığı ile ilişkilidir. Bu nedenle böbrek değerlerinin iyileşmesi sFLC düzeylerindeki hızlı azalma önem arz etmektedir (27-29).

Bununla birlikte MM’a eşlik eden kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, dehidratasyon, eş zamanlı enfeksiyon, nefrotoksik ilaçlar ve hiperkalsemi gibi etkenler de böbrek hasarının gelişimine katkıda bulunabilir (29). Böbrek hasarı tedavide kullanılan ajanların etkinliğini ve kullanılabilirliğini değiştirdiği gibi bu ajanların nefrotoksik yan etkileri hakkında dikkatli olunmalıdır (30-31).

Hiperkalsemi: Yaklaşık %30 miyelom hastasında görülen bir metabolik bozukluk olan hiperkalsemi; 1,25-dihidroksi vitamin D, paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP) yolakları veya kemik tutulumuna bağlı kemik rezorpsiyonu gibi mekanizmalar ile meydana gelir (32). Hiperkalsemi tanısı için serum albumin seviyeleriyle düzeltilmiş kalsiyum değerlerinin kullanılması önerilir (33).

Klinik, ölçülen kalsiyum seviyesine göre değişmektedir. 3 mmol/L’den az artış saptanmış ise hastalar asemptomatik olabilir. 3-4 mmol/L artışta bulantı, kusma, poliüri, polidipsi, konfüzyon gibi semptomlar gelişebilir. Hiperkalsemik kriz ise genellikle serum kalsiyum seviyesindeki artış 4 mmol/L ve üzerinde ise meydana gelir ve koma gelişebilir (34).

Nörolojik tutulum: Hastalarda kemik tutulumuna bağlı gelişen hiperkalsemi, böbrek tutulumu sonrası gelişen hiperürisemi, paraproteinemi, tedavi edici ajanların etkileri ve nadiren de amiloid birikimine bağlı nörolojik semptomlar gelişebilir. Aynı zamanda nadir görülse de miyelomun sinir sistemini tutmasına sekonder gelişen baş ağrısı, duyuşal ve motor işlev bozukluğu, radiküler ağrı, konfüzyon gibi bulgular meydana gelebilir. Merkezi sinir sistemi tutulumunun prognozu kötü seyretmektedir (35).

Hiperviskozite: MM’da plazma hücreleri tarafından üretilen protein ve hücrelerin artışı sebebiyle gelişen serum viskozite artışı “hiperviskozite sendromu” olarak isimlendirilir ve tümör yükü ile orantılıdır. Nadir bir komplikasyondur. Klinik olarak görme bozuklukları, mukozal kanamalar ve nörolojik semptomlar beklenir. IgM proteini salgılayan MM, pentamerik olması sebebiyle IgA ve IgG salgılanmasına kıyasla serum viskozitesinde daha fazla artışa neden olur (36).

Enfeksiyon: Enfeksiyon, MM tanılı hastalarda hem hastalık gidişatı (hastalık progresyonuna bağlı lökopeni, hipogammaglobulinemi, ileri yaş, böbrek hasarı...) hem de tedavide kullanılan ajanların immunsupresif etkileri nedeniyle önemli bir mortalite nedenidir (37). Özellikle tanı sonrası ilk 3 ay enfeksiyon için en riskli dönemdir. Bu dönemde yaşanan bakteriyel enfeksiyonlar erken ölümlerin neredeyse %50’sinden sorumludur.

Sıklıkla akciğer ve genitoüriner sistem enfeksiyonları görülürken, en sık enfeksiyon nedenleri bakteriyel, bakteriyel nedenler içinden ise en sık *Escherichia coli* enfeksiyonu saptanmıştır (38).

Ekstramedüller Tutulum: MM kötü prognoz göstergelerinden biri olan plazmositomlar vücudun birçok yerinde ortaya çıkabilir. Tipik olarak yumuşak doku ve deri tutulumu görülmekle birlikte; lenf nodları, karaciğer, merkezi sinir sistemi, böbrekler, perikard, plevra ve memede de görülebilir (39).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

MM tanısı için, ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene sonrasında kan ve idrar biyokimyasal testleri, kemik iliği biyopsisi ve radyolojik görüntülemeler gereklidir (40).

Serum laboratuvar parametreleri

- Tam kan sayımı: Anemi, trombositopeni, nütropeni saptanması açısından değerlidir.
- Periferik yayma: Rulo formasyonu izlenebilir.
- Üre, kreatinin: Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından değerlidir.
- Elektrolitler: MM tanımlayıcı kriterlerinden hiperkalsemi saptanabilir.
- Total protein, albumin: Total protein ölçümü immunglobulin miktar tayini açısından değerli, albumin ölçümü ise evreleme sisteminde kullanılmaktadır ve prognoz için önem arz etmektedir.

-Laktat dehidrogenaz (LDH), beta 2 mikroglobulin: Evreleme sisteminde kullanılmaktadır ve prognoz için önem arz etmektedir.

-C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı

-İmmunglobulin kantitatif ölçümü ve serum protein elektroforezi: Serum IgA, IgM, IgG düzeyleri saptanır. Protein elektroforezinde, elektrik alan sayesinde molekül özelliklerine göre sınıflandırma yapılabilir. Monoklonal protein saptanması MM için çoğunlukla ilk karşılaşılan laboratuvar bulgusu olması açısından önemlidir.

-Serbest hafif zincir ölçümü ve immunfiksasyon elektroforezi: İmmunfiksasyon elektroforezi, protein elektroforezi tarafından saptanan anormallikleri doğrular, protein alt tipinin saptanmasını sağlar. Serum serbest kappa ve lambda düzeyleri ölçülür. Bunlar plazma hücreleri tarafından abartılı şekilde salınan immunglobulin hafif zincirleridir. Klonal plazma hücrelerinin artışı dolaylı olarak gösterir. Klonal plazma hücreleri tarafından fazlaca salgılanan sFLC “etkilenen” görece az salgılanan ise “etkilenmeyen” olarak adlandırılır.

Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı iyi ve kötü huylu plazma hücre hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılır. Bu oranın 100’ün üzerinde olması multipl miyelom tanısında, bu oranın azalması tedavi yanıtını değerlendirmede önemlidir. Ayrıca bu oranın yüksekliği M protein cinsi fark etmeksizin böbrek hasarı ile ilişkilidir.

İdrar laboratuvar parametreleri

- 24 saatlik idrarda protein, albumin, kreatinin: İdrar albumin/kreatinin ölçümü böbrek ile protein kaybı saptanması açısından değerlidir.
- 24 saatlik idrarda serbest hafif zincir ölçümü ve immunfiksasyon elektroforezi

Kemik iliği biyopsisi

- Sitoloji, histoloji ve sitogenetik çalışma: Tanı için kemik iliğinde %10 ve üzerinde plazma hücresi saptanmalıdır ve sitogenetik çalışma evreleme sisteminde kullanılmaktadır (10,19,40,41).

Görüntüleme

- Direkt grafi: Bilgisayarlı tomografiye ulaşamayan bölgelerde osteolitik lezyon taraması amacıyla kullanılabilir ancak duyarlılığı düşüktür.
- Tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi (TVDD-BT): Osteolitik lezyon taraması için ilk tercih olarak tercih edilmektedir.
- Manyetik rezonans (MR): Kemik iliği lezyonlarının saptanması için duyarlılığı yüksektir fakat özgüllüğü düşük olduğu için ilk planda tercih edilmemektedir. Ancak sinir basısı ve ekstremiteler hastalık tanısında önemli bir yere sahiptir. (55)
- Pozisyon emisyon tomografisi (PET/BT): Lezyonların anatomik ve fonksiyonel özelliklerini beraber saptaması açısından avantajlıdır. Tanıda ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılır (42).

2.1.7. Tanı

Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS); MM gelişmeden önceki asemptomatik, premalign bir dönem olarak kabul edilip MM'a ilerleme riski %1 olarak değerlendirilmektedir. Smoldering multipl miyelom (SMM) ise MM ile MGUS arasında bir klinik gidişata sahiptir ve MM'a ilerleme riski %10 ile MGUS'a göre çok daha yüksektir. Bu iki durum da asemptomatiktir, miyelom öncülü olarak kabul edilir ve genellikle rastlantısal olarak tespit edilir (43).

Tablo 1. Miyelom, İlişkili ve Miyelom Öncülü Durumların Tanı Kriterleri (44)

MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati)	SMM (Smoldering Multipl miyelom)	Multipl miyelom
IgM dışı MGUS (IgG & IgA) [Bütün kriterler karşılanmalı] • Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı <%10 • İdrar M proteini <500 mg/24 saat • Serum M (Monoklonal) Proteinini	• Serum M Proteinini ≥ 3 g/dL veya • İdrar M Proteinini ≥ 500 mg/ 24 saat ve/veya • Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı %	• Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı $\geq$%10 veya • Biyopsi ile kanıtlanmış

<3 g/dL	10-60 ve • Amiloidoz eşlik etmemesi ve Miyelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması	ekstramedüller plazmositom ve Miyelom Tanımlayıcı Olay: En az bir veya fazla CRAB belirti/bulgusu olması veya En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması
IgM MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı] • Serum M Proteini IgM <3 g/dL • Kemik İliği Hücre İnfiltrasyonu <%10 • Lenfoplazmatik süreçle bağlı B semptomları, hiperviskozite, lenfadenopati anemi, organomegali olmaması		
Hafif Zincir MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı] • Anormal sFLC Oranı (<0,26 veya >1,65): Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise FLC Oranı >1,65, artmış olan lambda ise FLC Oranı <0,26) • İmmüfiksasyonda immünglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması (IgD ve IgE tipinin de ayırt edilmesi uygundur.) • Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı <%10 • İdrar M proteini <500 mg/24 saat ve Hiçbir miyelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması ve Amiloidozun eşlik etmemesi		

Miyelom tanımlayıcı olaylar (MDE); CRAB (C:hiperkalsemi, R:böbrek yetmezliği, A:anemi, B:kemik lezyonları) ve SLiM (S:kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq$ %60, Li:Etkilenen/Etkilenmeyen sFLC Oranı $\geq$ 100 (etkilenen sFLC $\geq$ 10 mg/dL olmak koşuluyla),

M:tüm vücut MR’da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) kriterleri olarak belirlenmiştir ve MM tanı kriterleri arasında yer almaktadır. SLİM, tanı kriterleri içine 2014 yılında Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından eklenmiştir ve organ hasarı gelişmeden tanı konabilmesine olanak sağlamaktadır (44).

2.1.8. Evreleme ve Risk Belirleme

Tanı sırasında evreleme ve risk belirlenmesi hastalık prognozunun, seçilecek tedavi ve izlenecek adımların değerlendirilebilmesi açısından çok değerlidir. Bu nedenle çeşitli evreleme sistemleri geliştirilmiştir (45).

2005 yılında geliştirilen Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) beta 2 mikroglobulin ve albumin ölçümlerini kullanarak hastaları üç gruba ayırmaktadır. Yüksek beta 2 mikroglobulin seviyeleri, tümör yükü ve böbrek tutulumu sebebiyle; düşük albumin seviyeleri ise inflamasyon sebebiyle meydana gelmektedir. Bu üç grup evre I, II ve III olmak üzere genel sağkalım (OS) sırasıyla 62 ay, 44 ay ve 29 ay olarak saptanmıştır. (46)

2015 yılında ise ISS tekrar gözden geçirilerek, interfaz floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile saptanan ve yüksek riskli kabul edilen 4 kromozomal anomali ve LDH parametreleri eklenerek Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) oluşturuldu. Kromozom anomalileri hastalığın etyopatogenezinde önemlidir. LDH yüksekliği ise yüksek tümör proliferasyon ve kitlesine işaretler. Evre I OS erişilememiş olmakla birlikte, evre II ve III’te OS sırasıyla 83 ay ve 43 ay olarak saptanmıştır (47).

Tablo 2. Güncel Risk Belirleme Sistemleri (44)

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)
I. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi <3,5 mg/L ve Serum Albumin Düzeyi ≥3,5 g/dL II. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması III. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi ≥5,5 mg/L	<u>ISS evre gruplarına ek olarak</u> FISH ile kromozomal anomaliler <u>Yüksek Risk:</u> del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı <u>Standart Risk:</u> Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu LDH düzeyi normal/yüksek R-ISS evresi I. ISS evre I ve FISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve

	normal LDH
II.	II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması
III.	ISS evre III'e ek olarak ya FISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı

Ayrıca risk ve prognoz belirlemede hastaya özgü yaş ve komorbidite varlığı ile ilişkili olarak performans durumu önemlidir (48). Hastanın fiziksel kırılabilirliği ile ilişkili olan performans durumunun, hastanın bireysel özelliklerini de temsil etmesi nedeniyle ISS gibi bir prognostik skor üzerinde etkili olması olasıdır (49).

2.1.9. Tedavi

Son yıllarda hedefe yönelik yeni ajanların geliştirilmesi ve birçok kombinasyon tedavisinin kullanılmasıyla beraber multipl miyelom tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. 90'lı yıllarda 3.5 yıl olarak saptanan OS, bu gelişmelerle birlikte 10 yılın üzerinde olarak saptanmaktadır ve hastalıksız sağkalım -progression free survival- (PFS) da büyük miktarda uzamıştır (6).

İlk yanıtın iyileştirilmesi, nüks gelişme süresinin uzatılması ve nüks olması halinde etkili yanıt alınmasını sağlayan tedavi stratejilerinin başarı şansı çok daha yüksektir. Hastalığın tedavisinde hızlı bir şekilde sistemik tedaviye başlanması, kalsiyum seviyelerinin kontrol altında tutulması, enfeksiyonların ve tromboembolik olayların yönetimi, ağrı palyasyonu sağkalım için önemli parametrelerdir (50).

Tercih edilebilecek tedavi ajanları arasında; alkilleyici ajanlar (melfalan, siklofosfamid), kortikosteroidler (deksametazon, prednizon), immunomodülatör ilaçlar (lenalidomid, pomalidomid, talidomid), proteazom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), CD38 antikorları (daratumumab, isatuximab), SLAMF7 antikor (elotuzumab), histon deasetilaz inhibitörü (panobinostat) ve exportin-1 inhibitörü (selinexor) bulunur. Elotuzumab, panobinostat ve selinexor diğer tedavi seçenekleriyle kombine halde kullanıldıklarında etkin saptanmış olmakla birlikte tek başlarına yeterince etkin bir tedavi oluşturmamaktadır (51).

Tedavi planlaması, hastanın otolog kök hücre nakil (OKHN) aday olup olmamasına bağlı olarak sınıflandırılır (6).

Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Hastalarda Tedavi

Hastaların OKHN aday  olup olmadığı hastanın yaşı, performans durumu ve eşlik eden komorbidite varlığına göre değerlendirilmektedir. Nakle uygun adaylar için genel yaklaşım, nakil öncesi 4-6 aylık bir indüksiyon tedavisi uygulanması sonrası nakil veya kök hücre toplanıp nakil için beklenmesi şeklindeyir. OKHN kabul etmeyen hastalar veya düşük riskli seçili hastalar, idame tedavi ile takip edilip progresyon gelişmesi halinde OKHN açısından tekrar değerlendirilebilir. Nakil olan hastalarda ise nakil sonrası idame tedaviye geçilmektedir (52).

 nd ksiyon Tedavisi: MM tedavisi için pek çok farklı ajan ve bu ajanların birçok farklı kombinasyonları ile tedavi seçenekleri mevcuttur. Bu tedavi kombinasyonlarının bir proteazom inhibitörü ve deksametazon içermesi tercih edilmelidir. Eklenecek ajanın seçimi ise hastanın mevcut durumu, komorbiditeleri ve prognozu, hastalığın risk durumu, ilacın tolere edilebilirliği, ilaca erişimin olasılığı gibi pek çok farklı nedenden etkilenebilir (52). NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2023 rehberinde transplant aday  olan hastalarda birinci sıra tedavi olarak kategori 1 düzeyinde VRd  nerilmektedir. KRd de bu grupta kullanılabilecek diğer   l  tedavi rejimidir. Diğer  nerilen rejim dörtlü Dara-VRd'dir. Bazı uygun hastalarda başta VTd, VCd olmak üzere karfilzomib, lenalidomid, ixazomib, daratumumab içeren çeşitli   l /çoklu kemoterapi rejimlerinin de kullanılabileceğini belirtmiştir (53).

  l  Rejimler:

- Bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd): Yeni tanı miyelom hastaları için tercih edilecek ilk seçenek olarak kabul görmektedir. Bu tedavi OKHN ile birlikte uygulandığında PFS 50 ay ve 4 yıl için OS %81 olarak saptanmıştır (54).
- Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon (VCd): Lenalidomid kullanılamayan durumlarda veya akut böbrek hasarı durumunda tercih edilebilir (55). Tedavi yanıtları iyi ve hastalar tarafından tolere edilebilirliği yüksek bir rejimdir (56).
- Bortezomib, talidomid, deksametazon (VTd): VCd ile benzer endikasyonlarda kullanılabilir ancak uzun vadeli çalışmalar mevcut değildir.
- Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRd): Toksisite açısından risklidir ve yapılan çalışmalarda VRd'den üstünlüğü saptanmamıştır (55).

Dörtlü Rejimler:

Mevcut rejimlere daratumumab eklenerek oluşturulan tedavi rejimlerinde, üçlü tedavi rejimlerine göre daha iyi bir OS ve PFS yanıtı alındığına dair devam eden çalışmalar vardır ancak mevcut haliyle bilgiler kısıtlıdır.

Çoklu İlaç Kombinasyonları:

Bortezomib, doksorubisin, deksametazon (PAD) ve bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid (VDT-PACE) gibi rejimler mevcuttur. Daha agresif seyirli çoklu plazmositom, plazma hücreli lösemi gibi durumlarda kullanılmaktadır (55).

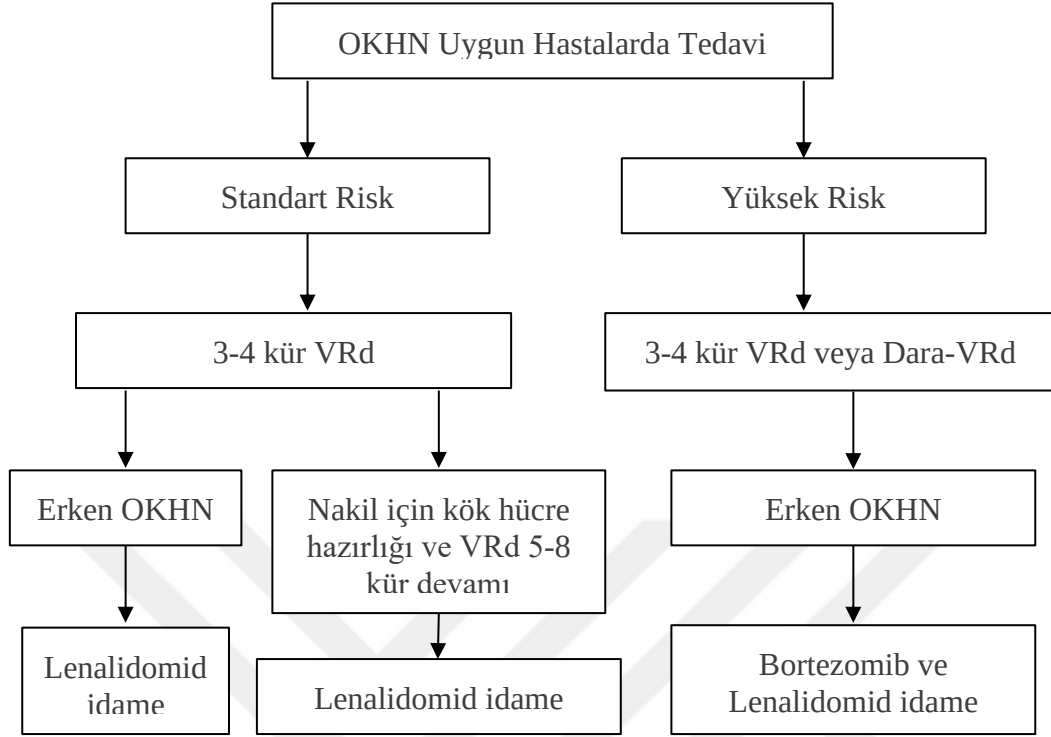
Otolog Kök Hücre Nakli: Nakil öncesinde mobilizasyon olarak isimlendirilen, periferik kandan kök hücre toplanmasını sağlayan bir prosedür uygulanır. Bu prosedürde granülosit koloni uyarıcı faktörler (G-CSF) veya siklofosfamid kullanılarak kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana geçişi sağlanır ve elde edilen hücreler sonrasında hastaya verilir (57).

Konsolidasyon Tedavisi: Hastalık yanıtını iyileştirirken toksisiteyi minimumda tutmak ve olabildiğince uzun remisyon süresi sağlamak konsolidasyon tedavisinin esas amacıdır. VRd, VTd gibi rejimler kullanılabilir ancak şu anki bilgilerimizle konsolidasyon tedavisinin miyelom tedavisindeki rolü tartışmalıdır ve ideal indüksiyon tedavisi sonrası nakil olan hastalarda gerekliliği şüphelidir (51, 57).

İdame Tedavi: İdame tedavisinin amacı tedavi yanıtının süresini olabildiğince uzatmaktır. Nakil sonrası idame tedavisinde standart olarak kullanılan ajan lenalidomid olarak belirlenmiştir. Yüksek riskli hastalarda ise lenalidomid etkinliği şüpheli olduğu için bortezomib ve lenalidomid birlikte idame tedavisi kullanılır. Buna rağmen lenalidomid, miyelom dışı bir kanser gelişmesi açısından risk artışı oluşturur ve hastalar bu açıdan yakından izlenmelidir. İdame tedavisinin ne kadar süre devam edilmesi gerektiğine dair kesin bir bilgi yoktur ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir (51,55). 2022 yılında yayınlanan MM tedavi rehberi şekil 2’de gösterilmiştir.

NCCN 2023 rehberine göre nakil sonrası idame tedavisi olarak kategori 1 düzeyinde lenalidomid önerilmektedir. Diğer önerilen rejimler bortezomib, daratumumab’tır. İkili idame tedavisi bortezomib/lenalidomid yüksek riskli hastalarda kullanılmaktadır (53).

Şekil 2. OKHN Uygun Hastalarda Tedavi (55)

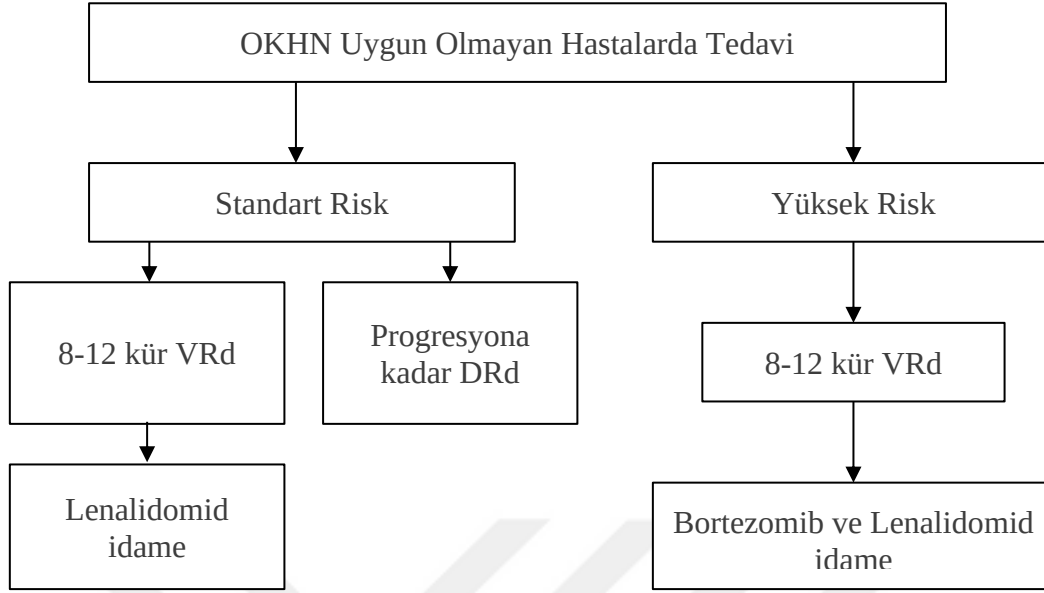


**OKHN: Otolog kök hücre nakli; VRd: bortezomib, lenalidomid, deksametazon; Dara-VRd: daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon*

Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi

OKHN uygun olmayan yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda bortezomib, melfalan, prednizon (VMP); bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd); daratumumab, lenalidomid, deksametazon (DRd) gibi üçlü ajan kombinasyonları yapılabileceği gibi performans durumu üçlü tedavi için uygun olmayan seçili hastalarda lenalidomid, deksametazon (Rd); bortezomib, deksametazon (Vd) gibi ikili rejimler de tercih edilebilir. Aynı zamanda mevcut tedavilerde hastanın durumu, tedavi yanıtı ve yan etki gözlenmesine bağlı olarak doz azaltımı da söz konusu olabilir (58,59).

Şekil 3. OKHN Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi (55)



*OKHN: Otolog kök hücre nakli; VRd: bortezomib, lenalidomid, deksametazon; DRd: daratumumab, lenalidomid, deksametazon

Destek Tedavi

MM tanılı hastaların en sık ölüm nedeni olan enfeksiyon, ağrı, hiperkalsemi, sitopeniler, litik lezyonlara bağlı gelişen kırık, tromboemboli, tedavide kullanılan ajanlara sekonder gelişen nöropati gibi bulgu ve semptomların kontrol altında tutulması hastaların yaşam kalitesi, morbidite ve mortalite açısından önemlidir (40, 55).

Ağrı palyasyonu için nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), plazmositom varlığına sekonder gelişen ağrı tedavisinde ise radyoterapi kullanılabilir (40).

Tüm MM hastalarında litik lezyon oluşumunu önlemek, ağrı palyasyonu ve hiperkalsemi gelişimini önlemek gibi amaçlarla zoledronat, pamidronat 3-4 ayda bir uygulanmalı; böbrek hasarı olan olgularda bunların yerine denosumab tercih edilmelidir (55).

Proteazom inhibitörü kullanımına bağlı olarak gelişen nöropati durumunda tedavide veya uygulanan dozda değişiklik yapılabilir. Fizik tedavi, trisiklik antidepresan, antikonvülsif ilaçlar kullanılabilir (40).

Hasta ve hastalık özelliklerine veya kullanılan tedavilere sekonder gelişebilecek venöz tromboemboli riski açısından profilaktik olarak asetilsalisilik asit, düşük molekül ağırlıklı heparin veya varfarin uygulanmalıdır (40).

Sık enfeksiyon geçirme hikayesi, nötrofil seviyelerinin sürekli düşük olması gibi durumlarda profilaktik olarak antibiyotik kullanımı ve G-CSF veya intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımı önerilmektedir (40). Tedavi başlangıcının üç ayında trimetoprim sülfametoksazol ile profilaksi önerilmektedir. Herhangi bir enfeksiyon belirtisi saptandığında hızlıca geniş kapsayıcılığı olan bir antibiyotik başlanmalıdır. Ayrıca proteazom inhibitörü kullanılan hastalarda zona profilaksisi açısından asiklovir veya valasiklovir kullanılmalıdır. (58).

Nüks veya Tedaviye Dirençli Hastalarda Tedavi

Nüks durumunda tedavi, hastanın başlangıçtaki tedavi rejimine verdiği yanıt ve bu remisyon süresine göre değerlendirilir. Remisyon süreci fazla olan hastalarda başlangıç tedavisinin tekrarlanması düşünülebilirken remisyon süreci kısa olan hastalarda tedavi değişikliğine gidilmesi önerilmektedir. Hastanın klinik veya biyokimyasal nüks olarak değerlendirilmesi de tedavi stratejisinde değişiklik yapılmasına neden olabilir. Semptomatik olmayan, biyokimyasal nüks olarak değerlendirilen hastalarda verilen ajanlarda doz artışına gitmek veya farklı ajan eklemek düşünülebilir (58).

Tedavi sırasında OKHN olmamış veya OKHN sonrası 36 aydan daha uzun remisyon sağlandıysa, OKHN açısından değerlendirme önerilmektedir (55, 60).

Hasta VR idame alırken nüks saptanırsa daratumumab, karfilzomib, pomalidomid gibi ajanlar tedaviye ilave edilebilir (60).

Çok sayıda nüks olması halinde ise, içinde direnç gelişmediği saptanan 2 yeni ajan olan 3'lü rejimler önerilmektedir. Bunlara da yanıt alınamaması halinde kimerik antijen reseptörü-T (CAR-T) veya bispesifik antikör tedavisi gibi yeni gelişen tedaviler düşünülebilir (55).

2.1.10. Tedavi Yanıtı Değerlendirme

Tablo 3. Standart IMWG Yanıt Kriterleri (61)

Mükemmel tam yanıt (mTY-stringent CR)	Tam yanıt kriterleri ile birlikte; • sFLC oranının normal sınırlarda saptanması ve • İmmunhistokimyasal yöntemlerle kemik iliğinde klonal plazma hücrelerin saptanmadığının gösterilmesi
Tam yanıt (TY-CR)	• Serum ve idrarda immünfiksasyon elektroforezi

	negatifliği - Plazma hücre oranının kemik iliğinde %5'in altında saptanması ve - Plazmositomların tamamen kaybolması
Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY-VGPR):	- Elektroforez ile serum ve idrardaki M proteininin gösterilemiyorken immüfiksasyon elektroforezi ile gösterilebilmesi veya - Serum M proteininde %90 ve üzerinde azalma ve idrar M proteinin 24 saatte 100 mg dan az saptanması
Kısmi yanıt (KY-PR):	- Serum M proteini azalma oranının %50 ve üzerinde olması veya 24 saat idrar M proteininin 200 mg ın altında olması veya azalma oranının %90 ve üzerinde olması veya - Serum/idrar M protein ölçülebilir düzeyde değil ise etkilenen hafif zincir ile etkilenmeyen hafif zincir farkında %50 ve üzerinde azalma saptanması veya - Serum/idrar M proteinleri ve hafif zincir ölçülebilir düzeyde değil ise kemik iliğinde saptanan plazma hücresi oranı %30 ve üzerinde olması şartı ile plazma hücre oranında %50 ve üzerinde azalma ve - Plazmasitomların en uzun 2 dikey uzunluk çarpımlarının toplamında (SPD) %50 ve üzeri azalma diğer kriterler ile beraber saptanmalıdır.
Minimal Yanıt (MR)	- Serum M proteininde $\geq\%25-\leq\%49$ azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde $>\%50- <\%90$ azalma olması ve - Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında %50 ve daha fazla azalma da yukarıdaki kriter ile birlikte gereklidir.
Durağan (stabil) hastalık (DH-SD)	Progresif hastalık, tam remisyon, kısmi yanıt, çok iyi kısmi yanıt kriterlerini sağlamayan hastalık
İlerleyici (Progresif) Hastalık (PD)	Tedavi sonrası sağlanan en iyi yanıtla göre aşağıdakilerden herhangiinde %25 ve fazlası artış varlığı; Serum M proteininde mutlak artış $\geq 0,5$ g/dL veya

	• İdrar M proteininde mutlak artış ≥ 200 mg/24 saat veya • Serum ve idrar M-protein ölçülemez düzeyde olan hastalarda; serbest hafif zincir düzeyleri arasındaki mutlak artış ≥ 10 mg/dL veya • Kemik iliği plazma hücre yüzdesi mutlak artış ≥ 10 Veya • Yeni plazmasitom veya kemik lezyonları gelişmesi veya mevcut olanların boyutlarında artış saptanması Veya • Eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/mikroL olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya daha fazla artış
Klinik Nüks	≥ 1 kriterin karşılanması gereklidir; Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt • Yeni kemik lezyonu veya plazmasitom gelişmesi veya • Mevcut kemik lezyonu veya plazmasitom boyutlarında belirgin büyüme saptanması veya • >11.5 mg/dL hiperkalsemi veya • Hemoglobinde 2 g/dL ve üzerinde başka sebeplerle bağdaştıramayan azalma veya • Serum kreatininde miyelom sebebi olarak düşünülen, başlangıç seviyesinden ≥ 2 mg/dL artış veya • Paraproteinemiye bağlı hiperviskozite
Tam yanıtli hastada nüks	Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı: • Serum/idrar elektroforezi veya immunfiksasyon testinde tekrar M proteini saptanması veya • Kemik iliğinde ≥ 5 plazma hücresi saptanması veya • Herhangi bir klinik nüks kriteri saptanması (litik lezyon. yeni plazmositom, hiperkalsemi gibi)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Dizaynı

Araştırmamıza S.B.Ü Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 01.01.2016-01.12.2022 tarihleri arasında multipl miyelom tanısı alıp tedavi başlanmış olan, 18-95 yaş arası toplam 72 hasta alınmıştır.

Hastaların dosyalarından başvuru şikayetleri, cinsiyetleri, tanı alma yaşları, komorbid hastalıkları, tanı alma tarihleri, hemogram ve biyokimya parametreleri, tanı anı immunglobulin düzeyleri ve kemik iliği biyopsi plazma hücre oranları, tanı anı ve tedavinin 2. kürü sonrası (erken dönem) serum serbest hafif zincir seviyeleri, aldıkları tedavi biçimleri, tedaviye yanıt düzeyleri ve relaps varsa relaps tarihleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Sadece aktif multipl miyelom tanısı alıp tedavi edilen hastalar çalışmaya alınmış olup, diğer plazma hücre diskrazileri (soliter plazmositom, primer amiloidoz gibi) ve multipl miyelom tanısı olup tedavi yanıtı değerlendirilmeden ölen veya takibi bırakan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Multipl miyelom tanı ve tedavi yanıtı 2016 IMWG kılavuzuna göre değerlendirilmiştir (61).

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T-test, Mann-Whitney U test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Sağkalım analizinde Kaplan Meier kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

3.3. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmamız retrospektif olarak yapılmış olup hastanemiz Etik Kurulu onayı alınmıştır. (2023-2)

4. BULGULAR

Çalışmamıza multipl miyelom tanısı alan 72 hasta dahil edilmiş olup yaş ortalaması $64,6 \pm 12,2$ olarak belirlendi. Hastaların %44,4'ü kadın, %55,6'sı erkek olarak saptandı. Hastaların 43'ünde (%59.7) eşlik eden hastalık saptanırken 29'unda (%40.3) ise eşlik eden hastalık saptanmadı. En sık eşlik eden hastalıklar 27 hastada (%37.5) hipertansiyon ve 16 hastada (%22.2) diyabetes mellitus saptandı. Başvuru sırasında sadece 1 hastada aktif şikayet saptanmazken bel ağrısı ve halsizlik en sık karşılaşılan semptomlardı. Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık ve başvuru şikayetleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık ve başvuru şikayetleri

		Min-Mak	Medya n	Ort.±ss/n-%
Yaş		34.0 - 92.0	65.0	64.6 ± 12.2
Cinsiyet	Kadın		32	44.4%
	Erkek		40	55.6%
Eşlik Eden Hastalık	(-)		29	40.3%
	(+)		43	59.7%
Hipertansiyon			27	37.5%
Diyabetes Mellitus			16	22.2%
Koroner Arter Hastalığı			11	15.3%
Kronik Böbrek Hastalığı			8	11.1%
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı			5	6.9%
Kronik Hepatit B			1	1.4%
Hipertiroidi			1	1.4%
Kolon Malignitesi			1	1.4%
Mesane Malignitesi			1	1.4%
Serebrovasküler Hastalık			1	1.4%

Şikayet

Bel Ağrısı	37	51.4%
Halsizlik	16	22.2%
Kilo Kaybı	5	6.9%
Yaygın Kemik Ağrısı	5	6.9%
Akut Böbrek Yetmezliği	4	5.6%
Bulantı-Kusma	2	2.8%
Boyun Ağrısı	1	1.4%
Boyunda Şişlik	1	1.4%
Ekstremitelerde Güçsüzlük	1	1.4%
Göğüste Kitle	1	1.4%
Yaygın Vücut Ağrısı	1	1.4%
Yok	1	1.4%

Hastaların 21'inde (%29,2) IgG kappa, 17'sinde (%23,6) IgG lambda, 7'sinde (%9,7) IgA kappa, 7'sinde (%9,7) IgA lambda, 10'unda (%13,9) serbest kappa, 10'unda (%13,9) serbest lambda alt tipi saptanmıştır.

Hastaların 21'inde (%29,2) yüksek riskli sitogenetik anomali saptanmış olup, 47'sinde (%65,3) saptanmamıştır. 4 hastanın (%5,6) ise genetik verilerine ulaşılamamıştır.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skorlamasına göre 0 puan alan hasta sayısı 6 (%8,3), 1 puan 30 (%41,7), 2 puan 25 (%34,7), 3 puan 25 (13,9), 4 puan alan hasta sayısı ise 1 (%1,4) olarak belirlendi. ISS evrelemesine göre 1. evre 7 (%9,7), 2. evre 20 (%27,8), 3. evre 45 (%62,5) hasta bulunmaktaydı. R-ISS evrelemesine göre 5 hasta (%6,9) 1. evre, 48 hasta (%66,7) 2. evre, 15 hasta (20,8) 3. evre olarak belirlendi. 4 hastanın ise genetik verilerine ulaşılamadığından R-ISS evrelemesi yapılamadı. Bu bilgiler tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların paraproteinemi tipleri, genetik mutasyon ve skrolama sistemlerine göre evrelemeleri

	n	%
Paraproteinemi Tipi		

IgG Kappa		21	29,2%
IgG Lambda		17	23,6%
IgA Kappa		7	9,7%
IgA Lambda		7	9,7%
Serbest Kappa		10	13,9%
Serbest Lambda		10	13,9%
Genetik Mutasyon	Veri yok	4	5,6%
	(-)	47	65,3%
	(+)	21	29,2%
ECOG Skoru	0	6	8,3%
	I	30	41,7%
	II	25	34,7%
	III	10	13,9%
	IV	1	1,4%
ISS	I	7	9,7%
	II	20	27,8%
	III	45	62,5%
R-ISS	I	5	6,9%
	II	48	66,7%
	III	15	20,8%
	Veri Yok	4	5,6%

Hastaların laboratuvar parametrelerinin özellikleri tablo 6’da mevcuttur.

Tablo 6. Hastaların bazı laboratuvar parametreleri

	Min-Mak	Medya	Ort.±ss/n-%
		n	
Beta 2 Mikroglobulin	1,9 - 54,0	6,5	9,0 ±9,0
Beyaz küre (x10 ³)	2,8 - 17,3	5,8	6,5 ±2,7
Nötrofil (x10 ³)	1,3 - 12,6	3,5	3,8 ±2,1
Lenfosit (x10 ³)	0,7 - 5,3	1,9	2,0 ±0,8
Monosit	100,0 - 1400,0	500,0	508,1 ±250,8
Hgb	4,5 - 14,3	9,7	9,8 ±1,8
Hct	14,7 - 42,5	29,6	29,7 ±5,3
Plt (x10 ³)	65,0 - 534,0	227,5	229,1 ±86,0
LDH	92,0 - 1296,0	175,0	203,9 ±147,4
Kalsiyum	7,1 - 15,9	9,4	9,6 ±1,4
Total Protein	4,8 - 16,5	8,7	8,8 ±2,4
Globin	1,6 - 14,1	4,9	5,4 ±2,7
Albumin	1,2 - 4,9	3,5	3,4 ±0,8

Üre	11,0	- 226,0	42,0	53,0	±36,2
Kreatinin	0,4	- 12,1	1,2	1,8	±2,1
eGFR	4,9	- 110,9	60,1	58,3	±29,7
Eritrosit Sedimentasyon Hızı	8,0	- 140,0	89,5	85,1	±43,0
Crp	1,4	- 158,0	7,7	16,8	±27,1
IgG	76,2	- 10800,0	2450,5	3177,5	±2898,1
IgA	0,1	- 8510,0	30,0	654,7	±1588,4
IgM	0,1	- 68,6	18,3	22,1	±14,6

Tablo 7’de gösterildiği üzere ortalama takip süresi $32,7 \pm 19,9$ ay olarak saptanmıştır.

Tablo 7. Hastaların takip süresi

	Min-Mak	Medya	Ort.±ss/n-%
		n	
Takip Süresi	5,4 - 89,0	28,2	32,7 ± 19,9

1.sıra tedavide hastaların 61’inde (%84,7) VCD, 5’inde (%6,9) VD, 5’inde (%6,9) MP, 1’inde (%1,4) RD tedavisi uygulanmış olup hastaların tedavi yanıtları; 7 hastada (%9,7) CR, 26 hastada (%36,1) VGPR, 29 hastada (%40,3) PR, 2 hastada (%2,8) SH ve 8 hastada (%11,1) progresyon şeklinde idi.

35 hastada (%48,6) relaps gelişirken 37 hastada (%51,4) relaps saptanmadı. Hastaların 30’unda (%41,7) takip sürecinde ölüm gerçekleşirken 42 hasta (%58,3) hayattaydı. Erken ölüm ise sadece 1 hastada (%1,4) saptandı. Ölümünün %43,3’ü hastalık progresyonu, %36,6’sı COVID-19, %20’si ise COVID-19 dışı enfeksiyon nedeni olarak saptandı. Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Tedavi, tedavi yanıtı, relaps ve ölüm oranları

		n	%
1. Sıra Tedavi	VCD	61	84,7%
	VD	5	6,9%
	MP	5	6,9%
	RD	1	1,4%
1. Sıra Tedavi Yanıtı	CR	7	9,7%
	VGPR	26	36,1%
	PR	29	40,3%
	SH	2	2,8%

	Progresyon	8	11,1%
Relaps	(-)	35	48,6%
	(+)	37	51,4%
Ölüm	(-)	42	58,3%
	(+)	30	41,7%
Erken Ölüm (İlk 1 Yıl)	(-)	71	98,6%
	(+)	1	1,4%
	Hastalık Progresyonu	13	43,3%
Ölüm Nedeni	COVID-19 Dışı	6	20,0%
	Enfeksiyon		
	COVID-19	11	36,6%

Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı %90'ın altında olan hasta sayısı 36 (%50), üzerinde olan hasta sayısı da 36 (%50) olarak belirlendi. Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı verileri

	Min-Mak	Medya	Ort.±ss/n-%
		n	
Etkilenen /Etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı	0,9 - 16460,0	70,0	503,2 ± 1976,8
Etkilenen /Etkilenmeyen < %90			36 50,0%
Hafif Zincir Oranı ≥ %90			36 50,0%
<i>Etkilen /Etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı</i>			
Başlangıç	0,9 - 16460,0	70,0	503,2 ± 1976,8
Tedavinin 2. kürü sonrası	0,4 - 356,0	6,6	31,4 ± 67,5

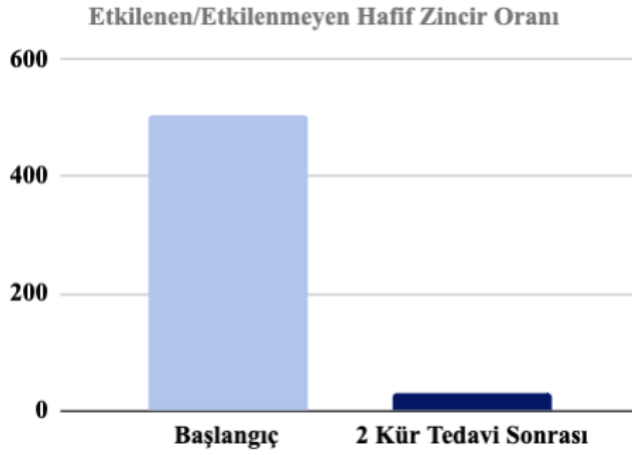
Tüm hasta grubunda 2 kür tedavi sonrası **etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı** başlangıca göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Tedavi öncesi ve sonrası etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranının değişimi

	Başlangıç		2 Kür Tedavi Sonrası		p
	Ort.±ss	Medya n	Ort.±ss	Medyan	
Etkilenen/Etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı	503,2 ± 1976,8	70,0	31,4 ± 67,5	6,6	0,00 0 W

w Wilcoxon test

Şekil 4. Etkilenen/etkilenmeyen Hafif Zincir Oranının Tedavi Öncesi ve Sonrası Düzeyleri



Tablo 11’de gösterildiği üzere etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı $< \%90$ ve etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı $\geq \%90$ olan gruplar arasında hastaların *yaşı, cinsiyet dağılımı, eşlik eden hastalık olup olmaması* anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 11. Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık ilişkisi

		Etkilenen/Etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı					
		Düşüş < % 90			Düşüş ≥ % 90		
		Ort.±ss/n-%	Medya n	Ort.±ss/n-%	Medya n	P	
Yaş		65.4 ± 11.6	65.0	63.8 ± 12.8	65.0	0.571 t	
Cinsiyet	Kadın	16	44.4%	16	44.4%	1.000 x ₂	
	Erkek	20	55.6%	20	55.6%		
Eşlik Eden Hastalık	(-)	15	41.7%	14	38.9%	0.810 x ₂	
	(+)	21	58.3%	22	61.1%		

Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı $< \%90$ ve etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı $\geq \%90$ olan gruplar arasında **ECOG skoru, ISS evrelemesi, R-ISS evrelemesi** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Bu bilgilerin ayrıntıları tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı ECOG, ISS, R-ISS ilişkisi

		Etkilenen/Etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı				
		Düşüş < % 90		Düşüş ≥ % 90		p
		n	%	n	%	
ECOG Skoru	0	2	5.6%	4	11.1%	0.637 ^{X₂}
	I	15	41.7%	15	41.7%	
	II	13	36.1%	12	33.3%	
	III	6	16.7%	4	11.1%	
	IV	0	0.0%	1	2.8%	
ISS	I	4	11.1%	3	8.3%	0.473 ^{X₂}
	II	12	33.3%	8	22.2%	
	III	20	55.6%	25	69.4%	
R-ISS	I	2	6.1%	3	8.6%	0.662 ^{X₂}
	II	25	75.8%	23	65.7%	
	III	6	18.2%	9	25.7%	

^{X²} Ki-kare test

Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı < %90 ve etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı ≥ %90 olan gruplar arasında **yüksek riskli sitogenetik mutasyon varlığı** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir.

Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı < %90 ve etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı ≥ %90 olan gruplar arasında **1. sıra tedavi yanıtı, relaps, ölüm oranı, erken ölüm oranı, ölüm nedeni ve takip süresi** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. sFLC oranı azalışı ve yüksek riskli sitogenetik mutasyon varlığı, 1. sıra tedavi yanıtı, relaps, ölüm oranı, erken ölüm oranı, ölüm nedeni ve takip süresi arasındaki ilişki tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı; genetik mutasyon, relaps, ölüm, erken ölüm, ölüm nedeni ve takip süresi ilişkisi

		Etkilenen/Etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı				P
		Düşüş < % 90		Düşüş ≥ % 90		
		Ort.±ss/n-%	Medya n	Ort.±ss/n-%	Medya n	
Yüksek Riskli Sitogenetik Mutasyon	(-)	25	69.4%	26	72.2%	0.795 ^{X₂}
	(+)	11	30.6%	10	27.8%	
1. Sıra Tedavi Yanıtı	CR-VGPR	13	36,1%	20	55,6%	0.156 ^{X₂}
	PR ve Daha Azı	23	63,9%	16	44,4%	
Relaps	(-)	18	50.0%	17	47.2%	0.814 ^{X₂}
	(+)	18	50.0%	19	52.8%	
Ölüm	(-)	22	61.1%	20	55.6%	0.633 ^{X₂}
	(+)	14	38.9%	16	44.4%	
Erken Ölüm (İlk 1 Yıl)	(-)	36	100.0 %	35	97.2%	1.000 ^{X₂}
	(+)	0	0.0%	1	2.8%	
Ölüm Nedeni						
Hastalık Progresyonu		8	22.2%	5	13.9%	0.058 ^{X₂}
COVID-19 Dışı Enfeksiyon		4	11.1%	2	5.6%	
COVID-19		2	5.6%	9	25.0%	
Takip Süresi		28.7 ± 14.8	24.9	36.7 ± 23.5	31.3	0.237 ^m

^m Mann-Whitney U test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

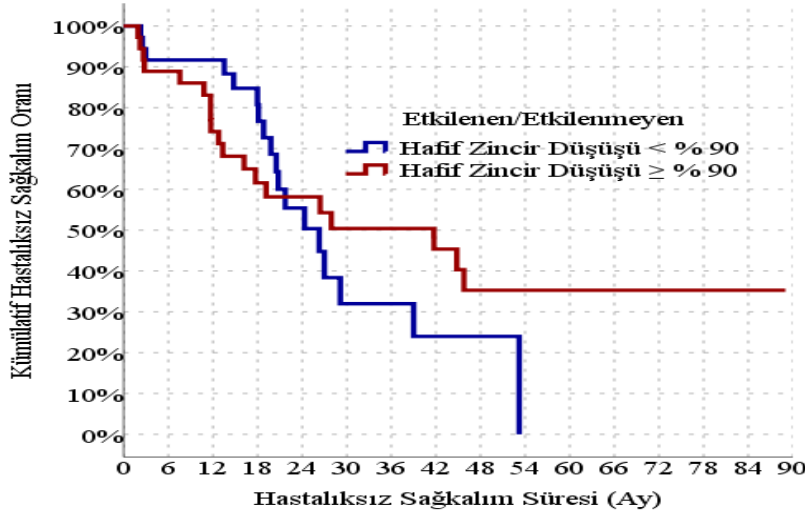
Tablo 14’te gösterildiği üzere etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı <% 90 olan (26.3 ay) grup ile etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı ≥% 90 olan (41.7 ay) grup arasında **hastalıklı sağkalım süresi** anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir.

Tablo 14. Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı; hastalıksız sağkalım süresi ilişkisi

		Hastalıksız Sağkalım Süresi (PFS) (Ay)	% 95 GA	p
Etkilenen/Etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı Azalışı	<% 90	26.3	17.5 - 35.1	0.515
	≥% 90	41.7	15.1 - 68.4	
Toplam		27.0	21.6 - 32.4	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 5. Etkilenen/etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı <%90 ve ≥90 Olan Hastaların Hastalıksız Sağkalım Süresi



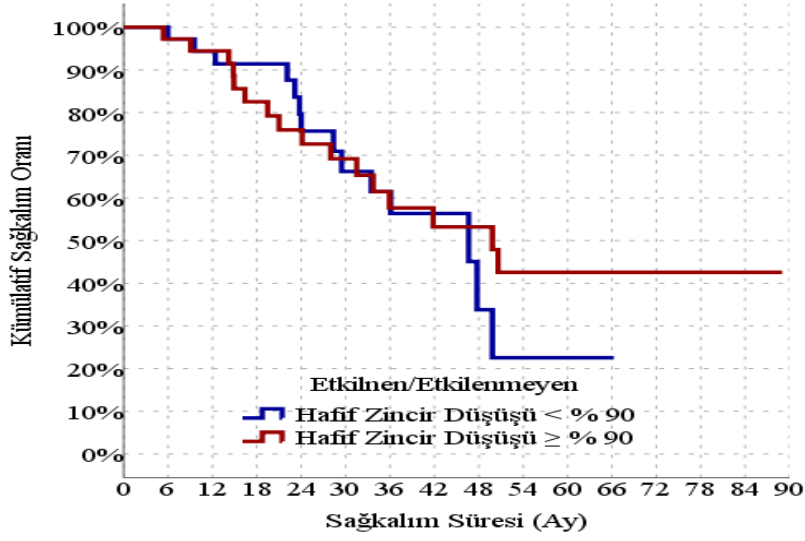
Tablo 15'te gösterildiği üzere etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı <% 90 olan (46.6 ay) grup ile etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı azalışı ≥% 90 olan (49.8 ay) grup arasında *sağkalım süresi* anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 15. Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı; sağkalım süresi ilişkisi

		Sağkalım Süresi (OS) (Ay)	% 95 GA	p
Etkilenen/Etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı Azalışı	<% 90	46.6	33.4 - 59.9	0.696
	≥% 90	49.8	31.0 - 68.7	
Toplam		47.8	35.5 - 60.0	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 6. Etkilenen/etkilenmeyen Hafif Zincir Oranı $< \%90$ ve $\geq \%90$ Olan Hastaların Sağkalım Süresi



5. TARTIŞMA

Multipl miyelom, plazma hücrelerinin orantısız çoğalması sonucu çeşitli organ ve dokuların hasarı ile seyreden ve pek çok komplikasyona sebep olabilen bir hematolojik hastalıktır.

Sıklıkla yaşlı popülasyonda görülür ve erkek hasta sayısı kadın hasta sayısına kıyasla daha fazladır. Birleşik Krallık, İtalya, Almanya, Fransa ve İspanya'yı kapsayan bir çalışmada ortalama yaş 65, hastaların %52'si erkek olarak bulunmuştur (62). Curado ve arkadaşlarının Latin Amerika ülkelerinde 2018 yılında yaptığı çalışmada hastaların yaşı 60 ve üzerinde, hastalık sıklığı ise erkeklerde daha fazla olarak bulunmuştur (63). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ortalama yaş 64,6 ve hastaların %55,6'sı erkek, %44,4'ü kadın olarak saptandı.

MM hastalarında sıklıkla birçok komorbid hastalık birlikte görülmektedir. Çalışmamızda en sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla 27 hastada (%37,5) hipertansiyon, 16 hastada (%22,2) diyabetes mellitus, 11 hastada (%15,3) koroner arter hastalığıdır. Yapılan bir çalışmada da en sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon, malignite, aritmi, iskemik kalp hastalığı, diyabetes mellitus olarak görülmüştür (64). Wildes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da en sık kardiyovasküler hastalıklar (%38,8), diyabetes mellitus (%31), akciğer hastalıkları (%26,6) olarak belirlenmiş olup çalışmamız literatür çalışmaları ile uyumludur (65).

Çalışmamızdaki hastalarımızda başvuru şikayeti en sık 37 hastada (%51,4) bel ağrısı, 16 hastada (%22,2) halsizlik, 5 hastada (%6,9) yaygın kemik ağrısı, 5 hastada (%6,9) kilo kaybı, 4 hastada (%5,6) akut böbrek yetmezliği olarak saptanmış olup Vijjhalwar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada semptomlar bel ağrısı (%47), göğüs/omuz ağrısı (%20), halsizlik (%19,7) olarak belirlenmiştir (66). Literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da bel ağrısı en sık rastlanan başvuru semptomu olarak saptanmıştır.

Hastalarımızın 21'inde (%29,2) IgG kappa, 17'sinde (%23,6) IgG lambda, 7'sinde (%9,7) IgA kappa, 7'sinde (%9,7) IgA lambda, 10'unda (%13,9) serbest kappa, 10'unda (%13,9) serbest lambda alt tipi saptanmıştır. Kyle ve arkadaşlarının 1027 hastada yaptıkları çalışmalarında %34 hastada IgG kappa, %18 hastada IgG lambda, %13 hastada IgA kappa, %8 hastada ise IgA lambda, %16 hastada hafif zincir miyelom saptanmış olup verilerimiz bu veriler ile uyumludur (67). Nair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 1202 hastanın

%54'ünde IgG, %22'sinde IgA immunglobulin izotipi, %16'sında da hafif zincir saptanmıştır (68).

Çeşitli laboratuvar parametreleri multipl miyelom tanısında ve ISS ve R-ISS gibi evreleme skorlamalarında kullanılabilir. Çalışmamızdaki bazı ortalama laboratuvar değerleri; beta 2 mikroglobulin 9 mg/L, hemoglobin 9,8 g/dL, LDH 203 U/L, albumin 3,4 g/dL, kreatinin 1,8 mg/dL, kalsiyum 9,6 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı 85,1 mm/h olarak saptanmıştır. Greipp ve arkadaşlarının ortalama laboratuvar bulguları; beta 2 mikroglobulin 3,8 mg/L, hgb 10,5 g/dL, albumin 3,6 g/dL, kreatinin 1,1 mg/dL şeklindedir (46). Çalışmamızda saptanan beta 2 mikroglobulin ve kreatinin değerleri diğer çalışmalardan bir miktar yüksek saptanmıştır.

Multipl miyelom hastalarının prognozunu ön görmede kullanılan bir sistem olan ISS ve R-ISS hastaların PFS ve OS süre tahmininde kullanılır. Literatüre bakıldığında Palumbo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, R-ISS evrelemesinde %28 evre 1, %62 evre 2, %10 evre 3 hasta tespit edilmiştir ve bu hastalar için OS evre 1'de ulaşılammış olup evre 2 ve 3 için sırasıyla 83, 43 ay olarak saptanmıştır. PFS ise sırasıyla 66,42 ve 29 ay olarak saptanmıştır. (47). Bir başka çalışmada ise %12,5 R-ISS evre 1, %65,8 evre 2, %21,8 evre 3 hasta tespit edilmiş olup OS evre 1 için ulaşılammış, 2'de 60,9, 3'te 50,1 ay olarak; PSF ise sırasıyla 40,1 ay, 23,9 ay, 18,3 ay olarak saptanmıştır (69). Bizim hasta popülasyonumuzda; 5 hasta (%6,9) R-ISS 1, 48 hasta (%66,7) R-ISS 2, 15 hasta (20,8) R-ISS 3 olarak belirlendi. 4 hastanın ise genetik verilerine ulaşılammadığından R-ISS evrelemesi yapılamadı. Hastaların PFS; R-ISS evrelerine göre sırasıyla 45, 29,3 ve 24,9 ay olarak; OS ise 50,6, 34,6 ve 31,2 ay olarak hesaplandı. Ortalama PFS 27 ay, OS 47,8 ay olarak saptanmış olup R-ISS evre 3 hasta literatürden bir miktar daha yüksek oranda saptanmıştır. Hastalarımızın tanı anındaki beta 2 mikroglobulin seviyelerinin yüksek, R-ISS evre 3 hasta sayımızın literatürdeki diğer çalışmalardan daha yüksek olması, PFS ve OS sürelerinin daha kısa saptanmasının bir nedeni olabilir.

ECOG performans skalasına göre yapılan bir çalışmada hastaların %49'u kırılğan olmayan (ECOG 0-1), %51'i kırılğan (ECOG $\geq$ 2) olarak saptanmıştır (70). Bizim çalışmamızda ECOG performans skalasında göre %50 hasta kırılğan, %50 hasta kırılğan olmayan olarak sınıflandırıldı.

Hastalarımızın %84,7'sinde VCD, geri kalanlarında diğer (VD, MP, RD) tedavileri uygulanmış olup 7 hastada (%9,7) CR, 26 hastada (%36,1) VGPR, 29 hastada (%40,3) PR,

2 hastada (%2,8) SH ve 8 hastada (%11,1) progresyon saptanmıştır. Literatüre bakıldığında Cordero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1. sıra tedavide bortezomib içeren rejimlerin sıklıkla kullanıldığı, tedavi yanıtlarının %15,2 hastada CR, %21,7 hastada VGPR, %35,8 hastada PR, %11,6 hastada SH, %8,4 hastada ise progresyon olduğu görülmüştür (71).

Çalışmamızda hastalarımızın ölüm sebepleri %43,3 hastalık progresyonu, %36,6 COVID-19 enfeksiyonu, %20 COVID-19 dışı enfeksiyon olarak saptanmış olup Mohty ve arkadaşlarının COVID-19 enfeksiyonu öncesi Avrupa merkezli yaptıkları bir çalışmada ölümlerin %67'sinin hastalık progresyonu, %26'sının böbrek yetmezliği, %17'sinin enfeksiyon sebebi olduğunu belirtmişlerdir (72). Hultcrantz ve arkadaşlarının multipl miyelom ve COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili çalışmalarında; COVID-19 tanısı alan MM hastalarının %75'inin hastane yatışı olmuş olup takip sırasında bu hastaların %29'unun öldüğü saptanmıştır (73). Çalışmamızın yapıldığı tarihlerin bir kısmında COVID-19 pandemisi yaşanması hastalarımızın ölüm sebeplerinde farklılıklar saptanmasına neden olmuştur.

Çalışmamızda etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı ortalaması başlangıçta 503,2 mg/L saptandı. 2 kür tedavi sonrası 31,4 mg/L'ye düşmüş olup anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Bu beklenen ve istenilen bir sonuçtu.

Etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı azalışı $< \%90$ ve $\geq \%90$ olan gruplar için kadın erkek oranı, yaş ortalaması, ECOG skoru, ISS evresi, yüksek riskli sitogenetik pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Iwama ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranının tedavi sonrası normalleşmesinin yaş, ISS evrelemesi, cinsiyet, yüksek riskli sitogenetik mutasyon varlığı ile anlamlı ilişkisi saptanamamış olup çalışmamızla benzer sonuç elde edilmiştir (74). Yağcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da hastalar, 2 kür tedavi sonrası sFLC oranı ≤ 10 ve > 10 olanlar olarak sınıflandırılmış olup yine yaş, ISS evresi ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık elde edilememiştir (75). Silva ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tanı anındaki etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı için cut off 47 olarak belirlenmiş olup bu hastaların yaşı ile anlamlı bir ilişki saptanamamış, ISS-3 evresi ile anlamlı ilişki saptanmıştır (76). Meng ve arkadaşlarının yapmış olduğu, tedavi başlangıcından 4 hafta sonra başlatılan ardışık sFLC ölçümleriyle sFLC oranının normalleşmesine dayanan çalışmada; 65 yaş üzeri ve ISS-3 saptanmasının sFLC oranı normalleşmesini olumsuz etkilediği saptanmıştır (77). Bu çalışmalar tanı anındaki sFLC oranı ve tedavi sonrası sFLC oranının normalleşmesini

değerlendiren çalışmalardır. Bizim çalışmamızda sFLC oranının tedavi sonrası erken dönemde azalış oranına göre kıyaslama yapıldığı için sonuçlar birebir karşılaştırma yapılamasa da genel olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Birinci sıra tedavi yanıtı etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı azalışı < %90 altında olan hastalar için 13 hastada CR-VGPR, 23 hastada PR ve daha azı; $\geq$ %90 olan hastalar için ise 20 hastada CR-VGPR, 16 hastada PR ve daha azı olarak saptanmıştır. Çalışmamızda sFLC oranı azalışı %90 üzerinde olan grupta 1. sıra tedavi yanıtı olarak CR ve VGPR'a ulaşan hasta sayısı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır ($p = 0.156$) Hansen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tedavinin 21. gününde etkilenen sFLC'deki azalmanın VGPR ile ilişkili olduğu saptanmıştır (78). Li ve arkadaşlarının çalışmasında, tanı anında etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı daha düşük olan hastalarda 4 kür tedavi sonrası VGPR ve üzeri yanıtın daha sık elde edildiği saptanmıştır (79). Meng ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi sonrası süreçte etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı normalleşen hastalarda VGPR ve üstü yanıtın daha sık olduğunu saptamıştır (77).

Etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı azalışı %90'ın altında olan 22 hastanın takibi devam ederken 14 hastada ölüm gerçekleşmiştir. %90 üzerindeki 20 hastanın takibi devam etmekte, 16 hastada ölüm gerçekleşmiştir. Etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı azalışı %90'ın üzerinde azalan grupta ölen 16 hastanın 9'u COVID-19 enfeksiyonu nedeni hayatını kaybetmiştir. Hastalık progresyonu nedeniyle ölen 8 hasta, etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı azalışı %90 altında olan grupta iken; 5 hasta %90 üzerinde azalış olan hasta grubundadır. 1 hastada erken ölüm saptanmış olup bu hasta etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı azalışı %90 üzeri olan gruptadır. Bu hastanın ölüm nedeni enfeksiyon olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda PFS; etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı %90 altında olan hasta grubunda 26,3 ay hesaplanmışken; %90 üzerinde olan hasta grubunda 41,7 ay olarak saptanmış olup sFLC oranı daha çok azalan grupta daha uzundur ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p = 0.515$). OS; azalış %90 altında ve üzerinde olan gruplarda sırasıyla 46,6 ay ve 49,8 ay olarak saptanmış olup istatistiksel anlam saptanmadı ($p = 0.696$). Dispenzieri ve arkadaşları çalışmamızla benzer olarak; 2 kür kemoterapi sonrası etkilenen sFLC ve etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı azalışlarının PFS ya da OS açısından öngörücü olmadığını, 2 kür tedavi sonrası ortalama %58'lik bir azalma saptadıklarını belirtmiştir (8). Holzley ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; etkilenen sFLC azalışı takip edilmiş,

tedavi sonrası 8. günde %50'den daha fazla azalan hasta grubunda PSF açısından anlamlı fark saptanmış, OS açısından fark saptanmamış ve tedavinin farklı zamanlarındaki etkilenen sFLC azalması PSF ve OS ile anlamlı ilişkilendirilmemiştir (80). Dejoie ve arkadaşlarının çalışmasında; sFLC oranının 1. kür ve 3. kür tedavi sonrası normalleşmenin yüzde yüz pozitif öngörücü olduğu saptanmıştır (81). Tacchetti ve arkadaşlarının yapmış olduğu, bortezomib bazlı tedavi alan hastaların incelendiği çalışmada; etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı tedavi sonrası normalleşen hastalarda OS 75'e 43 ay; PFS 49'a 17 ay olarak saptanmıştır (82). Yağcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2 kür indüksiyon tedavisi sonrası etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranının normalleşmesini izleyen bir çalışmada sFLC oranı normalleşen hastaların OS süreleri 29 ay, normalleşmeyen hastaların ise 19,5 ay olarak saptanıp istatistiksel anlam saptanamamıştır (75). Iwama ve arkadaşlarının çalışmasında, tedavi sonrası sFLC oranı normalleşen ve normalleşmeyen hastaların PFS'i sırasıyla 40 ve 13,5 ay; Anglada ve arkadaşlarının benzer çalışmasında ise PFS sırasıyla 53 ve 42 ay olarak istatistiksel anlamlı bulunmuştur (74,83). Claveau ve arkadaşları 1. tedavi döngüsü sonrası etkilenen sFLC %90 ve üzerinde azalan hastaların 1 yıllık PFS'ini %63, %90 altında olan hastaların ise %36 olarak saptamıştır (11). Guo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada geleneksel (VAD (vinkristin, pirarubisin, deksametazon), MP, CTD (siklofosfamid, talidomid, deksametazon) ve yeni ilaç/kombine (bortezomib/ lenalidomid kökenli) tedavi alan hastalar tanı anı sFLC oranlarına <100 ve ≥ 100 olanlar olarak karşılaştırılmış; geleneksel tedavi alan grupta fark saptanırken, yeni ilaç grubundaki hastaların OS açısından belirgin fark göstermediği saptanmıştır (84). Literatürle benzer olarak çalışmamızda da PSF ve OS süreleri sFLC oranı daha belirgin azalan grupta daha uzun saptanırken istatistiksel anlam saptanamamasının sebebi hasta sayımızın yeterli olmaması olabilir. Aynı zamanda hastaların PFS ve OS'lerinin istatistiksel anlamlı olmamasının sebebi, verilen ikinci sıra tedavilerin etkinliği sebebiyle iki grupta da sağkalımın daha uzun olması olabilir. PFS için 26,3'e 41,7 ay gibi daha belirgin fark bulmamıza karşın; OS için 46,6'ya 49,8 ay saptanamamızın sebebi hastaların bir kısmının COVID-19 pandemisi nedeniyle daha erken süreçte ölmesi olabilir. Çalışmamızdaki hastaların %91,6'sına bortezomib kökenli tedaviler verilmiş olup Gio ve arkadaşlarının çalışması göz önüne alındığında yeni ilaç bazlı tedaviler alan hastalarda sFLC oranı ile OS farkı bulunmamasının sebebi bu da olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranı miyelom tanımlayıcı olaylar arasında yer almakta olup MM tanısında önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranının 2 kür tedavi sonrası azalışının; tedavi yanıtı, PFS ve OS ile ilişkisini araştırdık ve istatistiksel anlamlılık elde edememiş olsak bile sFLC oranı %90 ve üzerinde azalan hastaların tedavi yanıtı, PFS ve OS sürelerinin %90 altında azalan gruba göre daha iyi olduğunu saptadık. Bu verileri göz önüne alarak etkilenen/etkilenmeyen sFLC oranının tedavinin erken döneminde değerlendirilmesi; hastalığın prognozunu erken zamanda öngörmek, tedavinin etkinliğini daha erken zamanda saptamak ve gereği halinde tedavide değişikliğe gitmek amaçlı kullanılabilir. Böylece gerekli tedavi değişiklikleri yapılarak progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri uzatılabilir.

1. sıra tedavi sonrası sFLC oranının normalleşmesi pek çok çalışmada PFS ve OS açısından anlamlı saptanmış olup, mevcut verilerle bir cut off değeri bulunamamıştır. Aynı zamanda tedavinin daha erken dönemindeki sFLC oranını değerlendiren literatür çalışması sayısı kısıtlıdır. Bu nedenle sFLC oranının erken dönemde azalışının takip edildiği prospektif ve daha büyük hasta gruplarını kapsayan çalışmalar yapılması; sFLC oranı azalmasının tedavi yanıtı, PFS ve OS tahmini için hasta takibinde kullanımına dair ışık tutucu olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, Kota V, Ajebo GH. *Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma*. Med Sci (Basel). 2021 Jan 20;9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003.
2. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, Gay F, Anderson KC. *Multiple myeloma*. Nat Rev Dis Primers, 2017 Jul 20;3:17046. doi: 10.1038/nrdp.2017.46.
3. Anderson KC. *Multiple myeloma: a clinical overview*. Oncology (Williston Park). 2011 Nov 15;25 Suppl 2:3-9.
4. Zhaoyun L, Rong F. *Predictive Role of Immune Profiling for Survival of Multiple Myeloma Patients*. Front Immunol. 2021 Jul 5;12:663748. doi: 10.3389/fimmu.2021.663748.
5. Rodriguez-Otero, P., B. Paiva, and J.F. San-Miguel,. *Roadmap to cure multiple myeloma*. Cancer treatment reviews, 2021 Aug 31;100:102284. doi:https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102284.
6. Ghandili S., Weisel K, C, Bokemeyer C, Leyboldt L. *Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Oncol Res Treat 2021;44:690-699. doi: 10.1159/000520504.
7. de Mel S, Lim SH, Tung ML, Chng WJ. *Implications of heterogeneity in multiple myeloma*. Biomed Res Int. 2014;2014:232546. doi: 10.1155/2014/232546.
8. Angela Dispenzieri, Lijun Zhang, Jerry A. Katzmman, et al. *Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response*. Blood 2008; 111 (10): 4908–4915. doi:10.1182/blood-2008-02-138602.
9. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M. *ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2017 July;01 Suppl 4:IV52-IV61. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096.
10. De Novellis D, Fontana R, Carobene A, Serio B, Ferrara I, Martorelli MC, Mettivier L, Guariglia R, Luponio S, Ruggiero I, D'Addona M, Di Leo T, Giudice V, Selleri C. *Serum Free Light-Chain Ratio at Diagnosis Is Associated with Early Renal Damage in Multiple*

- Myeloma: A Case Series Real-World Study*. Biomedicines. 2022; 10(7):1657. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071657>.
11. Claveau, JS., Savary Bélanger, S., Ahmad, I. et al. *Early free light chain reduction following treatment initiation predicts favorable outcome in intact immunoglobulin myeloma*. Blood Cancer J. 12, 3 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00600-6>.
 12. Charlotte Gran, Gabriel Afram, Johan Liwing, Andre Verhoek & Hareth Nahi. *Involved free light chain: an early independent predictor of response and progression in multiple myeloma*. Leukemia & Lymphoma, 2021 Apr 02, 62:9, 2227-2234. doi: 10.1080/10428194.2021.1907370.
 13. Tacchetti P, Rocchi S, Zamagni E, Barbato S, et al. *Role of serum-free light chain assay for defining response and progression in immunoglobulin secretory multiple myeloma*. Am J Hematol. 2022 Dec;97(12):1607-1615. doi: 10.1002/ajh.26747. Epub 2022 Oct 18.
 14. Kazandjian D. *Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy*. Semin Oncol. 2016 Dec;43(6):676-681. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
 15. Becker, N. *Epidemiology of Multiple Myeloma*. In: Moehler, T., Goldschmidt, H. (eds) Multiple Myeloma. Recent Results in Cancer Research, vol 183. Springer, Berlin, Heidelberg., (2011). https://doi.org/10.1007/978-3-540-85772-3_2.
 16. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. *Multiple myeloma*. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):410-427. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00135-5.
 17. Went M, Sud A, Försti A, et al. *Identification of multiple risk loci and regulatory mechanisms influencing susceptibility to multiple myeloma*. Nat Commun. 2018 Sep 13;9(1):3707. doi: 10.1038/s41467-018-04989-w.
 18. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [(accessed on 7 May 2020)]. Available online: <https://gco.iarc.fr/today>.
 19. Medical Masterclass contributors; Firth J. *Haematology: multiple myeloma*. Clin Med (Lond). 2019 Jan;19(1):58-60. doi: 10.7861/clinmedicine.19-1-58.
 20. Brigle K, Rogers B. *Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma*. Semin Oncol Nurs. 2017 Aug;33(3):225-236. doi: 10.1016/j.soncn.2017.05.012. Epub 2017 Jul 5.
 21. VanderWall K, Daniels-Wells TR, Penichet M, Lichtenstein A. *Iron in multiple myeloma*. Crit Rev Oncog. 2013;18(5):449-61. doi: 10.1615/critrevoncog.2013007934.

22. Banaszkiewicz M, Małyszko J, Batko K, Koc-Żórawska E, et al. *The Key Role of Hepcidin-25 in Anemia in Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment*. *Medicina* (Kaunas). 2022 Mar 11;58(3):417. doi: 10.3390/medicina58030417.
23. Oranger A, Carbone C, Izzo M, Grano M. *Cellular mechanisms of multiple myeloma bone disease*. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:289458. doi: 10.1155/2013/289458.
24. Mohan M, Kumar M, Samant R, Van Hemert R Jr, Tian E, Desai S, et al. *Bone remineralization of lytic lesions in multiple myeloma. The Arkansas experience*. *Bone*. 2021 May;146:115876. doi: 10.1016/j.bone.2021.115876.
25. Panaroni, C., Yee, A. J., & Raje, N. S. *Myeloma and Bone Disease*. *Current Osteoporosis Reports*, 15(5), 483–498., (2017). doi:10.1007/s11914-017-0397-5.
26. Kristinsson SY, Minter AR, Korde N, Tan E, Landgren O. *Bone disease in multiple myeloma and precursor disease: novel diagnostic approaches and implications on clinical management*. *Expert Rev Mol Diagn*. 2011 Jul;11(6):593-603. doi: 10.1586/erm.11.44.
27. Ying WZ, Li X, Rangarajan S, Feng W, Curtis LM, Sanders PW. *Immunoglobulin light chains generate proinflammatory and profibrotic kidney injury*. *J Clin Invest*. 2019 Jun 17;129(7):2792-2806. doi: 10.1172/JCI125517.
28. Batuman, V. *The Pathogenesis of Acute Kidney Impairment in Patients With Multiple Myeloma*. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 19(5), 282–286., (2012). doi:10.1053/j.ackd.2012.04.009.
29. Yadav P, Cockwell P, Cook M, Pinney J, Giles H, et al. *Serum free light chain levels and renal function at diagnosis in patients with multiple myeloma*. *BMC Nephrol*. 2018 Jul 13;19(1):178. doi: 10.1186/s12882-018-0962-x.
30. Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, Edeani A, Glezerman IG, Monga D, Rosner M, Jhaveri KD. *Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan 6;12(1):176-189. doi: 10.2215/CJN.06100616.
31. Royal V, Leung N, et al. *Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study*. *Blood*. 2020 May 21;135(21):1833-1846. doi: 10.1182/blood.2019003807.
32. Bao L, Wang Y, Lu M, Chu B, Shi L, Gao S, Fang L, Xiang Q. *Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients*. *Cancer Med*. 2020 Dec;9(23):8962-8969. doi: 10.1002/cam4.3594.

33. Buege MJ, Do B, Lee HC, Weber DM, Horowitz SB, Feng L, Qing Y, Shank BR. *Corrected calcium versus ionized calcium measurements for identifying hypercalcemia in patients with multiple myeloma*. Cancer Treat Res Commun. 2019;21:100159. doi: 10.1016/j.ctarc.2019.100159.
34. Oyajobi BO. *Multiple myeloma/hypercalcemia*. Arthritis Res Ther. 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/ar2168.
35. Egan PA, Elder PT, Deighan WI, O'Connor SJM, Alexander HD. *Multiple myeloma with central nervous system relapse*. Haematologica. 2020 Jul;105(7):1780-1790. doi: 10.3324/haematol.2020.248518.
36. Debureaux PE, Harel S, Parquet N, Lemiale V, Siguret V, et al. *Prognosis of hyperviscosity syndrome in newly diagnosed multiple myeloma in modern-era therapy: A real-life study*. Front Immunol. 2022 Dec 8;13:1069360. doi: 10.3389/fimmu.2022.1069360.
37. Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, et al. *Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019*. BMC Cancer. 2021 Jun 26;21(1):730. doi: 10.1186/s12885-021-08451-x.
38. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. *Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia*. Front Immunol. 2021 Oct 25;12:738915. doi: 10.3389/fimmu.2021.738915.
39. Bladé J, Beksac M, Caers J, Jurczyszyn A, von Lilienfeld-Toal M, Moreau P, Rasche L, Rosiñol L, Usmani SZ, Zamagni E, Richardson P. *Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review*. Blood Cancer J. 2022 Mar 21;12(3):45. doi: 10.1038/s41408-022-00643-3.
40. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. *The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma*. Dtsch Arztebl Int. 2016 Jul 11;113(27-28):470-6. doi: 10.3238/arztebl.2016.0470.
41. Morrison, T., Booth, R. A., Hauff, K., Berardi, P., & Visram, A. *Laboratory assessment of multiple myeloma*. Advances in Clinical Chemistry, 1–58., (2019). doi:10.1016/bs.acc.2018.12.001.
42. Mosebach J, Thierjung H, Schlemmer HP, Delorme S. *Multiple Myeloma Guidelines and Their Recent Updates: Implications for Imaging*. Rofo. 2019 Nov;191(11):998-1009. English, German. doi: 10.1055/a-0897-3966.

43. Rajkumar SV. *Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma*. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:e418-23. doi: 10.1200/EDBK_159009.
44. *Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Türk Hematoloji Derneği. 2020.
45. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. *Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project*. J Clin Oncol. 2022 Oct 10;40(29):3406-3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614.
46. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. *International staging system for multiple myeloma*. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3412-20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
47. Palumbo A, Avet-Loiseau H, et al. *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group*. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
48. Corre J, Munshi NC, Avet-Loiseau H. *Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision?* Blood. 2021 Jan 7;137(1):16-19. doi: 10.1182/blood.2019004309.
49. Pawlyn C, Cairns D, Kaiser M, Striha A, Jones J, Shah V, et al. *The relative importance of factors predicting outcome for myeloma patients at different ages: results from 3894 patients in the Myeloma XI trial*. Leukemia. 2020 Feb;34(2):604-612. doi: 10.1038/s41375-019-0595-5.
50. Gonsalves WI, Godby K, Kumar SK, Costa LJ. *Limiting early mortality: Do's and don'ts in the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Am J Hematol. 2016 Jan;91(1):101-8. doi: 10.1002/ajh.24129.
51. Rajkumar SV, Kumar S. *Multiple myeloma current treatment algorithms*. Blood Cancer J. 2020 Sep 28;10(9):94. doi: 10.1038/s41408-020-00359-2.
52. María-Victoria Mateos, Jesús F. San Miguel; *Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017; 2017 (1): 498–507. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.498>
53. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines: Multiple Myeloma Version 3. 2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
54. Voorhees, P. M., Kaufman, et al. *Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFIN trial*. Blood, (2020).136(8), 936–945. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020005288>

55. Rajkumar S. V. (2022). *Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management*. American journal of hematology, 97(8), 1086–1107. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>
56. Yimer, H., Melear, J., Faber, E., Bensinger, W. I., Burke, J. M., Narang, M., Stevens, D., Gunawardena, S., Lutska, et al. (2019). *Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma: LYRA study*. British journal of haematology, 185(3), 492–502. <https://doi.org/10.1111/bjh.15806>
57. Al Hamed, R., Bazarbachi, A.H., Malard, F. et al. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 9, 44 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0205-9>
58. Palumbo, A., Rajkumar, S. V., San Miguel, et al. (2014). *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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 32(6), 587–600. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.7934>
59. Facon, T., San-Miguel, J., Dimopoulos, M.A. et al. *Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis*. Adv Ther 39, 1976–1992 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02083-8>
60. Maral S, Albayrak M, Pala Ç. *Current Treatment Approaches to Multiple Myeloma with New Agents*. J Clin Exp Invest. 2018;9(2):103-12. <https://doi.org/10.5799/jcei.433823>
61. Kumar S, Paiva B, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
62. Thomas C, Ailawadhi S, Popat R, Kleinman D, Ross MM, Gorsh B, et al. *Treatment preferences of patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the United States, United Kingdom, Italy, Germany, France, and Spain: results from a discrete choice experiment*. Front Med (Lausanne). 2023 Nov 23;10:1271657. doi: 10.3389/fmed.2023.1271657.
63. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. *Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update*. Cancer Med. 2018 May;7(5):2101-2108. doi: 10.1002/cam4.1347. Epub 2018 Mar 24.

64. Sverrisdóttir IS, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Gíslason GK, Aspelund T, et al. *Comorbidities in multiple myeloma and implications on survival: A population-based study.* Eur J Haematol. 2021 Jun;106(6):774-782. doi: 10.1111/ejh.13597. Epub 2021 Mar 11.
65. Tanya Wildes, Suhong Luo, Graham A Colditz, Kenneth R. Carson; *Comorbidities Impact Survival in Multiple Myeloma: Analysis of the Veterans Health Administration National Database.* Blood 2012; 120 (21): 760. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.760.760>
66. Vijjhalwar R, Song K, Shrestha R, Bowcock S, Sanchez-Santos MT, Ramasamy K, Javaid MK. *Patient-reported symptoms and diagnostic journey in Multiple Myeloma.* Front Oncol. 2023 Nov 30;13:1282569. doi: 10.3389/fonc.2023.1282569.
67. Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A. Greipp, P. R. (2003). *Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.* Mayo Clinic Proceedings, 78(1), 21–33. doi:10.4065/78.1.21
68. Nair, Bijay, et al. "Immunoglobulin isotypes in multiple myeloma: laboratory correlates and prognostic implications in total therapy protocols." *British journal of haematology* 145.1 (2009): 134.
69. Cho H, Yoon DH, Lee JB, et al; and the Korean Multiple Myeloma Working Party. *Comprehensive evaluation of the revised international staging system in multiple myeloma patients treated with novel agents as a primary therapy.* Am J Hematol. 2017 Dec;92(12):1280-1286. doi: 10.1002/ajh.24891. Epub 2017 Sep 8.
70. Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, Belch A, Mohty M, Chen WM, Kim K, et al. *A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial.* Leukemia. 2020 Jan;34(1):224-233. doi: 10.1038/s41375-019-0539-0. Epub 2019 Aug 19.
71. Martínez-Cordero, H., Peña, et al. GELAMM (Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple) (2023). *Patients Age 40 Years and Younger With Multiple Myeloma Have the Same Prognosis as Older Patients: An Analysis of Real-World Patients' Evidence From Latin America.* JCO global oncology, 9, e2300182. <https://doi.org/10.1200/GO.23.00182>
72. Mohty M, Cavo M, Fink L, Gonzalez-McQuire S, Leleu H, Mateos MV, Raab MS, Schoen P, Yong K. *Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European*

- retrospective chart review. *Eur J Haematol.* 2019 Aug;103(2):107-115. doi: 10.1111/ejh.13264. Epub 2019 Jun 18.
73. Hultcrantz M, Richter J, Rosenbaum C, Patel D, Smith E, Korde N, Lu S, Mailankody S, et al. *COVID-19 infections and outcomes in patients with multiple myeloma in New York City: a cohort study from five academic centers. medRxiv [Preprint].* 2020 Jun 11:2020.06.09.20126516. doi: 10.1101/2020.06.09.20126516. Update in: *Blood Cancer Discov.* 2020 Jul 30;1(3):234-243.
74. Iwama, K., Chihara, D., Tsuda, K., Ugai, T., Sugihara, H., Nishida, Y., et al (2013). *Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma. European Journal of Haematology,* 90(2), 134–141. doi:10.1111/ejh.12050
75. Yağcı, M., Karakaya, F., Suyarı, E., & Haznedar, R. (2015). *Serum Free Light Chain Response After 2 Courses of Induction Chemotherapy Predicts Prognosis in Myeloma Patients. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia,* 15(2), 98–102. doi:10.1016/j.clml.2014.08.007
76. García de Veas Silva JL, Bermudo Guitarte C, Menéndez Valladares P, Rojas Noboa JC, Kestler K, Duro Millán R. *Prognostic Value of Serum Free Light Chains Measurements in Multiple Myeloma Patients. PLoS One.* 2016 Nov 28;11(11):e0166841. doi: 10.1371/journal.pone.0166841.
77. Meng QQ, Wang JN, Song M, Bao HY, Hou YQ, Zhang LB, Jiang SY. *Effect of free light chain ratio normalization after treatment on prognosis of patients with multiple myeloma. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2014 Dec;22(6):1640-3. Chinese. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.06.026.
78. Hansen, C. T., Pedersen, P. T., Nielsen, L. C., & Abildgaard, N. (2014). *Evaluation of the serum free light chain (sFLC) analysis in prediction of response in symptomatic multiple myeloma patients: rapid profound reduction in involved FLC predicts achievement of VGPR. European Journal of Haematology,* 93(5), 407–413. doi:10.1111/ejh.12376
79. Li ZQ, Tian WW, Guo YF, Ma LM. *Effect of Serum Free Light Chain Ratio and Normalization Ratio after Treatment on Diagnosis and Prognosis of Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020 Aug;28(4):1245-1250. Chinese. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.04.027.

80. Holzhey T, Pönisch W, Wang SY, et al. *Prognostic impact of rapid reduction of involved free light chains in multiple myeloma patients under first-line treatment with Bendamustine, Prednisone, and Bortezomib (BPV)*. J Cancer Res Clin Oncol. 2021 Aug;147(8):2349-2359. doi: 10.1007/s00432-020-03504-3. Epub 2021 Jan 12.
81. Thomas Dejoie , Jill Corre, et al. *Serum free light chains, not urine specimens, should be used to evaluate response in light-chain multiple myeloma*. Blood 2016; 128 (25): 2941–2948. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-726778>
82. Tacchetti, P., Cavo, M., Rocchi, et al. (2016). *Prognostic impact of serial measurements of serum-free light chain assay throughout the course of newly diagnosed multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens*. Leukemia & Lymphoma, 57(9), 2058–2064. doi:10.3109/10428194.2015.1124994
83. Lopez-Anglada L, Cueto-Felgueroso C, et al. *GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Group. Prognostic utility of serum free light chain ratios and heavy-light chain ratios in multiple myeloma in three PETHEMA/GEM phase III clinical trials*. PLoS One. 2018 Sep 7;13(9):e0203392. doi: 10.1371/journal.pone.0203392.
84. Guo, Z., Li, H., Geng, Y., Cui, J., Tang, N., & Li, D. (2018). *Using Both Lactic Dehydrogenase Levels and the Ratio of Involved to Uninvolved Free Light Chain Levels as Risk Factors Improves Risk Assessment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. The American Journal of the Medical Sciences, 355(4), 350–356. doi:10.1016/j.amjms.2017.12.003

8. EKLER

