



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**MULTİPLE MİYELOM HASTALARINDA YAŞIN HÜCRE
MOBİLİZASYON DİNAMİKLERİNE VE OTOLOG
PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARINA ETKİSİ**

Dr. Sena BULUT

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Güldane CENGİZ SEVAL**

ANKARA

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MULTİPLE MİYELOM HASTALARINDA YAŞIN HÜCRE
MOBİLİZASYON DİNAMİKLERİNE VE OTOLOG
PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr. Sena BULUT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Güldane CENGİZ SEVAL

ANKARA

2024

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığına,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Multiple Miyelom Hastalarında Yaşın Kök Hücre Mobilizasyon Dinamiklerine Ve Otolog Periferik Kök Hücre Nakli Sonuçlarına Etkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerkere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu tarafından, 28.03.2024 tarihinde, i03-230-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Sena BULUT

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

ORJİNALLIK RAPORU

% **11**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **8**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **8**
YAYINLAR

% **5**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Sena Bulut	09 / 10 /2024
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.Güldane CENGİZ SEVAL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Multiple Myeloma Hastalarında Yaşın Hücre Mobilizasyon Dinamiklerine ve Otolog Periferik Kök Hücre Nakli Sonuçlarına Etkisi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof. Dr. Pervin TOPÇUOĞLU

Jüri Başkanı

Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Selami Koçak TOPRAK

Hematoloji Bilim Dalı

Doç.Dr.Güldane CENGİZ SEVAL

Tez Danışmanı

Hematoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez sürecimin her aşamasında tecrübesi ile yardımını esirgemeyen çok kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Güldane CENGİZ SEVAL'e,

Desteklerini asla esirgemeyen, sonsuz bir sevgi ve anlayışla her zaman yanımda olan canım aileme,

Bana ikinci bir aile olan, bu yolu beraber yürüdüğümüz, valıklarıyla tamamlandığım ve kendimi şanslı hissetmeme neden olan canım arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sena BULUT

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Tanım	4
4.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	4
4.3. Patogenez	5
4.4. Klinik	6
4.5. Laboratuvar ve Görüntüleme	7
4.6. Tanı	8
4.7. Evreleme - Risk	8
4.8. Tedavi	9
4.9. Otolog Nakil	11
4.10. Kök Hücre Mobilizasyonu ve Nakli Etkileyen Faktörler	12
4.11. Yaş ve Nakil İlişkisi	13
4.12. Yanıt Değerlendirme	14
5. GEREÇ ve YÖNTEM	16
5.1. Çalışmanın Tasarımı	16
5.2. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	17
6. BULGULAR	18
7. TARTIŞMA	31
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	35
9. KAYNAKLAR	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CR	: Tam Yanıt
CCND1	: Siklin D1
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
FGFR3	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 3
GCS-F	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
IL-6	: İnterlökin-6
IMWG	: Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu
ISS	: Uluslararası Skorelama Sistemi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MGUS	: Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati
miRNA	: Mikro Ribonükleik Asit
MM	: Multiple Miyelom
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
PD-PH	: Progresif Hastalık
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PR-PY	: Parsiyel Yanıt
RANK	: Reseptör Aktivatör NF-κB Reseptörü
RANKL	: Reseptör Aktivatör NF-κB Ligandı
R-ISS	: Revize ISS
sCR	: Sıkı Tam Yanıt
SD-SH	: Stabil Hastalık
TP53	: Tümör Protein 53
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VGPR-ÇİKY	: Çok İyi Kısmi Yanıt
GSK	: Genel Sağ Kalım
PSK	: Progresyonsuz Sağ Kalım

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Katılımcı şeması.....	16
Şekil 2.	60 yaş altı ve üstü grubun genel sağ kalım (ay) ilişkisi	22
Şekil 3.	Nakil sonrası 100.gün yanıtı $\geq$ ÇİKY olanların ve $<$ ÇİKY yanıtının genel sağ kalım (ay) ilişkisi	23
Şekil 4.	60 yaş altı grubun nakil sonrası yanıtının ($\geq$ ÇİKY ve $<$ ÇİKY) genel sağ kalım (ay ilişkisi).....	24
Şekil 5.	60 yaş ve üstü grubun nakil sonrası yanıtının ($\geq$ ÇİKY ve $<$ ÇİKY) genel sağ kalım (ay) ilişkisi	24
Şekil 6.	Nakil sonrası yanıtı $\geq$ ÇİKY hastaların 60 yaş altı ve üstü hastaların genel sağ kalım (ay) ilişkisi	25
Şekil 7.	Nakil sonrası yanıtı $<$ ÇİKY olan 60 yaş altı ve üstü hastaların genel sağ kalım (ay) ilişkisi.....	25
Şekil 8.	60 yaş altı ve üstü grubun progresyonsuz sağ kalım (ay) ilişkisi.....	26
Şekil 9.	Nakil sonrası yanıtı $\geq$ ÇİKY ve $<$ ÇİKY olan grupların progresyonsuz sağ kalım (ay) ilişkisi.....	27
Şekil 10.	60 yaş altı grubun nakil sonrası yanıtın ($\geq$ ÇİKYve $<$ ÇİKYve) progresyonsuz sağ kalım (ay) ilişkisi	28
Şekil 11.	60 yaş ve üstü grubun nakil sonrası yanıtın ($\geq$ ÇİKYve ve $<$ ÇİKYve) progresyonsuz sağ kalım (ay) ilişkisi.....	28
Şekil 12.	Nakil sonrası yanıtı $\geq$ ÇİKYve olan 60 yaş altı ve üstü hastaların progresyonsuz sağ kalım (ay) ilişkisi.....	29
Şekil 13.	Nakil sonrası yanıtı $<$ ÇİKYve olan 60 yaş altı ve üstü hastaların progresyonsuz sağ kalım (ay) ilişkisi	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Multiple Miyelom Tanı Kriterleri	8
Tablo 2. Uluslararası Evreleme Sistemi.....	9
Tablo 3. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi	9
Tablo 4. IMWG yanıt değerlendirme kriterleri	15
Tablo 5. Paraprotein Alt Tipleri Dağılımı	18
Tablo 6. Yaşa Göre Genel Özelliklerin Dağılımı	20
Tablo 7. Nötrofil Engraftman Süresi (gün).....	21
Tablo 8. Trombosit Engraftman Süresi (gün).....	21
Tablo 9. Yaşa Göre Ölüm Oranları.....	21



1. ÖZET

Giriş ve Amaç: Multiple miyelom (MM), kemik iliğindeki monoklonal plazma hücrelerinin çoğalmasıyla gelişen ve klinik semptomlara neden olan bir hastalıktır. Tedavi seçenekleri arasında otolog kök hücre nakli önemli bir yer tutmaktadır. Her ne kadar kök hücre nakli için keskin bir yaş sınırı olmasa da 65 yaş üstünde uygulanabilirliği tartışmalıdır. Çalışmanın amacı, 60 yaş üstü ve altındaki MM hastalarında otolog kök hücre naklinin sonuçlarına yaşın etkisini, sağ kalım analizleri üzerindeki etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü'nde, Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre tanı alan ve Ocak 2012 - Aralık 2023 tarihleri arasında otolog kök hücre nakli yapılan 361 MM hastasını kapsamaktadır. İstatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak yapılmış; Ki-kare ve T-testi ile hasta gruplarının demografik özellikleri ve tedavi yanıtları karşılaştırılmıştır. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapılmış ve Cox regresyon modeli kullanılarak hazard ratio (HR) hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların median yaşı 58'dir. Yaş grupları arasında R-ISS dağılımları, ekstra medüller tutulum, yüksek riskli sitogenetik özellikler, nakledilen CD34+ hücre sayısı, nakil yanıtlarının dağılımı, genel sağ kalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve R-ISS evrelemesi açısından anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). Ancak, nakil sonrası 100. Günde yanıtları OS ve PFS üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olup, CR veya VGPR yanıtı veren hastaların OS'si ve PFS'si daha uzundur ($p<0,001$) ancak yaş grupları arasında anlamlı farklılık yoktur. Nakil sonrası 100. gün yanıtı, OS ve PFS üzerinde anlamlı bir etkiye sahiptir, ancak yaşa göre fark bulunmamıştır.

Sonuç: 60 yaş altı ve üstü hastalar arasında yapılan karşılaştırmalarda, OS ve PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu durum, yaşın otolog kök hücre nakli (OKHN) başarısını olumsuz etkilemediğini göstermektedir. Ayrıca, nötrofil ve trombosit tutunma süreleri de yaş farkına bağlı bir değişiklik göstermemiştir, bu da engraftman başarısının yaşa bağlı olmadığını işaret etmektedir. Bununla birlikte, nakil sonrası alınan yanıt, özellikle tam yanıt (CR) veya çok iyi kısmi yanıt (VGPR) elde eden hastalar için, hem OS hem de PFS üzerinde önemli bir rol oynamış, bu yanıtlar tedavi başarısını belirleyen temel unsurlar olarak öne çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Multiple myelom, otolog nakil, engraftman süresi, nakil yanıtı

2. ABSTRACT

Introduction and Aim: Multiple myeloma (MM) is a disease characterized by the proliferation of monoclonal plasma cells in the bone marrow, leading to clinical symptoms. Among the treatment options, autologous stem cell transplantation (ASCT) plays a significant role. Although there is no strict age limit for ASCT, its applicability in patients over 65 years of age is debated. The aim of this study is to examine the impact of age on the outcomes of autologous stem cell transplantation in MM patients aged above and below 60, as well as its effect on survival analyses.

Materials and Methods: The study includes 361 MM patients diagnosed according to the criteria of the International Myeloma Working Group (IMWG) and who underwent autologous stem cell transplantation at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Hematology, between January 2012 and December 2023. Statistical analyses were performed using the SPSS program. Chi-square and t-tests were used to compare the demographic and disease characteristics of patient groups and their treatment responses. Survival analyses were conducted using the Kaplan-Meier method, and hazard ratios (HR) were calculated using the Cox regression model. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: The median age of the patients was 58 years. There were no significant differences between age groups in terms of R-ISS distributions, extramedullary involvement, high-risk cytogenetic features, the number of transplanted CD34+ cells, transplant response distributions, overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and R-ISS staging ($p>0.05$). However, responses at day 100 post-transplantation had a significant impact on OS and PFS, with patients achieving CR or VGPR showing longer OS and PFS ($p<0.001$). No significant difference was found between age groups. The 100-day response post-transplant was significantly associated with OS and PFS, but there was no age-related difference.

Conclusion: In comparisons between patients aged under and over 60, no statistically significant difference was found in terms of OS and PFS. This indicates that age does not negatively affect the success of autologous stem cell transplantation (ASCT). Additionally, neutrophil and platelet engraftment times did not differ based on age, suggesting that engraftment success is not age-dependent. However, the post-transplant response, especially achieving complete response (CR) or very good partial response (VGPR), played a crucial role in both OS and PFS, emerging as key factors in determining treatment success.

Keywords: Multiple myeloma, autologous transplant, engraftment time, transplant response

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple miyelom (MM), kemik iliğinin mikro çevresi ile etkileşimi sonucunda oluşan monoklonal plazma hücrelerinin çoğalması ile gelişen ve klinik semptomlara neden olan bir hastalıktır (1). Ana klinik bulguları hiperkalsemi, renal fonksiyon bozukluğu, anemi, kemik lezyonları, enfeksiyonlara yatkınlık olmakla birlikte aynı zamanda miyelomda hematolojik yayılım sonucunda yumuşak dokularda ekstra medüller plazmasitom ve kemiklerde tümöral kitle oluşturan paraosseöz plazmasitomlar da görülebilir (1). Genellikle 60 yaş üstü hastalarda görülmesine rağmen genç hastalarda da az olmakla birlikte görülebilmektedir. Günümüzde miyelom tedavisi için çeşitli rejimler mevcuttur ama tedavinin ana taşlarından birini otolog kök hücre nakli oluşturmaktadır. Otolog kök hücre nakline uygunluk için değerlendirmede yaş, hastalık durumu, ek komorbiditeler ve performans durumu göz önünde bulundurulur. Geçmiş yaklaşımlarda yaş sınırlayıcı ana etmenler arasında yer almasına rağmen gelişen medikasyon seçenekleri ve nakil sonrası bakım iyileşmesi ile MM hastalarında uygun merkezlerde 80 yaşa kadar otolog nakil yapılmaktadır (2).

MM’de otolog hematopoietik kök hücre transplantasyon sonuçlarını değerlendiren klinik araştırmalar çoğunlukla 65 yaş altı gruptaki hastaları içermektedir. Çalışmamız ile amacımız 60 yaş üstü ve altı MM’li hastalarda yaştan otolog kök hücre nakli sonuçlarına etkisini görmek. Bu değerlendirmeyi yaparken de yüksek risk kriterlerinin nakil sonuçlarına etkisini, nakil sonrası yanıtın sağ kalıma etkisi ve yaşa göre engraftman süresinin değişimini de görmeyi amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tanım

Multiple myelom (MM), kemik iliğindeki monoklonal immünoglobülin üreten plazma hücrelerinin malign proliferasyonu ile karakterize edilen ve uç organ hasarının eşlik ettiği hematolojik bir neoplazidir. Plazma hücreleri, bağışıklık sisteminin bir parçası olarak immünoglobulin üreten farklılaşmış B lenfositleridir. MM, bu hücrelerin anormal ve kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına neden olarak normal hematopoezi bozar ve klinik belirtilere yol açar.

MM önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) olarak adlandırılan klonal plazma hücre hastalığından gelişir ve klinik bulguları da beraberinde getirir. Monoklonal gamopati olarak adlandırılan hastalık grubuna da dahil edilir.

Hastalığın erken evrelerinde kemik iliğinde bulunan plazma hücreleri, hastalığın ilerlemesi ile birlikte yumuşak doku, organlar gibi ekstramedüller bölgelerde ya da periferik kanda görülebilir (3). Malign plazma hücreleri yumuşak doku birikimi ya da spinal kordda bası yapabilen plazmasitom olarak adlandırılan tümoral yapılar oluşturabilir.

4.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

MM, hematolojik kanserlerin %15-17'sini ve tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır (4). Hastalık insidansı 100.000'de 7 olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2021 yılında yaklaşık 35.000 yeni vaka görülmüş ve 12.000 kişi de MM nedeniyle ölmüştür (5). 2022 Küresel Kanser Gözlemevi raporlarına göre dünyada 187,752 yeni multiple myelom tanısı konulmuş olup tüm kanserlerin yaklaşık %0,94'ünü oluşturmuştur (6). Hastalığın ortalama tanı yaşı 65-70 olup tanı anında hastaların yaklaşık %60'ından fazlası 65 yaşından büyüktür (7). Hastaların çok küçük bir kesimi 40 yaşından önce de tanı alabilmektedir. Sürekli gelişen tedavi yöntemleri ile de hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları gün geçtikçe yükselmektedir.

Küresel olarak görülme sıklığı farklılık gösterebiliyor olup; Batı Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri gibi daha gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı daha fazladır. Gelişmiş ülkelerde görülmesinin daha fazla olmasının muhtemel nedeni klinik belirtilerin daha kolay anlaşılması ve gelişmiş tanı yöntemleridir.

MM prevalansındaki artışın ana nedeni, otolog kök hücre transplantasyonunun yaygın kullanılması ve yeni nesil ajanların geliştirilmesi sayesinde hasta sağ kalımındaki artışla ilişkilidir (8).

MM büyük oranda yaşlı bireylerin hastalığı olup erkek bireylerde daha sık görülmektedir. Tüm etnik kökenlerde görülebilmesine ek olarak, siyah ırkta görülme sıklığı beyaz ırk ile karşılaştırıldığında 2 ila 3 kat arasında değişmektedir (9).

4.3. Patogenezi

MM patogenezi genetik, epigenetik, mikroçevre ve bağışıklık sistemin de kapsayan multifaktöriyel bir süreçtir. MGUS olarak bilinen klonal plazma hücre hastalığı MM'nin asemptomatik ve premalign aşamasını oluşturur ve MM vakalarının pek çoğu MGUS üzerinden gelişir. MGUS, yılda %1 oranında multipl miyelom veya ilgili maligniteye ilerler (10). MGUS asemptomatik olduğundan, MGUS tanısı konulan bireylerin büyük çoğunluğunda klinik tanısını almadan önce 10 yıldan uzun süredir bu durum mevcuttur (11). Klonal plazma hücre topluluğu oluştuğunda ve MM'ye ilerlediğinde, hastalarda plazma hücrelerinin kemiğe ve diğer organlara infiltrasyonuna veya aşırı böbrek hasarına bağlı hiperkalsemi, kemik lezyonları, böbrek fonksiyon bozukluğu, anemi gibi semptomlar gelişir.

Öncü durumların ve MM'nin gelişimi ile ilişkili ana genetik olay kromozomal translokasyonlardır. MGUS'tan MM'ye geçişte belirlenen spesifik bir genetik olay olmamasına rağmen belirli genetik ve epigenetik durumlarda ilerleme şansı daha yüksektir (3).

MM'da sıkça görülen genetik değişiklikler arasında, immünoglobulin ağır zincir (IgH)'in de üzerinde bulunduğu kromozom 14 üzerindeki gen bölgesi ile ilgili mutasyonlar sürecin başlatılması ve ilerlemesindeki ana etmenlerden birini oluşturur (12). Translokasyon t(11;14), ürünü siklin D1 (CCND1) olup hücre döngüsünün ilerlemesi için önemli olan CCND1 ekspresyonunun artmasına neden olur ve translokasyon t(4;14) ürünü olan Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 3'ün (FGFR3) aşırı üretimine neden olur ve bu değişimler MM'li hastaların %10'undan fazlasında bulunur (3). Bu mutasyonlar, hücre çoğalmasını ve hayatta kalmasını artıran onkogenlerin aktivasyonuna yol açar.

MGUS'tan MM'ye ilerlemeyi yönlendiren genetik değişiklikler, hücre proliferasyonu, hayatta kalma ve deoksiribonükleik asit (DNA) onarımıyla ilgili hücre içi yolları düzensizleştirir. MYC aktivasyonu, tümör protein 53 (TP53) delesyonu, RAS ve RAF

yolaklarındaki değişimler, nükleer faktör kappa B (NF-κB) yolundaki değişimler MM'a ilerleme için önemli adımları oluşturur (13, 14). Ek olarak, 13q delesyonu ve 17p delesyonu gibi kromozomal anomaliler, kötü progresyonla ilişkilendirilir ve hastalığın daha agresif seyir göstermesine neden olur.

MM'deki epigenetik durumlar arasında değişken DNA metilasyonu, kromatin yapısı ve mikro ribonükleik asit (miRNA) serbestleşmesi yer alır (3).

Kemik iliği mikroçevresi hem hemopoetik hücreler hem de stromal hücrelerden oluşur. MGUS'un MM'ye ilerlemesinde, MM hücrelerinin hayatta kalması, çoğalması ve hastalığın ilerlemesi için kritik bir rol oynar. Anjiogenezin indüklenmesi ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi faktörler de bu ilerlemeye zemin oluşturur ve malign yapıdaki hücrelerin tutunmasını ve yerleşmesini kolaylaştırır (15) (16). T hücreleri, B hücreleri, monositler ve MM hücreleri dahil çeşitli hücre tipleri, MM hücrelerinin proliferasyonunu ve apoptoza direnci destekleyen interlökin-6 (IL-6) üretir (17).

Malign hücrelerin stromal hücreler ve osteoblastlarla etkileşimi, reseptör aktivatör NF-κB ligandı (RANKL) üretiminin artmasına ve osteoprotegerin seviyelerinin azalmasına neden olur (18). RANKL, preosteoklastlar tarafından eksprese edilen reseptör aktivatör NF-κB reseptörüne (RANK) bağlanarak osteoklastlara farklılaşmanın artmasına neden olur. Osteoklastların ve osteoblastların sayısı ve aktivitesindeki dengesizlik, kemiğin tahrip olmasına ve kemik bulgularının gelişmesine neden olur (19).

4.4. Klinik

MM'de plazma hücrelerinin organlara ve kemiklere infiltrasyonu sonucunda klinik belirtiler ortaya çıkar. En sık bulgu anemi olup en sık semptom bel ve kostalardaki kemik ağrısıdır. Miyelomlu hastaların bir kısmında tanıda ekstramedüller plazmasitomlar görülür. Tanıda plazmasitomların olması azalan sağ kalım ile ilgilidir (20).

Tanı anında ya da hastalığın seyri esnasında hastaların büyük kısmında normokrom normositer anemi görülür. Fizik muayenede yorgunluk, halsizlik olarak karşımıza çıkar. Hastaların az bir kısmında ise B12 eksikliğine bağlı olarak makrositoz görülebilir (21).

Kemik ağrısı en sık bel ve kotalarda olup, osteoklastik aktivitenin artıp osteoblastik aktivitenin azalışıyla beraber kemiklerde litik lezyonlar, patolojik kırıklar, osteoporoz ve hiperkalsemi gelişir. Ağrı aynı zamanda plazmasitomlar sonucunda da gelişebilir.

Hastaların büyük bir kısmında tanı anında böbrek fonksiyonlarında gerileme ve kreatinin yüksekliği mevcuttur (7). Renal fonksiyonlardaki gerilemenin ana nedenleri hafif zincir birikimi ve hiperkalsemidir. Amiloidoz ve hiperürisemi de miyelomlu hastalarda böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Vertebrada kırık veya ekstramedüller plazmasitom nedenli spinal bası durumu ve radikülopati olabilir.

MM'li hastaların fonksiyonel antikor düzeylerinin düşük olması enfeksiyonlara karşı yatkınlık oluşturur.

4.5. Laboratuvar ve Görüntüleme

Hastaların büyük çoğunluğunda anemi ve hiperkalsemi bulunur. Sedimentasyon hızı artmıştır ve periferik yaymada rulo formasyonu görülür. Serum protein yüksekliğine sekonder olarak psödohiponatremi olur. Albümin / globülin oranı tersine dönmüştür. Monoklonal proteinler protein elektroforez, immün elektroforez ve 24 saatlik idrar elektroforezi ile tespit edilebilir (7). Protein elektroforezinde monoklonal gamopati görülür. İmmün elektroforezde ise antikor türü tespit edilir ve MM'de en sık IgG daha sonra da IgA ve IgD görülür.

Serumda serbest hafif zincir ölçümü ile ağır zincirlere bağlanamayan kappa ve lambda zincirleri ölçülür. Miyelomda tek bir hafif zincirin üretimi olduğu için kappa / lambda oranı bozulur. Bozulmuş kappa / lambda oranı MM'li hastaların yaklaşık %90'ında bulunur (22).

β 2 mikroglobülin düzeyleri MM'nin evreleme sistemlerine dahildir ve bu nedenle tanılal çalışmanın bir parçası olarak değerlendirmek gereklidir. 24 saatlik idrarda protein atılımı nefrotik sınırlarda görülebilir. Kemik iliği biyopsisinde CD-138 pozitif monoklonal plazma hücre artışı görülür. Yapılan biyopside %10 ve üzerinde plazma hücresi görülmesi anlamlıdır.

Kemiklerdeki litik lezyonların görüntülenmesinde direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılır. Ekstramedüller hastalık kliniği/belirtisi olan hastalarda tüm vücut PET/BT hastalığın

saptanmasında daha hassastır. Soliter plazmositomu göstermek için MRI da oldukça yararlıdır (8).

4.6. Tanı

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubunun (IMWG) belirlediği kriterler çerçevesinde miyelom hastalığının tanısı konulur. Tanı kriterleri klinik ve laboratuvar/görüntüleme tetkiklerinden oluşur.

Tanıda yapılan kemik iliği biyopsisinde %10 ve üzeri plazma hücrelerinin görülmesi veya patolojik olarak gösterilmiş kemik/yumuşak doku plazmasitomu olmalıdır.

Bu bulgulara ek olarak artmış plazma kalsiyum düzeyi, böbrek fonksiyonlarında bozukluk, anemi ve kemiklerde litik lezyonu içeren uç organ hasarlanmasının veya kemik iliği klonal plazma hücre oranının %60 ve üzerinde olması, serum serbest hafif zincir oranının 100 ve üzerinde olması ve tüm vücut MRI taramada birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı şartlarından biri bulunmalıdır (2) (Tablo 1).

Tablo 1. Multiple Miyelom Tanı Kriterleri

Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq$ %10
veya
Biyopsi ile kanıtlanmış ekstrapedüller plazmasitom
ve Miyelom tanımlayıcı olay varlığı
➤ Artmış serum kalsiyum düzeyi ➤ Böbrek yetmezliği ➤ Anemi ➤ Kemik lezyonu kriterlerinden biri veya birkaçı
veya
➤ Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq$ %60 ➤ Etkilenen / etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı $\geq$ 100 ➤ Tüm vücut MRI'da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı

4.7. Evreleme - Risk

MM'de hem biyobelirteçler hem de sitogenetik değişimlerin varlığı hastalarda prognostik faktör, risk faktörü olarak değerlendirilebilir. MM'de risk belirlemek adına kabul gören en geniş sistem Uluslararası Skorum Sistemi (ISS) olup, bu skorum sisteminin içine

laktat dehidrogenaz (LDH) ve sitogenetik anomalilerin de eklenmesi ile R-ISS olarak güncellenmiştir. (3)

ISS'nin temelini β 2-mikroglobulin ve albümin düzeyi oluşturur (Tablo 2). Bu evreleme sistemine LDH ve sitogenetik değişikliklerin de eklenmesi ile Revize ISS (R-ISS) evreleme sistemi oluşur (Tablo 3) (23). Del(17p) ve t(4;14) kötü prognoz açısından en çok bilinen sitogenetik değişimlerdir (24). R-ISS’de dikkate alınan yüksek risk kromozomal anomaliler del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığıdır (2).

Tablo 2. Uluslararası Evreleme Sistemi

ULUSLARARASI EVRELEME SİSTEMİ – ISS
1 – Serum β 2-mikroglobülin düzeyi < 3,5 mg/L ve serum albümin düzeyi > 3,5 mg/dL
2 – ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanamaması
3 – Serum β 2 mikroglobülin düzeyi $\geq$ 5,5 mg/L

Tablo 3. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi

REVİZE ULUSLARARASI EVRELEME SİSTEMİ R-ISS
1 – ISS evre 1 ve standart risk kromozomal anomaliler ve normal serum LDH
2 – R-ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması
3 – ISS evre 3’e ek olarak ya yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek serum LDH varlığı
Yüksek risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı Standart risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu

MM’de hastaya ait yaş, ek komorbiditeler, düşük performans durumu ve eşlik eden renal hastalık yüksek riski artıran durumlardır. Hastalığa ait faktörlerden yüksek ISS/R-ISS, kötü prognostik etkileri bilinen kromozomal anomaliler (kompleks karyotipik anomali, t(4;14), t(14;16), t(14;20), del 17p, 1q amplifikasyonu, 1p delesyonları, hipodiploidi gibi), yüksek serum LDH varlığı, ekstrapedüller hastalık bulunması, tedaviye yanıtızsızlık da yüksek riski belirleyen faktörlerdendir (2).

4.8. Tedavi

MM’de 5 yıllık genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım oranları R-ISS ile koreledir (25) . Bu nedenle riske göre tedavi yaklaşımı belirlenir. Otolog nakle uygun hastalarda PFS 4 yıl ve OS 10 yıla yakın olup yüksek riskli hastalarda bu oran 3 yılın altındadır (26). Flow sonucunda t(14;16), t(14;20), del17p, t(4;14), 1q amplifikasyonu olması, LDH yüksekliği

durumunda hasta yüksek riskli, yokluğunda ise standart riskli olarak kabul edilip tedavi modifikasyonu bu çerçevede oluşturulur. t(4;14) ve del(17p) azalmış genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerinde olumsuz etkilidir (27). Soliter plazmasitom veya ekstramedüller hastalıklarda del(17p) daha sık görülmektedir (28). Tedavi rejimini belirlerken risk sınıflamasına ek olarak hastanın yaşı, performans durumu, ek hastalıkları ve ilaçların yan etkileri de göz önünde bulundurulur.

Tedavide kombine tedavi rejimleri kullanılır. Genellikle tercih edilen rejimler (29) (30) (31) (32);

- Bortezomib, Lenalidomid ve Deksametazondan oluşan VRd rejimi,
- Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid ve Deksametazondan oluşan DVRd rejimi,
- Daratumumab, Lenalidomid ve Deksametazondan oluşan DRd rejimi,
- Siklofosfamid, Talidomid ve Deksametazondan oluşan CTD rejimi,
- Vinkristin, Adriamisin ve Deksametazondan oluşan VAD rejimi,
- Bortezomib, Siklofosfamid ve Deksametazondan oluşan VCd rejimi,
- Daratumumab, Karfilzomib ve Deksametazondan oluşan DKd rejimi,
- Ixazomib, Lenalidomid ve Deksametazondan oluşan IRd rejimi,
- Isatuximab, Karfilzomib ve Deksametazondan oluşan Isa-Kd rejimi.

Standart riske sahipse hasta ve kök hücre nakline de uygunsa 3-4 kür DVRd, VRd ya da DRd sonrasında kök hücre toplanır. Eğer hızlı bir şekilde nakil planlanmışsa nakil sonrasında 2 yıl lenalidomid ile hasta takip edilir. Eğer hasta nakil için uygun değilse ve kırılğan da değil ise ya da nakil için uygun hastanın nakil planı ertelenmiş ise DVRd, VRd ya da DRd rejimleriyle 8-12 kür tedavi sonrasında lenalidomid ile devam edilir. Hasta hem kök hücre nakli için uygun değil ve kırılğan hasta grubuna dahil ise hastaya 8-12 kür VRd ya da DRd sonrası tekli ajan lenalidomid ile devam edilir. Toplam kür sayısı hastaların verilen rejimleri tolere etme derecelerine, tedaviye verilen cevaba göre de şekillenmektedir.

Farklı tedavileri karşılaştıran birçok çalışma göstermiştir ki yüksek riskli miyelom hastalarının tedavilerinde sitogenetik alt grupların dikkatli analizi önemli bir hedef olmuştur. Kombinasyon tedaviler, çift otolog nakil ve bortezomib/pomalidomid ile immünoterapiler ile yüksek risk sitogenetik miyelom hastalarında umut olmuştur. Bortezomib ve karfilzomib tedavisinin t(4;14) ve del(17)p'de tam yanıtı, PFS ve OS'yi iyileştirdiği görülürken, lenalidomid PFS'nin iyileşmesiyle ilişkili olabilir (33). Yüksek risk olarak değerlendirilen hasta grubu eğer

kök hücre nakline uygunsa hastaya 3-6 kür arasında 4 ajandan oluşan daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon (DVRd) tedavisi verilir ve kök hücre toplanır sonrasında 2'li rejimle tedaviye devam edilir. Hasta nakil için uygun değilse 8-12 kür 3'lü tedavi (VRd, DRd) verip devamında 2'li ajan ile devam edilir.

Daratumumab tedavisinin, tedavi rejimlerine eklenmesi ile yeni tanıli hastalarda ve kemik iliği nakli planlanan hastalarda PFS açısından oldukça etkilidir (34). Tedavi rejimi seçerken hastada oluşabilecek yan etki profili dikkate alınarak optimal rejim belirlenir.

4.9. Otolog Nakil

Hematopoietik hücre nakli; yüksek dozda kemoterapi veya ışınlama yoluyla malign hücreleri ortadan kaldırarak, kemik iliğinin toplanan otolog veya allojenik kök hücreleri naklederek hastalıksız haline geri getirmeyi amaçlar.

Otolog kök hücre nakli MM tedavisinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Otolog nakil ilk tedavi olarak tercih edilebilirken, ilk relaps anına kadar da ertelenebilir. Kombinasyon ilaç tedavileri ile yapılan indüksiyon tedavilerinden alınan yanıtlar yüz güldürücü olsa da otolog kök hücre nakli hala tedavinin ana basamaklarından birini oluşturmaktadır. Erken otolog kök hücre nakli uygulanan hastalarda progresyonsuz sağ kalım oranları oldukça yüksektir (2).

Otolog kök hücre naklinde belirleyici ana faktörler olan yaş, performans durumu, renal, pulmoner ve kardiyak fonksiyonlar beraber değerlendirilir. Nakil değerlendirmesinde uzman merkezlerde destek tedavilerin de katkısı ile 80 yaşa kadar MM'de nakil yapılmaktadır (2). Otolog nakil için uygun görülen MM hastaları için otolog nakil öncesi risk durumuna göre uygulanacak kür sayısı belirlenir ve indüksiyon tedavisi kemoterapisi uygulanır. Bunun amacı toplanacak kan ürünündeki, perifer kan ve kemik iliğindeki tümör hücrelerini azaltmak, uç organ hasarını azaltmak ve semptomları azaltmaktır. Hastaların yaş, performans durumu ve ek komorbiditeleri göz önünde tutularak uygun melfalan dozu belirlenir.

Otolog nakil öncesinde, nakil merkezinin tercihinine göre mobilizasyonun büyüme faktörüyle, plexifor veya kemo-mobilizasyon yöntemlerinden hangisi ile yapılacağı belirlenir. Özellikle 70 yaş altı hastalarda tekrardan nakil ihtiyacının gelişebileceği göz önünde bulundurularak en az 2 otolog kök hücre nakline yetecek miktarda kök hücre mobilizasyonu yapılmalıdır. Tek otolog kök hücre nakli için toplanması önerilen gereken optimal kök hücre sayısı $>2,0 \cdot 10^6/\text{kg}$ olup, ideal kök hücre sayısı ise $>3,0 \cdot 10^6/\text{kg}$ 'dir (35).

Yapılan bir çalışmada ileri yaş ve mobilizasyona kadar geçen uzamış süre daha düşük CD34+ hücre sayısı ile ilişkili bulunmuştur ve kötü mobilizasyon olarak değerlendirilmiştir. (36). Başka bir çalışmada ise toplanan hücre sayısı $>2,0.10^6$ CD34+ kök hücre oldukça kötü mobilizasyon grubunun gecikmiş engraftman süresi ile ilişkisi gösterilememiştir (37). Periferik kök hücre naklinde $2,0.10^6/\text{kg}$ CD 34+ bir eşik değer engraftman için yeterli olarak değerlendirilmiştir ama daha yüksek hücre sayılarında özellikle lökositler için $> 6,15.10^6/\text{kg}$ CD 34+ ve trombositler için $> 6,55.10^6/\text{kg}$ CD 34+ anlamlı ölçüde daha hızlı lökosit ve trombosit yapılanması gözlemlenir (38). CD34+ hücre dozu engraftmanın süresinin önemli belirleyicilerinden olup, daha önceki kemoterapi rejimlerinin sayısı ve süresi de uzamış engraftman süresi ile ilişkilidir (38).

Allojenik kök hücre nakli, sınırlı etkinliği ve oldukça yüksek nakil ilişkili mortalite ve yüksek graft versus miyelom oranları nedeniyle MM hastalarının tedavisinde klinik kullanımı oldukça azdır (2).

4.10. Kök Hücre Mobilizasyonu ve Nakli Etkileyen Faktörler

MM hastalarında kök hücre naklini etkileyen temel faktörler hastanın yaşı, ek komorbiditeler, hastalığın evresi, nakil öncesi tedavi rejimi ve toplanan kök hücre sayısıdır.

Hastanın yaşı nakil kararının alınmasında ve naklin başarısını belirlemede etkili faktörlerden biridir. Yaşlı hastalarda genç hastalara göre komplikasyonlar artabilir ve tedaviye yanıt oranı azalabilir. Yüksek riskli ve agresif seyir gösteren hastalarda otolog naklin başarısı azalır. Nakil öncesinde verilen indüksiyon kemoterapisinin etkinliği, hastalığın baskılanmasında ve kök hücre toplanma aşamasının başarısında etkilidir. Yeterli sayıda kök hücrenin nakledilmesi hastaların daha etkin ve hızlı bir iyileşme dönemi sunar.

Kök hücre mobilizasyonu hematopoetik kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana geçiş sürecidir ve nakil öncesi yapılan hazırlıklarda önemli bir yere sahiptir. Naklin planlanabilmesi için uygun şekilde ve miktarda hücrelerin toplanması gerekir. Yaş, cinsiyet, büyüme faktörünün türü, büyüme faktörünün dozu, hastanın tanısı ve kemoterapi rejimi mobilizasyon sürecini etkileyen faktörlerin başında gelir (39). Mobilizasyon öncesi düşük trombosit sayısı da mobilizasyon başarısızlığı ile ilişkili görülmüş (40). Mobilizasyon başarısızlığı en az $2,0.10^6$ CD34+ hücre/kg vücut ağırlığı hedef düzeyine ulaşamamasıdır (41). Mobilizasyonun başarısız olması veya yetersiz mobilizasyon olması durumunda daha yoğun ya da yeni bir rejimle yeniden mobilizasyon işlemi yapılması planlanır (42).

Mobilizasyon süreci genellikle granülosit koloni stimüle edici faktörlerle (G-CSF) ya da kemoterapötik ilaçlar ile stimüle edilir. G-CSF, mobilizasyon sürecinde en yaygın kullanılan ajandır. G-CSF'nin uygulanmasından sonra, periferik kanda CD34+ hücre sayısı 4-5 gün içinde zirveye ulaşır (43). Kök hücrelerin proliferasyonunu artırır, stromal hücrelerden daha kolay ayrılmasını sağlar ve periferik kana geçişini stimüle eder (44).

Kemoterapötik ajanlar kemik iliği mikro çevresinde değişikliklere neden olarak kök hücre mobilizasyonunu artırır. Kemoterapi sonrası G-CSF ile mobilizasyon etkinliği artırılabilir ve kök hücre mobilizasyonu 10-14 gün sonra zirveye ulaşır (37). Bu süreç için en sık kullanılan kemoterapötik ilaç siklofosfamiddir.

Normal koşullarda beyaz kan hücrelerinin %0,05'ten azı CD34+ hücrelerden oluşur. Uygulanan kemoterapiler ve G-CSF ile bu oran %6'ya kadar çekilebilir. Allojenik nakillerde genellikle G-CSF tercih edilmektedir (45).

Periferik kana mobilize olan hücreler aferez işlemi ile toplanır. Aferez işlemi kök hücre mobilizasyonunun zirveye ulaştığı aralıkta yapılır. Hastanın yaşı, kemik iliği rezervi, kullanılan ilaçlar ve dozları, mobilizasyon zamanı gibi etmenler işlemin başarısını belirler.

4.11. Yaş ve Nakil İlişkisi

Miyeloma karşı geliştirilen tedaviler, iyileştirilen nakil sonrası bakım prensipleri, toksisite ve komorbidite yönetimlerindeki gelişmeler ile yaşlı popülasyondaki otolog kök hücre nakli uygulamasının daha fazla tercih edilmesini sağlamıştır (46).

2021 yılında yapılan bir çalışmada 65 yaş ve üzeri hastalar ile karşılaştırma yapılmış olup, nötrofil engraftmanı <65 yaşta 11 gün, 65 yaş ve üstünde 12 gün bulunmuş olup, trombosit engraftmanları arasında farklılık görülmemiştir (47). 2020 yılında yapılan ve 70 yaş üstü ve altı MM'li hastaları karşılaştıran bir çalışmada; 70 yaş üstü hastaların daha yüksek ISS-II ve ISS-III oranlarının olduğu ve yüksek riskli anomaliliklerin benzer oranda olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada 70 yaş üstü ve altı gruplarda nötrofil engraftman süresi her iki grupta da medyan süre 11 gün olarak görülmüş ve yanıt oranları da benzer olarak saptanmıştır (48). 2011'de 65 yaş üstü ve 60-65 yaş aralığındaki otolog nakil yapılan MM'li hastalar üzerindeki bir çalışmada nötrofil ve trombosit engraftman sürelerinde anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (49). 2016 yılında yapılan ve 70 yaş üstü ve altı MM hastalarında yapılan otolog kök hücre nakli sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada nötrofil engraftmanına kadar geçen süre 14 gün

trombosit engraftmanına kadar geçen süre 15 gün olarak görülmüş olup tam doz melfalan ya da azaltılmış doz melfalan alan hastalarda ve 70 yaş üstü-altı hasta gruplarında farklılık görülmemiştir (50).

2003 yılında yapılan bir çalışmaya dahil edilen hastalar 55-60-65 yaş aralıklarına bölünerek değerlendirilmiş; nakil sonuçlarında yaşa göre değerlendirmenin benzer olduğu görülmüş, ortalama trombosit engraftman süresinin 17 gün, ortalama nötrofil engraftman süresininse 16 gün olduğu, tanı anındaki düşük $\beta 2$ mikroglobülinin progresyonsuz sağ kalım üzerinde olumlu etkisi olduğu görülmüştür (51).

2003 yılında yayınlanan bir çalışmada 60 yaş üstü ve altı hastalarda nakil sonrası 100. gün yanıtları değerlendirilmiş olup gruplar arasında tam yanıt (CR) oranlarında farklılık olmadığı, 3 yıllık izlemde ise nüks ve progresyon insidansının da anlamlı farklılık göstermediği görülmüş (52).

Genel hayatta kalma oranlarında ana faktör sitogenetik ve $\beta 2$ mikroglobulin seviyeleri olup yaş tek başına biyolojik olumsuz kriter olarak görülmüyor ve dışlama kriteri olarak kullanılmıyor (53).

4.12. Yanıt Değerlendirme

MM'de yanıt değerlendirmesi nakil sonrası 100. gün laboratuvar değerlendirmesi ile yapılır. Protein elektroforezi veya immünfiksasyon veya her ikisi yoluyla serum ve idrar monoklonal protein konsantrasyonlarının değerlendirilmesine dayanır. Yanıt değerlendirmesinde IMWG'nin 2016'da belirlediği kriterler esas alınır (25). Bu kriterler; (54)

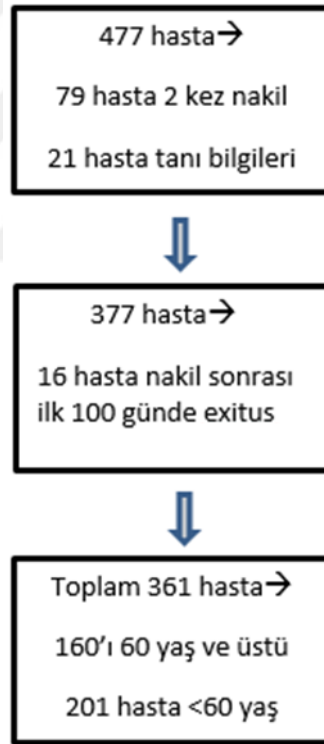
Tablo 4. IMWG yanıt değerlendirme kriterleri

Sıkı Tam Yanıt (Scr-sTY)	Tam yanıt kriterlerine ek olarak normal hafif zincir oranı ve immüno kimyasal veya immünfloresan olarak kemik iliğinde klonal hücre bulunmaması
Tam Yanıt (CR-TY)	Serum ve idrarda negatif immünfiksasyon, yumuşak doku plazmasitomlarının kaybolması ve kemik iliğinde plazma hücrelerinin <%5 olması
Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR-ÇİKY)	Serum ve idrar M-proteini immünfiksasyonla saptanabilir ama elektroforezde saptanamaz ya da serum M-proteinlerinde >%90 azalma ve M-protein düzeyinin <100 mg/24 saat olması
Parsiyel Yanıt (PR-PY)	Serum M-proteininde >%50 azalma ve 24 saatlik idrar M-proteininde >%90 azalma ve <200mg/24 saate azalma, Serum ve idrar M-proteini ölçülemiyorsa, M-protein kriterleri yerine ilgili ve etkilenmemiş FLC seviyeleri arasındaki farkta >%50 azalma, Serum ve idrar M-proteini ölçülemiyorsa ve serum serbest hafif zincirleri de ölçülemiyorsa, başlangıçtaki kemik iliği plazma hücre yüzdesinin >%30 olması şartıyla, M-proteini yerine plazma hücrelerinde >%50 azalma, Başlangıçta plazmasitom mevcutsa boyutlarında >%50 azalma gerekir.
Stabil Hastalık (SD-SH)	CR, VGPR, PR ve progresif hastalık kriterlerini karşılamaması durumu
Progresif Hastalık (PD-PH)	Belirtilen kriterlerde en az > %25 artış olması; Serum M bileşenleri (mutlak artış > 0,5 g/dL olmalıdır), İdrar M bileşenleri (mutlak artış > 200 mg/24 saat olmalıdır), Serum ve idrar M-protein düzeyi olmayan hastalarda; FLC seviyeleri arasındaki Mutlak artışın > 10 mg/dL olması, Kemik iliği plazma hücre yüzdesi > %10 olmalıdır, Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının kesin gelişimi veya mevcut kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda kesin artış, Hiperkalsemi gelişimi; düzeltilmiş serum kalsiyumu > 11,5 mg/dL
Relaps	Serum veya idrar elektroforezde M-proteinlerin gösterilmesi veya yeni plazmasitom oluşumu veya CRAB bulguları
Tam Yanıttan Relaps:	Serum veya idrar M-proteininin immünfiksasyon veya elektroforez yoluyla yeniden ortaya çıkması Kemik iliğinde >%5 plazma hücresi gelişimi Plazmasitom, litik kemik lezyonun veya hiperkalseminin oluşması.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamızda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre MM tanısı alan Ocak 2012 ile Aralık 2023 tarihleri arasında otolog periferik kök hücre nakli yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi ve takipleri merkezimizde devam eden 477 hasta dahil edildi ve hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. 79 hasta 2 kez nakil olması nedeni ile 21 hastanın ise tanılarının dış merkezde olup eksik bilgi içermesi nedeni ile veri tabanımızdan çıkarıldı. 377 hastadan 16'sı nakil sonrası ilk 100 gün içinde exitus olması nedeni ile yanıt değerlendirmesine alınamadı. Toplamda 361 hasta incelenmiş olup bu hastalardan 160'ı 60 yaş ve üzeri olup 201'i 60 yaşın altındadır. (Şekil 1)



Şekil 1. Katılımcı şeması

Hastaların 18 yaşından büyük olması, tanı ve takibinde yeterli laboratuvar, görüntüleme bilgilerinin olması gözetildi. IMWG kılavuzunda belirtildiği gibi hastaların yanıt değerlendirmesi yapıldı.

Birden fazla otolog periferik kök hücre nakli yapılan hastalar ve 18 yaşının altındaki hastalar çalışmanın dışında tutuldu. Klinik, laboratuvar, kemik iliği ve radyolojik değerlendirmede;

- Hastanın yaşı, cinsiyeti ve paraprotein tipleri,
- Tanı tarihi, nakil tarihi, ölen hastalarda ölüm tarihi ve nedeni
- Tanı anındaki sitogenetik özellikleri ve laboratuvar değerleri (beta2 mikroglobulin, albümin, kreatinin, hemoglobin, laktat dehidrogenaz, serum serbest kappa/lambda oranı)
- Ekstramedüller hastalık varlığı
- Başvurudaki ISS ve R-ISS evreleri
- Nakledilen kök hücre miktarı
- Nakil sonrası 100. gün yanıtı
- Nakil sonrasındaki engraftman durumu ve engraftman süreleri
- Relaps olan hastalarda, relaps tarihi

Relaps geçiren hastalarda progresyonsuz sağ kalım, OKHN tarihinden relaps tarihine ya da herhangi bir sebeple ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Ölen hastaların ölüm tarihi ve ölüm nedenleri, hayatta olan hastaların ise son kontrol tarihleri kaydedildi. Genel sağ kalım değerlendirilirken, ölen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen süre, yaşayan hastalarda ise son kontrol tarihine kadar geçen süre dikkate alındı.

5.2. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz için SPSS programının 29.0.2 versiyonu kullanıldı. Hasta gruplarının demografik özellikleri, hastalığa ait özellikler ve tedavi yanıtlarının karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve T testi kullanıldı. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier metodu kullanılarak yapıldı. %95 güven aralığında HR hesabı Cox regresyon modeli kullanılarak yapıldı. P değeri <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Demorafik Bulgular:

Çalışmamızda MM tanılı OKHN yapılan 361 hasta incelendiğinde hastalardan 201'i erkek, 160'ı kadındı. Tüm hastaların da 201'i 60 yaş altındayken 160 'ı 60 yaş ve üzerinde olup grubun median yaşı 58'di. 60 yaş altı grupta median yaş 53 olup, maksimum yaş 59 minimum ise 29'dur. 60 yaş ve üstü grubun median yaşı 64 olup maksimum yaş 74 olarak görüldü.

Laboratuvar Değerleri:

Paraprotein alt tipleri incelendiğinde hastaların %33'ünde IgG Kappa tipi, %17,5'inde IgG Lambda tipi, %18'inde Kappa tipi, %12'sinde Lambda tipi MM, %9,7'sinde IgA Kappa ve %6,9'unda IgA Lambda görülmüş olup, geri kalan hastalarda non-sekratuar ve IgD tipi görülmüştür. Yaşa göre karşılaştırıldığında 60 yaş üstü ve altı grupta alt grup dağılımlarında anlamlı sonuç elde edilmemiştir (p=0,233).

Tablo 5. Paraprotein Alt Tipleri Dağılımı

Paraprotein Alt Tipleri ve Yüzdeleri	60 Yaş Altı	60 Yaş ve Üstü	Toplam Sayı
IgG Kappa (33%)	66	51	119
Kappa Tipi (18%)	35	30	65
IgG Lambda (17,50%)	34	29	63
Lambda Tipi (12%)	19	25	44
IgA Kappa (9,70%)	26	9	35
IgA Lambda (6,90%)	12	13	25
Diğerleri (2,90%)	9	3	12

R-ISS ve EMD:

60 yaş altı ile 60 yaş ve üstü grubun R-ISS evrelerini karşılaştırdığımızda her iki grupta da en çok R-ISS 2 görüldü ve her iki yaş grubu arasında da R-ISS dağılımları açısından anlamlı sonuç bulunmadı(p=0,141). Aynı şekilde yaş gruplarında EMD varlığının dağılımına baktığımızda hastaların büyük çoğunluğunda EMD görülmediği ve her iki yaş grubu arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0,726).

Yüksek riskli sitogenetik özellik varlığını her iki yaş grubu için karşılaştırdığımızda $p=0,470$ olup istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Nakledilen Kök Hücre Sayısı

Hastalara ortalama nakledilen CD34+ hücre sayısı $4,58.10^6$ olarak görüldü. 60 yaş altı grupta median hücre sayısı $4,6.10^6$ olup minimum $2,9.10^6$ maksimum $13,7.10^6$. 60 yaş üstü gruptaysa median nakledilen hücre sayısı $4,58.10^6$ olup minimum $2,30.10^6$ maksimum $13,72.10^6$ 'dır. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde $p=0,374$ olup yaş grupları arasında anlamlı farklılık yoktur.

Nakil Sonrası Sonuçlar:

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara baktığımızda, hastaların yaklaşık %82,8'inin sonuçlarının TY veya ÇİKY olduğunu gördük. Nakil sonrası sonuçları yaş gruplarına göre karşılaştırdığımızda ise gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlanmadı ($p=0,238$)

Nakil sonrası 100. gün yanıtlarını kendi içinde ÇİKY ve TY bir grup, KY, SH ve PH olarak ikiye ayırıp 60 yaş altı ve üstü yaş grubuna göre yanıtları değerlendirdiğimizde de gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,124$).

Tablo 6. Yaşa Göre Genel Özelliklerin Dağılımı

	<60 yaş (n: 201) (%)	≥60 yaş (n: 160) (%)	P
Median Yaş	53	64	
R-ISS			0,141
R-ISS 1	54 (%26,9)	33 (%20,6)	
R-ISS 2	113 (%56,2)	88 (%55,0)	
R-ISS 3	34 (%16,9)	39 (%24,4)	
EMD			0,769
Yok	139 (%69,2)	113 (%70,6)	
Var	62 (%30,8)	47 (%29,4)	
Nakil Sonrası 100.gün Yanıtı			0,238
CR	104 (%51,7)	100 (%62,5)	0,041
VGPR	57 (%28,4)	38 (%23,8)	0,320
PR	24 (%11,9)	12 (%7,5)	0,162
SD	6 (%3)	2 (%1,3)	0,266
PD	10 (%5)	8 (%5)	0,991
VGPR'a Göre Yanıt Ayrımı			0,124
≥ VGPR	161 (%80,1)	138 (%86,3)	
<VGPR	40 (%19,9)	22 (%13,8)	
Nakledilen Medyan CD34+ Sayısı	4,6.10 ⁶	4,58.10 ⁶	0,374
Yüksek Riskli Sitogenetik Varlığı			0,470
Yok	183 (%91)	149 (%93,1)	
Var	18 (%9)	11 (%6,9)	

EMD: eksta medüller hastalık, CR: tam yanıt, VGPR: çok iyi yanıt, PR: kısmi yanıt, SD: stabil hastalık, PD: progresif hastalık

Nakil Sonrası Takip Sonuçları:

Çalışmamızda OKHN yapılan MM tanılı hastalar incelendiğinde, hem 60 yaş altı hem de 60 yaş ve üstü grupta nötrofil engraftmanı için geçen median süre 11 gün olarak görüldü. 60 yaş altı grupta minimum nötrofil engraftman süresi 9 gün, maksimum 24 gün iken, 60 yaş ve üstü grupta minimum engraftman süresi 6 gün maksimum engraftman süresi 17 gün olarak görüldü (p=0,122)

Tablo 7. Nötrofil Engraftman Süresi (gün)

	N	Median	Minimum	Maksimum
60 Yaş Altı	201	11	9	24
60 Yaş ve Üzeri	160	11	6	17
Toplam	361	11	6	24

Trombosit engraftman durumuna bakıldığında her iki grupta da 1'er tane hastada trombosit engraftmanının gerçekleşmediği görüldü. 60 yaş altı ve üstü grubun her ikisinde median trombosit engraftman süresi 12 gün olarak geldi. 60 yaş altında minimum süre 8 gün, maksimum süre 28 gün iken, 60 yaş ve üzeri grupta minimum süre 5 gün maksimum süre 28 gün olarak görüldü. (p=0,231)

Tablo 8. Trombosit Engraftman Süresi (gün)

	N	Median	Minimum	Maksimum
60 yaş altı	199	12	8	28
60 yaş ve üzeri	160	12	5	24
Toplam	359	12	5	28

Ölüm Oranları ve Nedenleri:

Hastaların exitus oranlarına baktığımızda 361 hastanın 237'si sağ olarak görüldü. Yaşa göre gruplandığımızda ise 60 yaş altında exitus oranı %35,3 iken, 60 yaş ve üzerinde %33,1 olarak görüldü. İki grup arasında sağ kalım açısından bakıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,662).

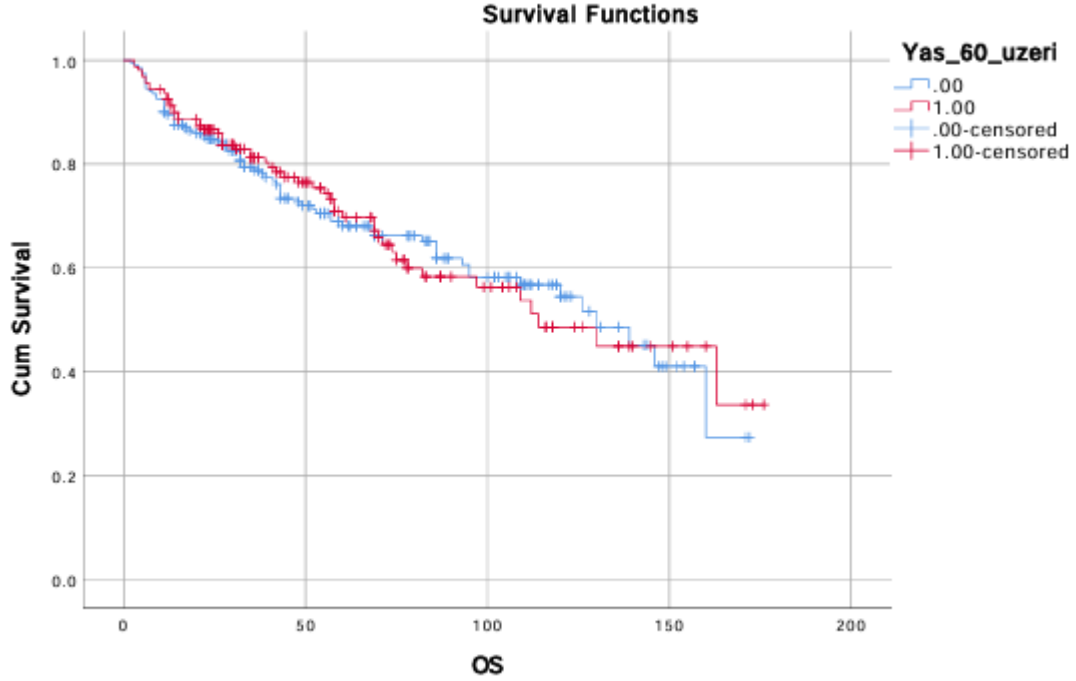
Hastaların ölüm nedenlerine baktığımızda en sık nedenin septik şok olduğunu gördük. Bunu progresyon, pnömoni ve solunum yetmezliği takip ediyordu.

Tablo 9. Yaşa Göre Ölüm Oranları

	60 Yaş Altı	60 Yaş ve Üstü
Ölüm	35,30%	33,10%
Yaşayanlar	64,70%	66,90%

Genel Sağ Kalım:

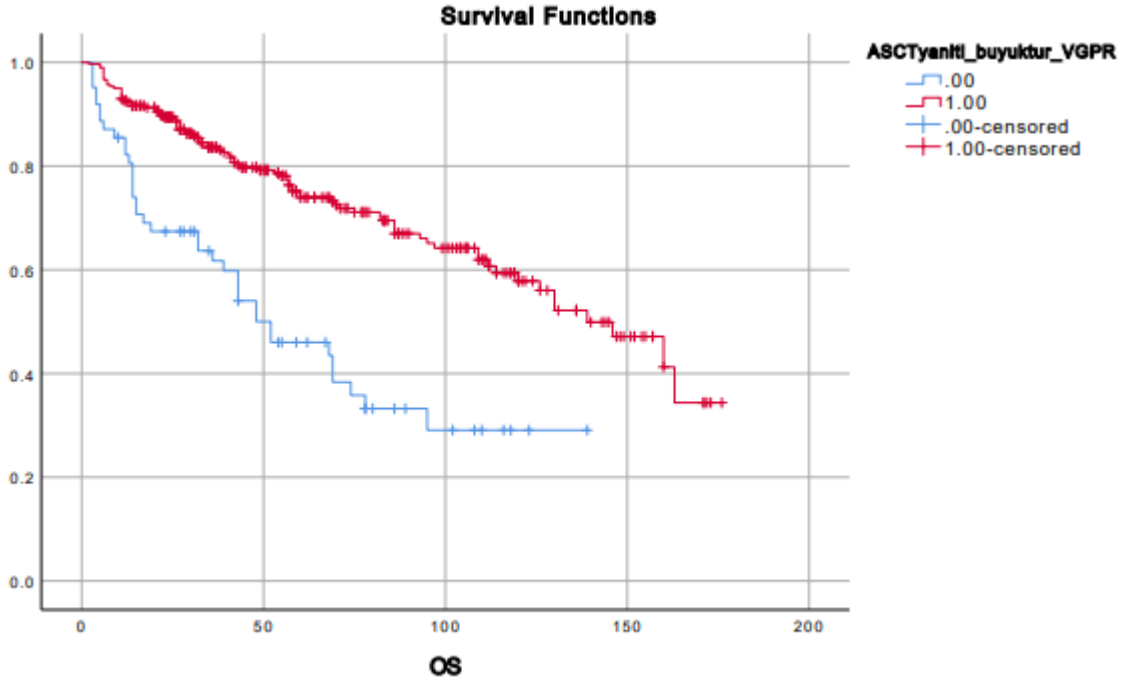
Hastaların genel sağ kalımına baktığımızda 60 yaş altında median 130 ay (%95 Güven aralığında 102.98-157.01). 60 yaş ve üstünde median 114 ay (%95 Güven aralığında 78.89-149.10). Grupların istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda $p=0.924$ olarak görüldü.



Şekil 2. 60 yaş altı ve üstü grubun genel sağ kalım (ay) ilişkisi

Evre gruplarından R-ISS'yi bir grup, R-ISS 2 ve 3'ü bir grup olarak ele aldığımızda, R-ISS 1 median OS 139 ay (%95 Güven aralığında**). R-ISS 2 ve 3'ün OS 126 ay (%95 Güven aralığında 92.39-159.60). Gruplar arasında istatistiksel oran $p=0.083$.

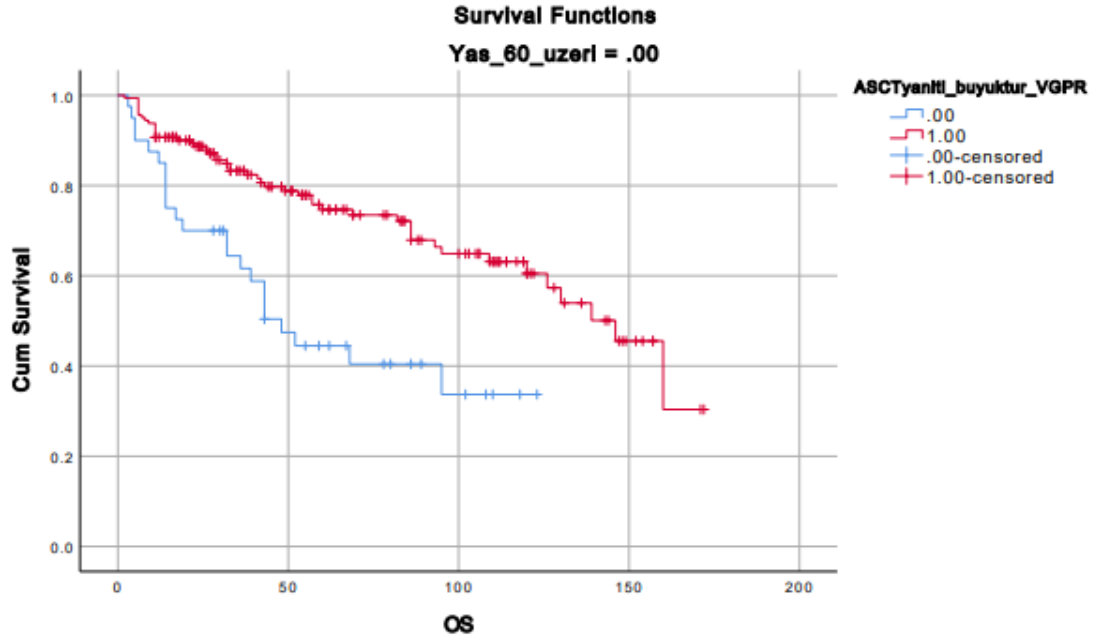
Nakil sonrası 100. gün yanıtlarını kendi içinde ÇİKY ve TY bir grup, KY, SH ve PH bir grup olarak değerlendirdiğimizde, ÇİKY ve TY grubunun genel sağ kalım 139 ay (%95 Güven aralığında 115.38-162.62) diğer grubun ise 52 ay (%95 Güven aralığında 28.60-75.39). $P<0.001$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



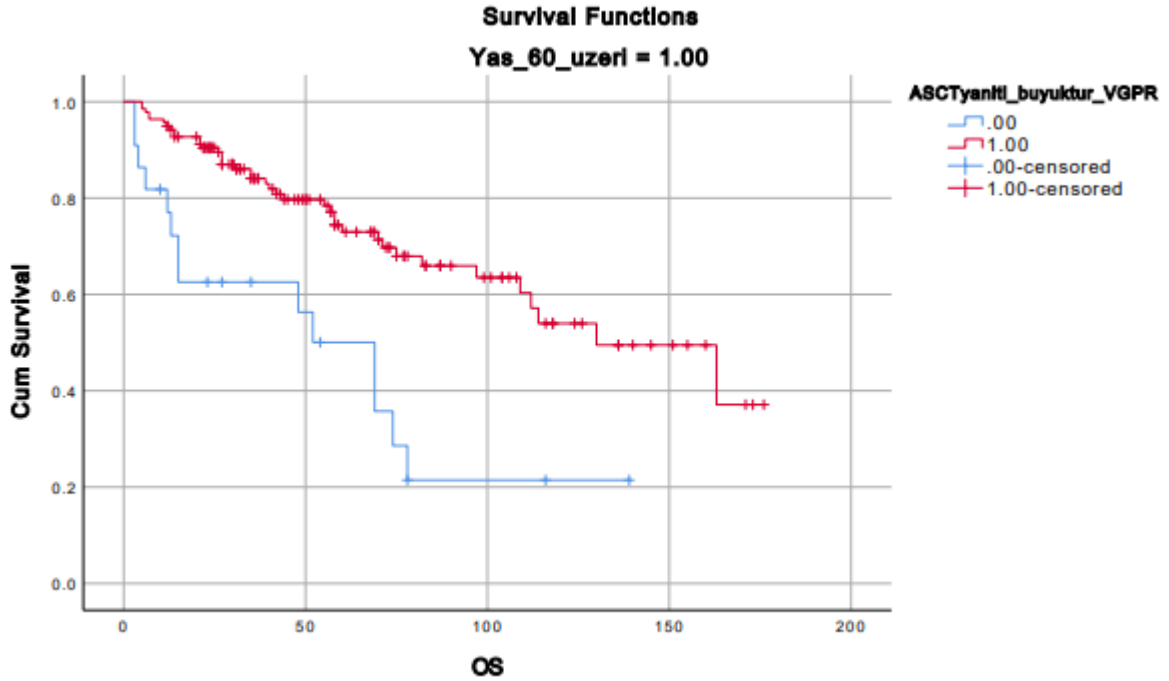
Şekil 3. Nakil sonrası 100.gün yanıtı $\geq$ VGPR olanların ve $<$ VGPR yanıtının OS (ay) ilişkisi

EMD olamaması durumunda genel ağ kalım 130 ay (%95 Güven aralığında 106.27-153.72), EMD varlığında ise median değer saptanamamıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p=0,769$)

60 yaş altı grubu ÇİKY yanıtına göre değerlendirdiğimizde; 60 yaş altında $<$ ÇİKY yanıtı olan hastalarda median genel sağ kalım 48 ay (%95 Güven aralığında 33.40-62.59), $\geq$ ÇİKY grubunda 146 ay (%95 Güven aralığında 126.72-165.27) olup 60 yaş ve üzeri grubun $<$ ÇİKY yanıtı olanlarda median genel sağ kalım 69 ay (%95 Güven aralığında 45.22-92.77), $\geq$ ÇİKY grubunda ise 130 ay (%95 Güven aralığında 91.57-168.42) olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).



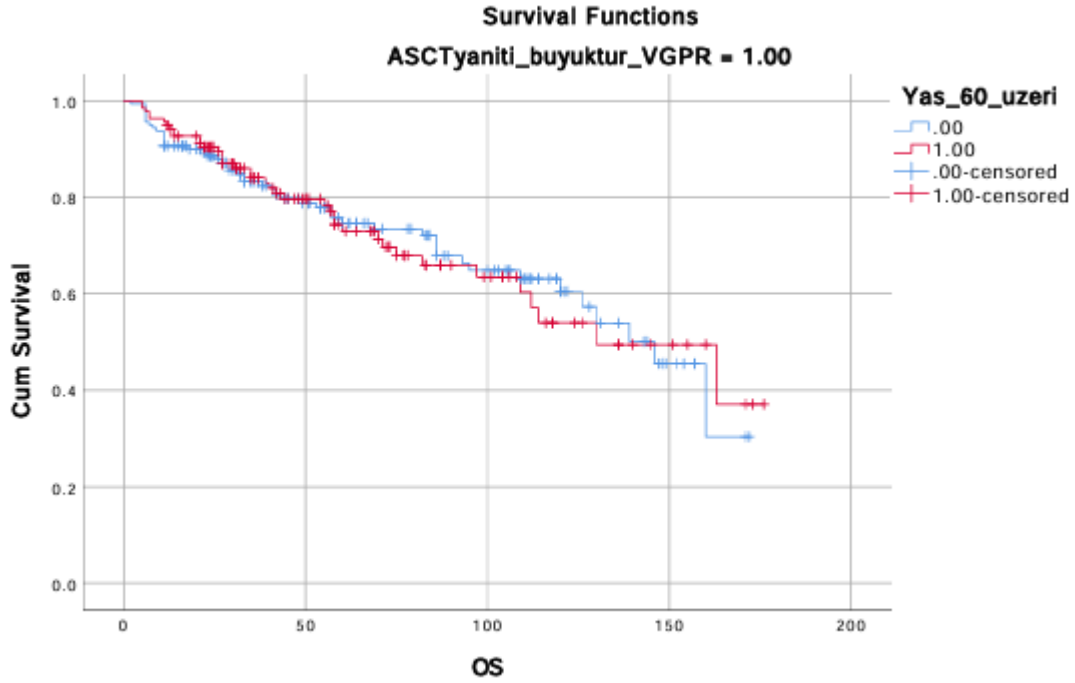
Şekil 4. 60 yaş altı grubun nakil sonrası yanıtının ($\geq$ ÇİKY ve $<$ ÇİKY) genel sağ kalım (ay ilişkisi)



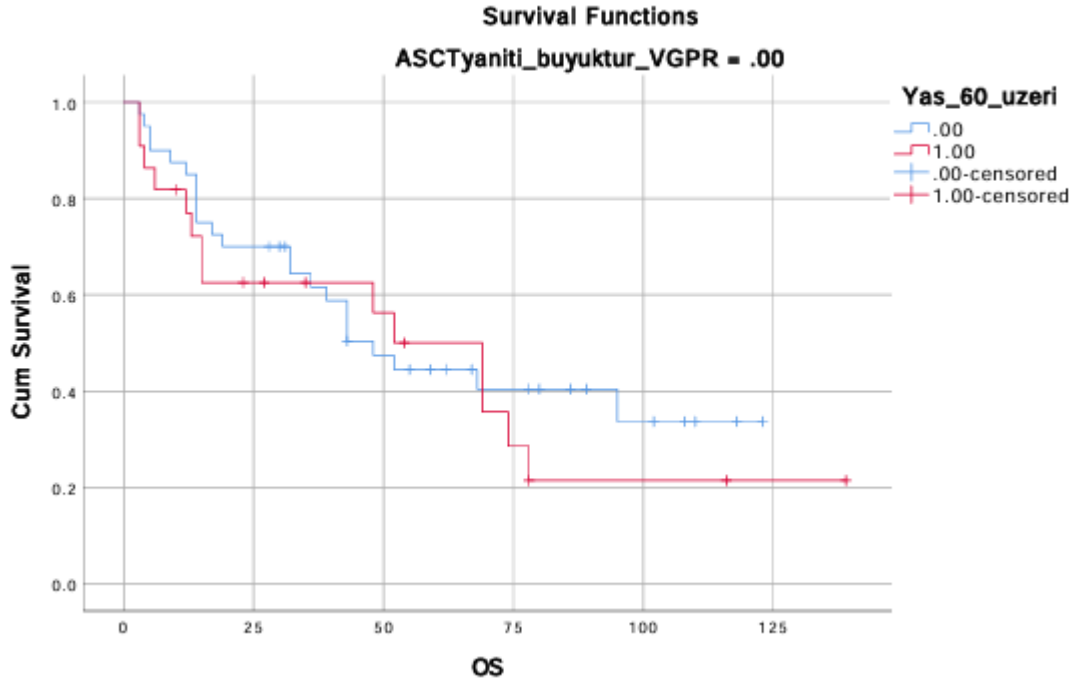
Şekil 5. 60 yaş ve üstü grubun nakil sonrası yanıtının ($\geq$ ÇİKY ve $<$ ÇİKY) genel sağ kalım (ay ilişkisi)

Nakil 100.gün ÇİKY yanıtına göre hastaları ayırıp 60 yaş altı ve 60 yaş üstünü değerlendirdiğimizde; $<$ ÇİKY yanıtı olan 60 yaş altı hastaların median genel sağ kalım 48 ay (%95 Güven aralığı 33.40- 62.57) , 60 yaş ve üstünde ise 69 ay (%95 Güven aralığı 45.22-

92.77). ÇİKY ve TY olarak grupladığımız grupta ise 60 yaş altı median genel sağ kalım 146 ay (%95 Güven aralığı 126.72-165.27), 60 yaş ve üstü grupta ise median genel sağ kalım 130 ay (%95 Güven aralığı 91.57-168.42) olup $p=0.726$. istatıksel olarak değerlendirmede farklılık olası bize yaş gruplarında yanıtı göre genel sağ kalım(GSK) için fark olmadığını belirtiyor.



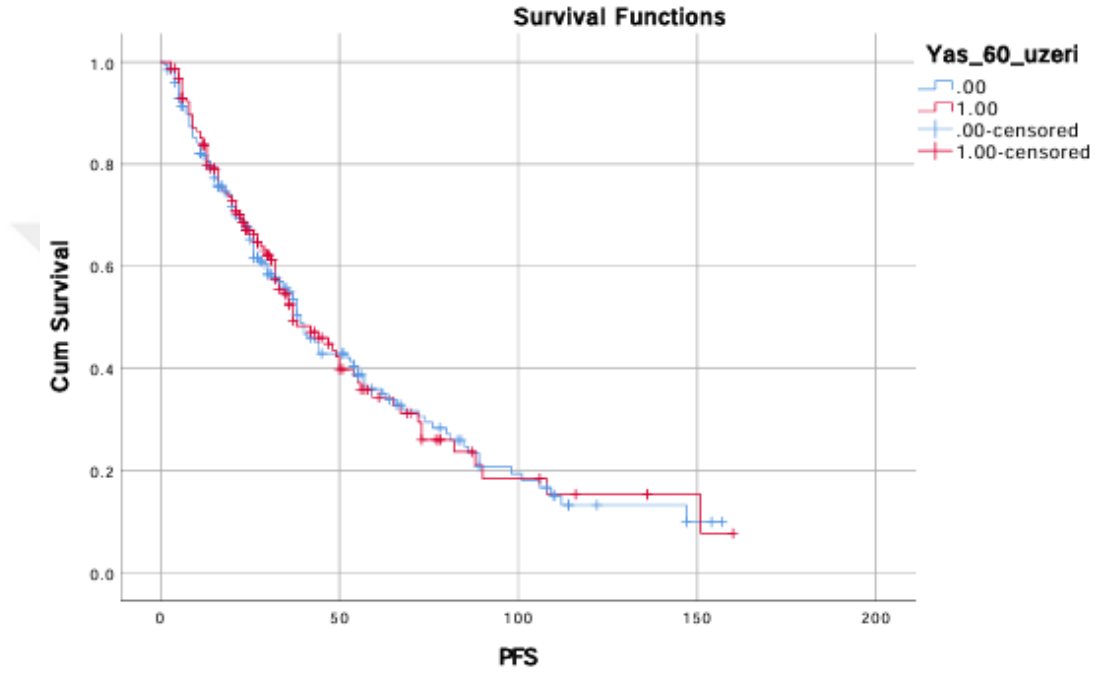
Şekil 6. Nakil sonrası yanıtı $\geq$ ÇİKY hastaların 60 yaş altı ve üstü hastaların GSK (ay) ilişkisi



Şekil 7. Nakil sonrası yanıtı $<$ ÇİKY olan 60 yaş altı ve üstü hastaların GSK (ay) ilişkisi

Progresyonsuz Sağ Kalım:

Hastaların progresyonsuz sağ kalımlarının (PSK) yaşa göre incelediğimizde 60 yaş altı grubun PSK median 39 ay (%95 Güvenlik aralığı 32,96-45.03), 60 yaş ve üzeri grubun ise median 37 ay (%95 Güvenlik aralığı 25,42-48,57) olup $p=0,948$ 'dir.

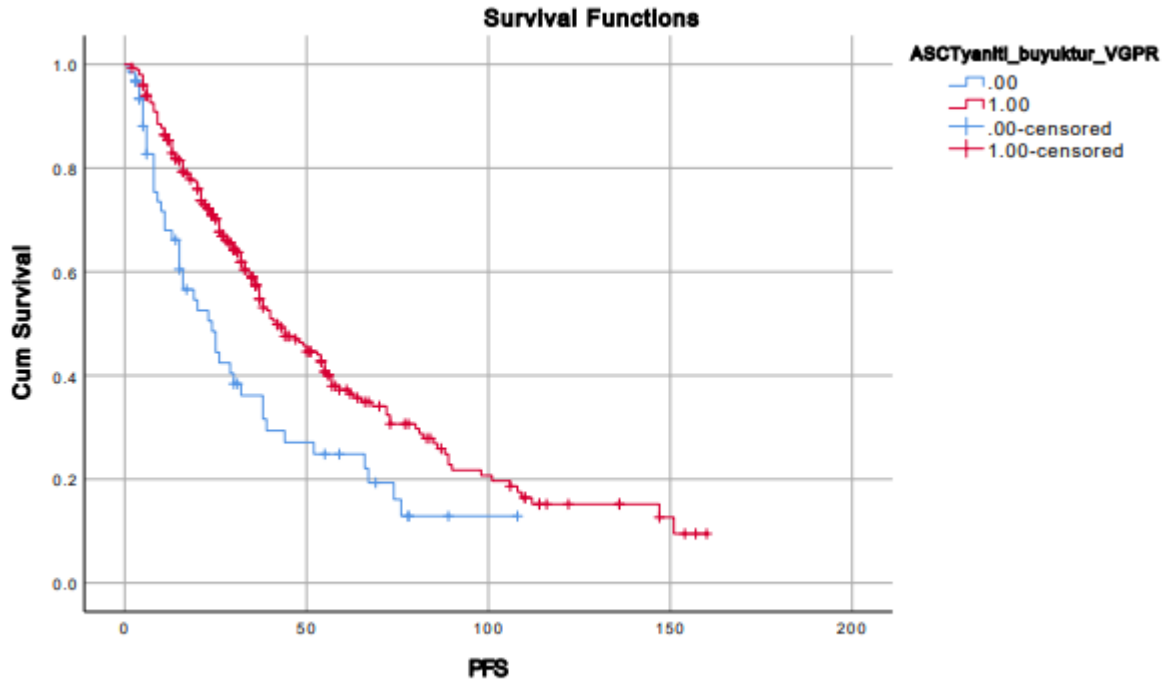


Şekil 8. 60 yaş altı ve üstü grubun PSK (ay) ilişkisi

Evrelemeye göre incelediğimizde ise R-ISS1'in median PSK 50 ay (%95 Güven aralığı 35.62-64.72), R-ISS 2 ve 3 grubunda ise median PSK 37 ay (%95 Güven aralığı 32.26-41.74) olup $p=0,136$.

ÇİKY ve TY yanıtı bir grup, diğer nakil yanıtlarını bir grup olarak değerlendirerek baktığımızda <ÇİKY yanıtta median PSK 24 ay (%95 Güven aralığı 14.00-33.99) olup,

ÇİKY ve TY grubunda ise median PSK 42 ay (%95 Güven aralığı 34.88-49.11). $P=0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

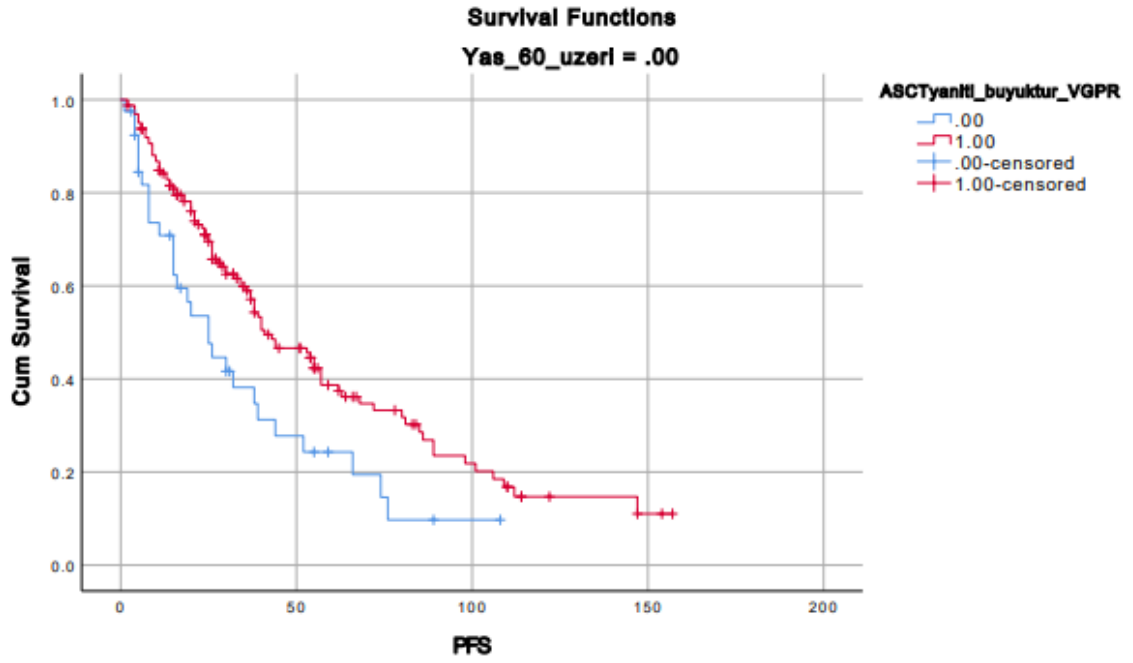


Şekil 9. Nakil sonrası yanıtı $\geq$ ÇİKY ve $<$ ÇİKY olan grupların PSK (ay) ilişkisi

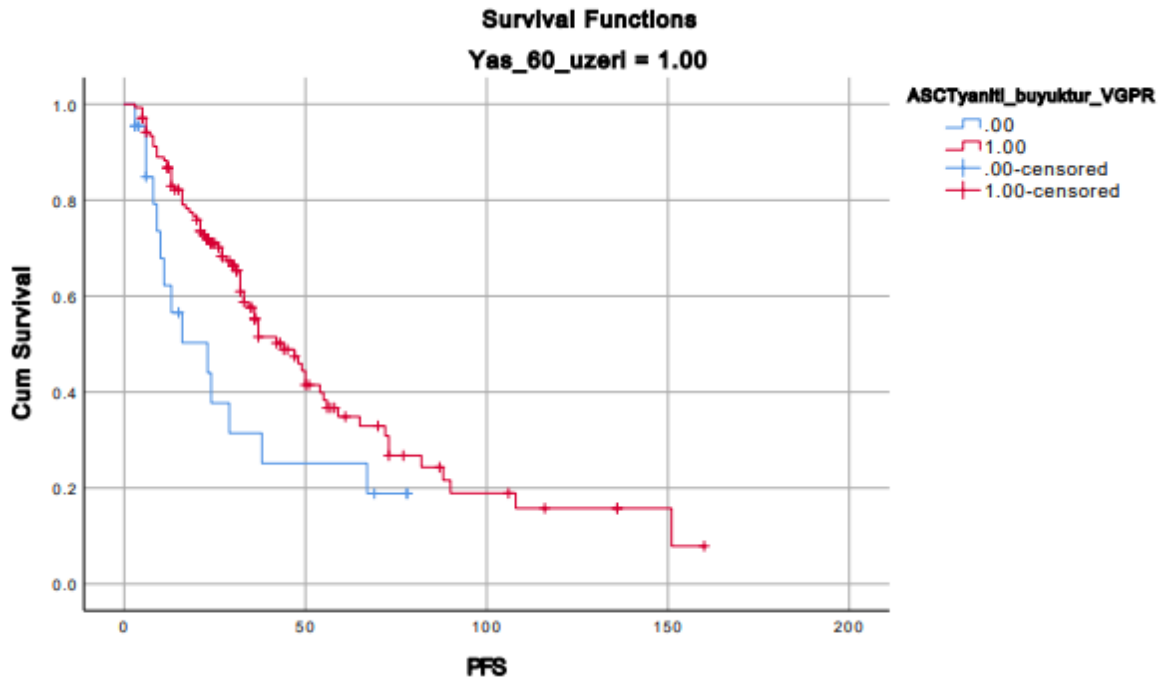
TY yanıtta median PSK 40 ay, ÇİKY 42 ay, PY 24 ay, SH 15 ay ve PH'de ise 26 ay olarak görülmüştür. $P=0,018$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

EMD olan hastalarda median PSK 37 ay (%95 Güven aralığı 29.39-44.60) EMD olamayanlarda ise 60 ay (%95 Güven aralığı 36.63-47.36) olup $p=0.421$.

60 yaş altında nakil 100.gün yanıtı $<$ ÇİKY olan grubun median PSK 25 ay (%95 Güven aralığı 15.32-34.67) 60 yaş ve üstü grubun ise 23 ay (%95 Güven aralığı 4.31-41.68) olarak görüldü. TY ve ÇİKY yanıtı olan 60 yaş hastaların median PSK'si 41 ay (%95 Güven aralığı 19.16- 52.83), 60 yaş ve üzerinde ise 44 ay (%95 Güven aralığı 25.42-48.57). $P<0,001$ olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

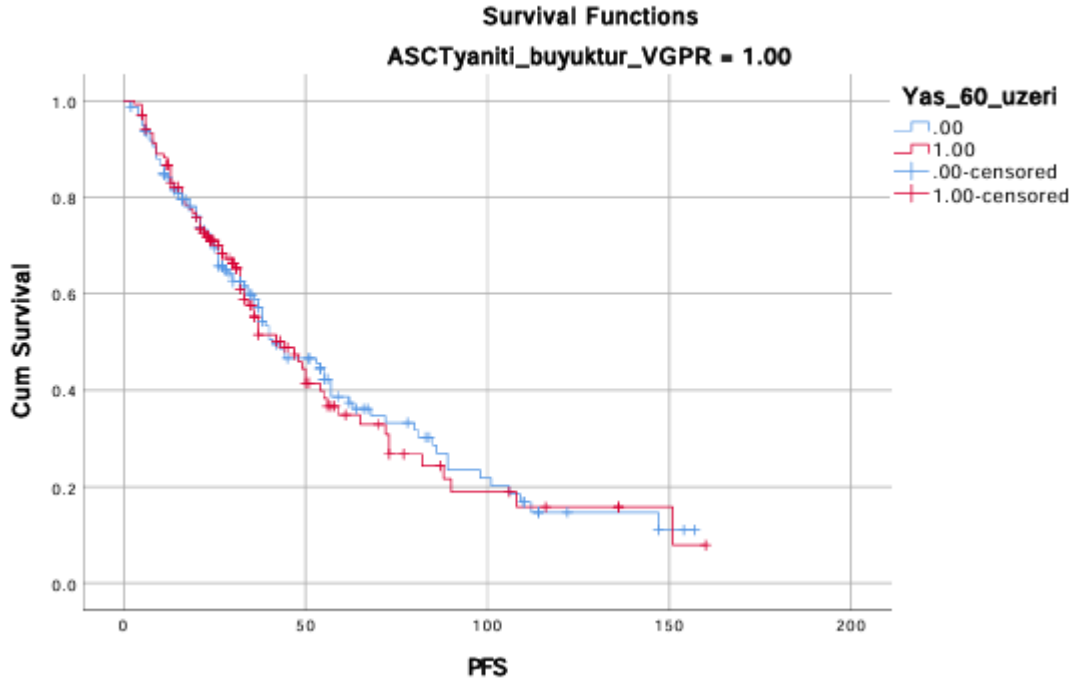


Şekil 10. 60 yaş altı grubun nakil sonrası yanıtın ($\geq$ ÇİKY ve $<$ ÇİKY) PSK (ay) ilişkisi

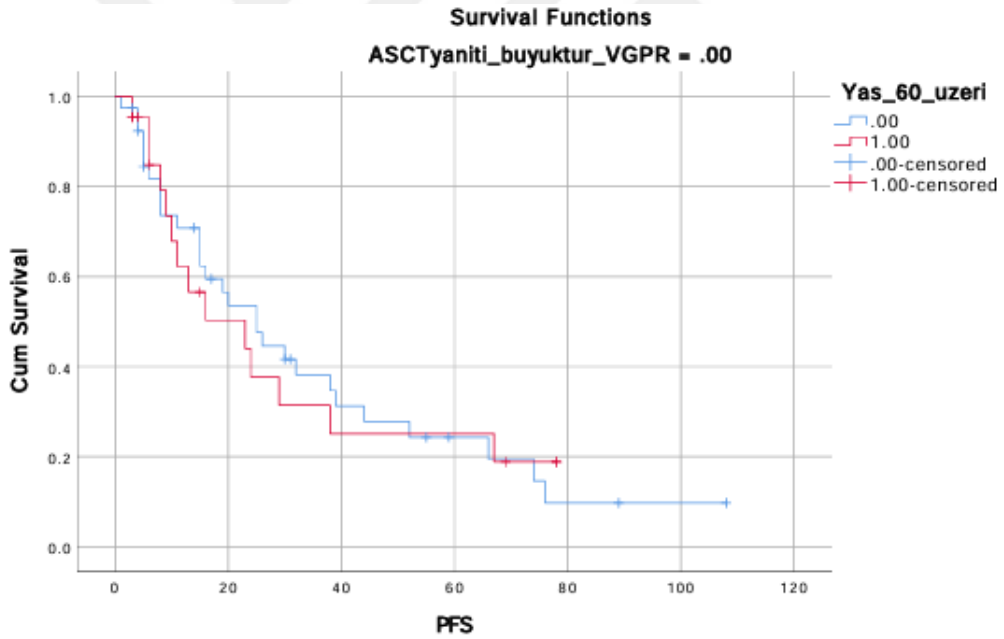


Şekil 11. 60 yaş ve üstü grubun nakil sonrası yanıtın ($\geq$ ÇİKY ve $<$ ÇİKY) PSK (ay) ilişkisi

Nakil 100.gün yanıtı $<$ ÇİKY olan hastalardan 60 yaş altındakilerin PSK 25 ay (%95 Güven aralığı 15.32-34.67), 60 yaş ve üstündeki grubun ise 23 ay (%95 Güven aralığı 4.31-41.68). TY ve ÇİKY beraber değerlendirilen grupta 60 yaş altında PSK 41 ay (%95 Güven aralığı 29.16-52.83), 60 yaş ve üstü grupta 42 ay (%95 Güven aralığı 32.88-49.14). $P=0,837$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 12. Nakil sonrası yanıtı $\geq$ ÇİKY olan 60 yaş altı ve üstü hastaların PSK (ay) ilişkisi



Şekil 13. Nakil sonrası yanıtı <ÇİKY olan 60 yaş altı ve üstü hastaların PSK (ay) ilişkisi

Genel sağ kalıma bakıldığında nakil sonrası 100.gün yanıtlarının GKS'ya etkili olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük ($p < 0,01$). Kısmi yanıt ve daha altında yanıt alan hastalarda ölüm oranı daha yüksek bulundu. R-ISS ve EMD hastalık durumu incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p > 0,05$).

PSK'ye etki eden faktörler incelendiğinde Nakil sonrası 100.gün sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup ($p<0,01$), yaşa göre değerlendirildiğinde ise yaştan bağımsız olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Diğer prognostik faktörler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hem genel sağ kalım, hem de progresyonsuz sağ kalım açısından R-ISS, ≥ 60 yaş, EMD ve $\geq$ ÇİKY etkenleri incelendiğinde nakil sonrası $\geq$ ÇİKY yanıtın genel sağ kalım için risk oranı 0,568, progresyonsuz sağ kalım için risk oranı 0,366 olup her iki sonuçta da $p<0,001$ olarak görülmüştür.



7. TARTIŞMA

MM tedavisindeki gelişmeler gün geçtikçe artarak devam ediyor. Gerek immünomodülatör ilaçların kullanımı, gerek periferik otolog kök hücre naklindeki gelişimlerle beraber, miyelom hastalarında yüz güldürücü sonuçlar artmıştır (55). Günümüzde kabul gören standart tedavi otolog kök hücre nakline uygun hastalarda, indüksiyon tedavisinin ardından yüksek doz kemoterapi ile otolog kök hücre nakli ve ardından idame tedavisidir (56). Güncel ilaçların kullanımı ile ve otolog kök hücre nakli ile beraber miyelomlu hastaların sağ kalımı iyileşmiştir. Bu çalışmanın amacı yaşlı hasta grubunda (>60 yaş) otolog kök hücre naklinin uygulanabilirliği ve genç hasta grubu ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar doğuracağını ortaya koymaktı.

MM'li hastalarda otolog kök hücre nakline uygunluk açısından incelenen faktörlerden biri de yaştır. Genel bağlamda bakıldığında ileri yaş kötü prognostik bir faktör olarak değerlendirilmekle beraber performans durumu, komorbidite durumu gibi de pek çok etken de değerlendirilerek ileri yaştaki hastalara otolog kök hücre nakli uygulanabilmektedir (57).

Yapılan çok ülkeli geniş bir çalışmada otolog periferik kök hücre nakli komorbidite skoru ve performans skoru gözetilerek seçilmiş hastalarda güvenli ve etkili olduğunu ve MM'li ileri yaşlı hastalarda uzun sağ kalımdan sorumlu olabileceği de gösterilmiştir (58).

MM tanılı hastalarda otolog nakil için yaş sınırı her ne kadar 65 yaş ve altı olarak kabul edilse de nakil uygunluk açısından asıl olan kronolojik yaş yerine ek hastalık, performans ve kırılgenlik durumudur (59).

Çalışmamızın ana çıkış noktalarından biri yaşın nakil sonuçlarına olan etkisidir. 60 yaş altı ve üstü hastaları genel sağ kalım açısından değerlendirdiğimizde, 60 yaş altı grubun genel sağ kalımı 130 ay, 60 yaş ve üstü grubun ise 114 ay olarak gördük. Karşılaştırdığımızda ise $p=0,924$ olup istatistiksel olarak sonucumuz anlamlı olmamakla beraber her iki yaş grubunun da genel sağ kalımlarının arasında fark olmadığını ve yaşın genel sağ kalım sonuçlarını etkilemediğini gördük. Her ne kadar birkaç çalışmada nakil yaşı azalmış GSK ile ilişkilendirilse de önceki çalışmalarla da benzer olarak nakil yaşının GSK ile anlamlı ilişkide olmadığını tekrardan görmüş olduk (60). Benzer değerlendirmeyi PSK için de yaptık. 60 yaş altı grubun PSK median 39 ay, 60 yaş ve üzeri grubun ise median 37 aydır. İstatistiksel olarak görülen bu anlamsızlık ($p=0,948$) klinik değerlendirmede bize PSK'nin de yaştan bağımsız olduğunu

gösterdi. Literatüre baktığımızda ise; 60 yaş altı ve üstü miyelom hastalarının otolog nakil sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, gruplardaki GSK ve PSK gruplar arasında benzer görülmüştür (52). 65 yaş ve üzeri MM hastalarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da nakil sonrası yanıtlar ve GSK verilerinin yine benzer olduğu görülmüş (49). Genel çerçevede baktığımızda MM tedavisinde OKHN kararı alırken kronolojik yaş faktörünün ana faktör olmaması gerektiğini söyleyebiliriz.

Tüm kanserlerde olduğu gibi MM’de de riski ön görmek adına evreleme yapılır. MM’de güncel olarak kullanılan evreleme sistemi IMWG tarafından oluşturulmuş olan R-ISS sistemidir. Hastanın albümin ve beta 2 mikroglobulin değerlerine ek olarak LDH düzeyi ve sitogenetik özellik de kullanılır. Çalışmaya dahil olan hastalarda 60 yaş altı ve üstü grupların R-ISS dağılım oranlarını benzer olarak gördük. Çalışmamızda R-ISS 1’yi bir grup, R-ISS 2 ve 3’ü bir grup olarak değerlendirdik ve 60 yaş altı ve üstü yaş gruplarında baktığımız GSK ve PSK değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığını gördük. R-ISS1’de median GSK 130 ay, R-ISS 2 ve 3 grubunda ise 126 ay $p=0,083$ olarak değerlendirdik. Daha geniş bir hasta grubu ile yapılacak olan çalışmada R-ISS ye göre değerlendirilen GSK durumunun anlamlılığa erişeceğini düşündük. PSK’de ise R-ISS 1’de 50 ay iken R-ISS 2 ve 3 grubunda 37 ay $p=0,136$ olarak değerlendirdik. Literatüre baktığımızda hastalığın evresinin hem PSK hem de GSK ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (61). R-ISS'ye göre yapılan 475 hastanın dahil edildiği bir çalışmada evreler kendi içlerinde değerlendirilmiş ve 3 yıllık ve 5 yıllık GSK sonuçlarının R-ISS ile anlamlı olduğu ama PSK’de anlamlı olmadığı görülmüştür (62). R-ISS evrelemesi ile yaptığımız kendi analizlerimizde, ileri evredeki hastaların GSK ve PSK sürelerinde azalma görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlılık sağlamamaktadır.

EMD olmaması durumunda OS 130 ay, EMD varlığında ise median değer saptanamamıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,769$) Her ne kadar EMD varlığında MM gidişatının daha zorlu olduğunu biliyor olsak da, EMD’li hasta sayısının yeterli olmaması nedeni ile genel sağ kalım açısından tam bir karşılaştırma yapmak mümkün olmadı. PSK için değerlendirildiğinde de her iki grupta da fark görülmedi.

Çalışmamızda baktığımızda 60 yaş altı grupta nakledilen ortalama hücre sayısı $4,6.10^6$, 60 yaş ve altında ise $4,58.10^6$. Gruplar arasında baktığımızda ise nakledilen CD34+ hücre sayıları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,374$). 60-65 yaş grubu ve ≥ 65 yaş grubundaki hastaların CD34+ kök hücre sayısının incelendiği bir çalışmada, nakledilen hücre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamış; bu da seçilen hastalarda yaş

faktöründen bağımsız olarak başarılı kök hücre mobilizasyonunun mümkün olabileceğini ortaya koymuştur (63). Mobilizasyon için muhtemel donörler, yaşlarından bağımsız olarak seçilmelidir (64).

Gruplarımızın engraftman sürelerini karşılaştırdığımızda 60 yaş altı grubun median nötrofil engraftman süresi 11 gün, trombosit engraftman süresi 12 gündür. 60 yaş üstü grubunda median nötrofil engraftman süresi 11 gün, trombosit engraftman süresi 12 gündür. Gruplar arasında farklılık bulunmamıştır ve bu da engraftman başarısının ve süresinin yaştan bağımsız olduğunu bize göstermiştir. Literatüre baktığımızda nakledilen CD34+ hücre sayısı ile nötrofil ve trombosit engraftmanı arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. CD 34+ hücre dozu lökosit ve trombosit tutunmasının en güçlü belirleyicisi olarak yorumlayan çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada $>5,0.10^6$ hücre/kg CD 34+ hücre dozu MM hastalarında hızlandırılmış nötrofil ve trombosit tutunmasına yol açtığı belirtilmiş (65). 91 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada, otolog periferik kök hücre naklinde engraftmanı etkileyen etkenleri araştıran bir çalışmada yaştan bağımsız olarak nötrofil engraftman süresi 10 gün, trombosit engraftman süresi 13 gün olarak değerlendirilmiş olup yaş cinsiyet, tanı, CD34+ hücre sayısı da değerlendirilmiş ve çok değişkenli analizde anlamlı farklılık elde edilememekle birlikte tek değişkenli analizde trombosit engraftmanı için CD34+ hücre sayısı $>7.10^6$ /kg olması durumunda anlamlı farklılık olduğu görülmüş (66)

Engraftman için optimal hücre sayısı net olmamakla birlikte, pek çok merkezde $1,0.10^6$ CD34+ hücre/kg'ın altındaki hücre dozlarının yetersiz olduğu düşünülmektedir ve minimum nakledilen hücre sayısının $2,0.10^6$ CD34+ hücre/kg olması gerektiği de savunulmaktadır (67).

Yaş, komorbidite, hastalık durumu gibi pek çok faktör MM hastalarında nakil kararını etkileyebilmektedir. Nakil sonrası değerlendirme için 100.gün yanıtlarına baktığımızda, nakil cevabı ÇİKY ve TY olan hastaların GSK ve PSK'yi istatistiksel olarak anlamlı bulduk ve nakil sonrası cevabın önemini bir kez daha gördük. Nakil sonrası TY veya ÇİKY yanıtı, EMD, R-ISS ve yaş baz alındığında, CR veya VGPR yanıtı olanların HR 0,366 olarak görüldüğü PSK'yi daha çok etkilediği bir kez daha görülmüştür.

Nakil yanıtını yaşa göre kıyasladığımızda ise ÇİKY veya TY cevap alınan 60 yaş altı ile 60 yaş ve üstü grubun GSK ve PSK sonuçları birbirlerine yakın olup istatistiksel olarak anlamlılık içermemektedir. İstatistiksel olarak anlamlılık barındırmaması bize bu durumun yaştan bağımsız olduğunu gösterdi. Bu durum çalışmayı yaparken yola çıktığımız otolog kök hücre nakli sonuçlarının yaştan bağımsız olduğu hipotezini destekler niteliktedir. Literatürde

de nakil sonrası TY ve ÇİKY elde edilen hastaların GSK ve PSK sonuçlarının daha iyi olduğu görülmüş (68). Nakil kararında kronolojik yaştan ziyade biyolojik faktörlerin dikkate alınmasının daha önemli olduğunu bir kez daha gördük.

Sonuç olarak çalışmamız yaşın tek başına nakil sonuçlarını olumsuz yönde etkilemediğini göstermektedir. Bu, nakil kararında biyolojik yaştan ziyade hastanın genel durumu, performans seviyesi ve komorbiditelerinin dikkate alınmasının daha önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Yaşın tek başına bir risk faktörü olmaması gerektiğini ve GSK ve PSK’de belirleyici ana faktörün nakil sonrası 100. gün yanıtı olduğunu desteklemektedir.



8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız, MM hastalarında OKHN 60 yaş ve üzeri hasta grubunda da güvenle uygulanabileceğini göstermiştir. Yaşın, tek başına nakil sonuçlarını olumsuz etkilemediği; GSK ve PSK açısından 60 yaş altı ve üstü hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Nakil sonrası 100. gün yanıtlarının (TY ve ÇİKY) daha belirleyici olduğu, yaşın tedavi sonuçları üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Ayrıca, nakil sonrası CD34+ hücre sayısı ve engraftman süreleri açısından da yaş grupları arasında bir farklılık bulunmamıştır. Bu bulgular, OKHN'nin ileri yaşta da başarılı sonuçlar verdiğini ve kronolojik yaş yerine biyolojik faktörlerin dikkate alınması gerektiğini desteklemektedir.

Öneriler:

1. Otolog kök hücre nakli kararlarında kronolojik yaş yerine biyolojik yaş, performans durumu ve komorbiditeler göz önünde bulundurulmalıdır.
2. R-ISS evreleme sistemi ile sağ kalım ilişkisini daha iyi değerlendirebilmek için, daha geniş hasta gruplarıyla ileri çalışmalar yapılmalıdır.
3. 60 yaş ve üzeri hastalarda OKHN'nin uygulanabilirliği ve güvenliği dikkate alınarak, bu tedavi seçeneği daha geniş bir hasta grubuna sunulmalıdır.
4. Destekleyici bakım yaklaşımlarındaki gelişmelerin nakil sonrası mortaliteyi düşürdüğü göz önünde bulundurularak, bu süreçlerin titizlikle uygulanması gerekmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Beksac M, Seval GC, Kanellias N, Coriu D, Rosiñol L, Ozet G, et al. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome. *Haematologica*. 2021;106(4):1228.
2. Güneş AKG, A. İ. Tekinalp, A. Gedük, A. Özlü, C. Çekdemir, D. Can, E. S. Kırkızlar, H. O. Demiriz, I. Ş. Ermantaş, N. Aytan, P. Maral, S. Iltar, U. Malkan, Ü. Y. Aslan, V. . Multiple Myelom Tanı ve Tedavi Klavuzu. *Türk Hematoloji Derneği*. 2020.
3. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):17046.
4. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49.
5. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
7. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48.
9. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol*. 2013;163(4):465-77.
10. 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*. 2009;113(22):5412-7.
11. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ, 3rd, Larson DR, Benson JT, Colby CL, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(11):1071-9.
12. Manier S, Kawano Y, Bianchi G, Roccaro AM, Ghobrial IM. Cell autonomous and microenvironmental regulation of tumor progression in precursor states of multiple myeloma. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(4):426-33.
13. Maura F, Petljak M, Lionetti M, Cifola I, Liang W, Pinatel E, et al. Biological and prognostic impact of APOBEC-induced mutations in the spectrum of plasma cell dyscrasias and multiple myeloma cell lines. *Leukemia*. 2018;32(4):1044-8.
14. Misund K, Keane N, Stein CK, Asmann YW, Day G, Welsh S, et al. MYC dysregulation in the progression of multiple myeloma. *Leukemia*. 2020;34(1):322-6.

15. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, Schroeder G, Plevak MF, Dispenzieri A, et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res.* 2002;8(7):2210-6.
16. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Wellik L, et al. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood.* 2003;101(5):1715-7.
17. Guillerey C, Nakamura K, Vuckovic S, Hill GR, Smyth MJ. Immune responses in multiple myeloma: role of the natural immune surveillance and potential of immunotherapies. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(8):1569-89.
18. Roodman GD. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer.* 1997;80(8 Suppl):1557-63.
19. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia.* 2009;23(3):435-41.
20. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2010;21(2):325-30.
21. Baz R, Alemany C, Green R, Hussein MA. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias: a retrospective review. *Cancer.* 2004;101(4):790-5.
22. Kyrtsolis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, Sachanas S, Tzenou T, Papadogiannis A, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007;137(3):240-3.
23. 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. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9.
24. 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.* 2012;119(9):2100-5.
25. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e46.
26. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood.* 2011;117(11):3025-31.
27. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Greipp PR, Litzow MR, Henderson KJ, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood.* 2005;106(8):2837-40.
28. Billecke L, Murga Penas EM, May AM, Engelhardt M, Nagler A, Leiba M, et al. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2013;161(1):87-94.

29. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-27.
30. Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, Kaufman JL, Reeves B, Rodriguez C, et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(10):e825-e37.
31. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396(10245):186-97.
32. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-34.
33. 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*. 2016;127(24):2955-62.
34. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;390(4):301-13.
35. Arora S, Majhail NS, Liu H. Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in Contemporary Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(4):200-5.
36. de la Rubia J, Bladé J, Lahuerta JJ, Ribera JM, Martínez R, Alegre A, et al. Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34+ cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study. *Haematologica*. 2006;91(5):621-7.
37. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(4):490-9.
38. Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L, et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood*. 1995;86(10):3961-9.
39. Dreger P, Klöss M, Petersen B, Haferlach T, Löffler H, Loeffler M, et al. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. *Blood*. 1995;86(10):3970-8.

40. Hopman RK, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. *Blood Rev.* 2014;28(1):31-40.
41. Altuntaş F, Korkmaz S. Hematopoietic progenitor cell mobilization. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(6):787.
42. Giralt S, Costa L, Schriber J, Dipersio J, Maziarz R, McCarty J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):295-308.
43. Jantunen E, Putkonen M, Nousiainen T, Pelliniemi TT, Mahlamäki E, Remes K. Low-dose or intermediate-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor for progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(5):347-51.
44. Morris T, Ranaghan L, Drake M. Poor stem cell mobilizers--variation in response to G-CSF dose escalation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(4):448-9.
45. Arslan O, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells. *Transfus Apher Sci.* 2007;37(2):179-85.
46. Sharma M, Zhang MJ, Zhong X, Abidi MH, Akpek G, Bacher U, et al. Older patients with myeloma derive similar benefit from autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1796-803.
47. Er J, Routledge D, Hempton J, Wood C, Joyce T, Harrison S, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients aged ≥ 65 years: a two-centre Australian experience. *Intern Med J.* 2021;51(2):280-3.
48. Cordas Dos Santos DM, Saliba RM, Patel R, Bashir Q, Saini N, Hosing C, et al. Age Is a Prognostic Factor for the Overall Survival of Patients with Multiple Myeloma Undergoing Upfront Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(6):1077-83.
49. El Cheikh J, Kfoury E, Calmels B, Lemarie C, Stoppa AM, Bouabdallah R, et al. Age at transplantation and outcome after autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2011;4(1):30-6.
50. Muchtar E, Dingli D, Kumar S, Buadi FK, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(11):1449-55.
51. Terpos E, Apperley JF, Samson D, Giles C, Crawley C, Kanfer E, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: improved survival in nonsecretory multiple myeloma but lack of influence of age, status at transplant, previous treatment and conditioning regimen. A single-centre experience in 127 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(3):163-70.
52. Reece DE, Bredeson C, Pérez WS, Jagannath S, Zhang MJ, Ballen KK, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients <60 vs ≥ 60 years of age. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(12):1135-43.
53. Siegel DS, Desikan KR, Mehta J, Singhal S, Fassas A, Munshi N, et al. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood.* 1999;93(1):51-4.

54. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2017;3(1):28-35.
55. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086-107.
56. Cipkar C, Chen C, Trudel S. Antibodies and bispecifics for multiple myeloma: effective effector therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):163-72.
57. Mizuno S, Kawamura K, Hanamura I, Sunami K, Mori T, Nakamura F, et al. Efficacy and safety of autologous stem cell transplantation in patients aged ≥ 65 years with multiple myeloma in the era of novel agents. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1595-604.
58. Auner HW, Szydlo R, Hoek J, Goldschmidt H, Stoppa AM, Morgan GJ, et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(2):209-15.
59. Femand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9227-33.
60. Huang LW, Bacon W, Cirrincione C, Peterson B, Long G, Rizzieri D, et al. Efficacy and safety of high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in senior versus younger adults with newly diagnosed multiple myeloma. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):752-9.
61. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22.
62. Kastritis E, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Eleutherakis-Papaïakovou E, et al. Evaluation of the Revised International Staging System in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2017;102(3):593-9.
63. Dogu MH, Batgi H, Erkurt MA, Hacıoglu S, Tekgunduz E, Kaya E, et al. Stem cell mobilization kinetics in elderly patients with multiple myeloma. *Transfus Apher Sci*. 2018;57(2):204-7.
64. Ozen M, Gunduz M, Topcuoglu P, Toprak SK, Dalva K, Gurman G, et al. The effect of age on peripheral stem cell mobilization in healthy donors, single center experience. *J Clin Apher*. 2017;32(1):16-20.
65. Kushwaha N, Kumar S, Sheikh MA, Philip J, Sharma S, Biswas AK, et al. Association of CD 34 positive cell dose with engraftment kinetics in autologous peripheral blood stem cell transplant patients of multiple myeloma. *Med J Armed Forces India*. 2022;78(3):296-301.

66. Ergene U, Cağirgan S, Pehlivan M, Yilmaz M, Tombuloğlu M. Factors influencing engraftment in autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (PBSCT). *Transfus Apher Sci.* 2007;36(1):23-9.
67. Pérez-Simón JA, Martín A, Caballero D, Corral M, Nieto MJ, Gonzalez M, et al. Clinical significance of CD34+ cell dose in long-term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(12):1279-83.
68. Kumar L, Ghosh J, Ganessan P, Gupta A, Hariprasad R, Kochupillai V. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: what predicts the outcome? Experience from a developing country. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(6):481-9.

